

Mise à jour des connaissances sur les principaux minéraux et vitamines de la micronutrition



Pourquoi et comment les intégrer dans une démarche de consultation médicale ?

Les questions ?

- Qui dépister et pourquoi ?
- Quel test ?
- Comment interpréter les résultats ?
- Comment supplémer ?

- Objectif :

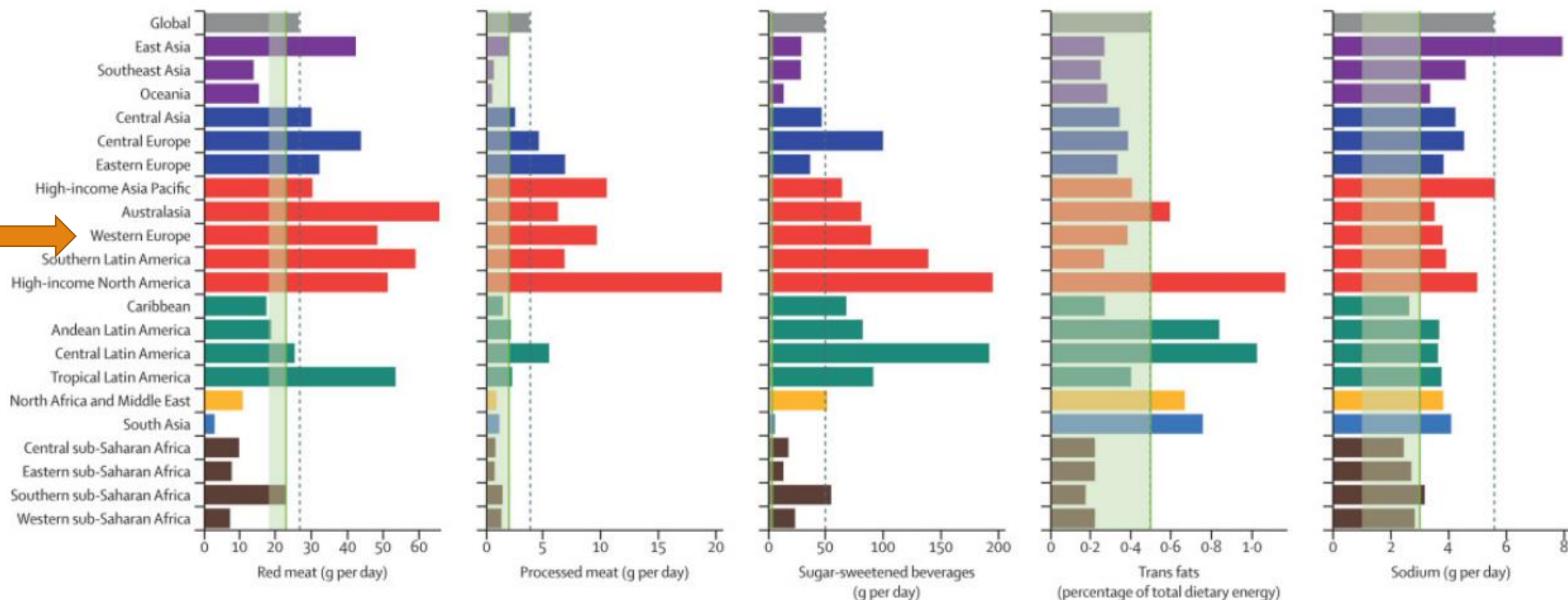
Intégrer la micronutrition des déficits nutritionnelles dans le cabinet médical

Alimentation et santé

- Cette étude visait à évaluer la consommation des principaux aliments et nutriments dans 195 pays et à quantifier l'impact de leur consommation sous-optimale sur la mortalité et la morbidité liées aux maladies non transmissibles.
- En 2017, 11 millions de décès et 255 millions étaient attribuables à des facteurs de risque alimentaires.
- Une consommation élevée de sodium (3 millions [1-5] de décès et 70 millions d'AVCI (espérance de vie corrigée de l'incapacité), une faible consommation de céréales complètes (3 millions [2-4] de décès et 82 millions [59-109] d'AVCI) et une faible consommation de fruits (2 millions [1-4] de décès et 65 millions [41-92] d'AVCI) étaient les principaux facteurs de risque alimentaires pour les décès et les AVCI à l'échelle mondiale et dans de nombreux pays.
- Interprétation : Cette étude dresse un tableau complet de l'impact potentiel d'une alimentation sous-optimale sur la mortalité et la morbidité liées aux maladies non transmissibles, soulignant la nécessité d'améliorer l'alimentation dans tous les pays.

GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. Erratum in: Lancet. 2021 Jun 26;397(10293):2466. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.

Alimentation et santé



Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud

nutritionnel diplômé fédéral

Figure 1 Age-standardised intake of dietary factors among adults aged 25 years or older at the global and regional level in 2017

La micronutrition VERSUS nutrition

- Aux USA, en 2018, plus de 57 % des adultes (64 % des américaines) ont eu recours à un complément alimentaire chaque mois
- Chez les plus de 60 ans, ils étaient 80 %

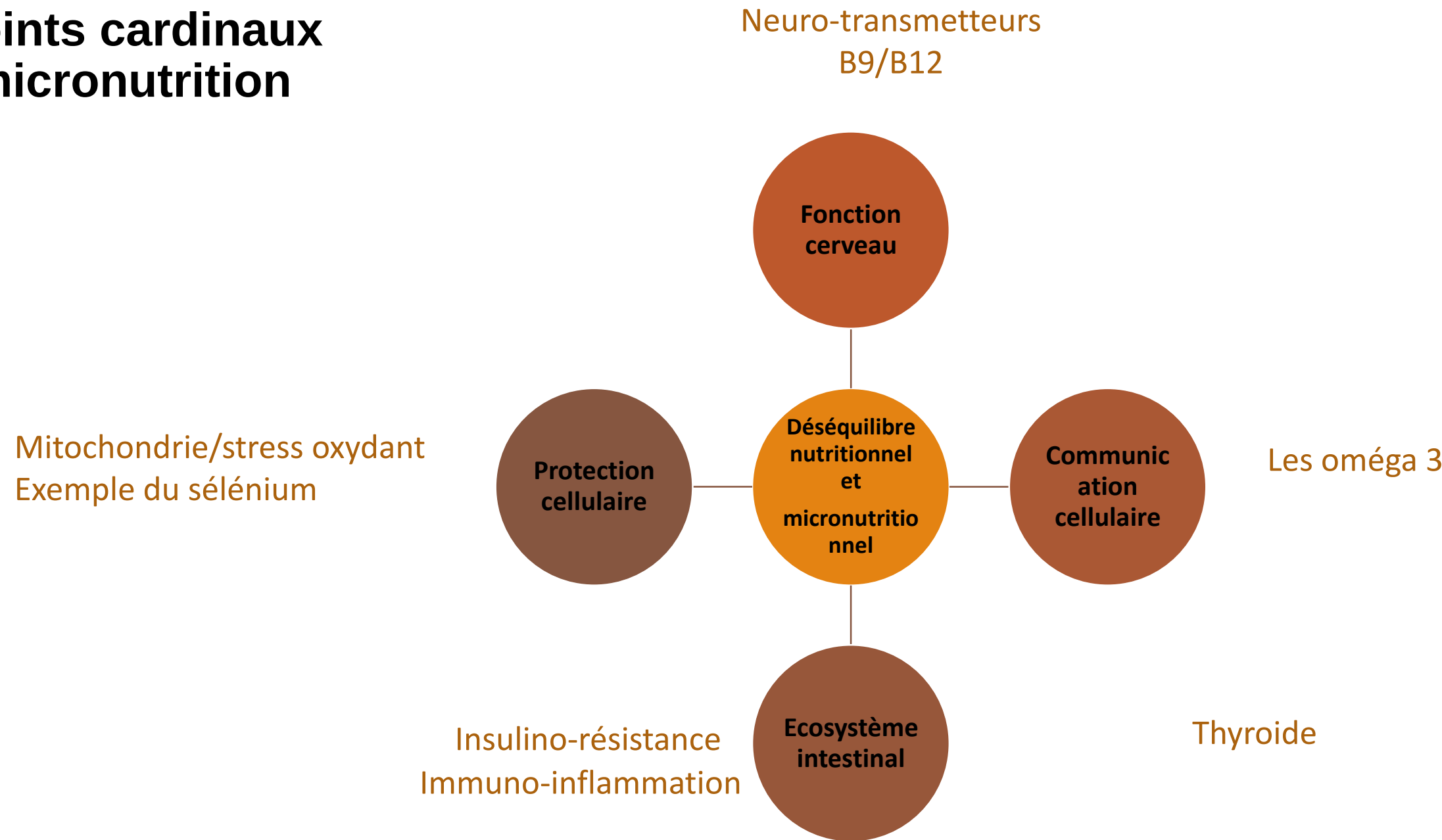
Mishra S, Stierman B, Gahche JJ, Potischman N. Dietary Supplement Use Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2021 Feb;(399):1-8. PMID: 33663653.

Consommation pour se rassurer ? Pour palier une alimentation de type western diet ?

La micronutrition définition

- La micronutrition consiste à analyser non seulement le statut micronutritionnel de l'individu, si possible à partir de marqueurs biologiques lorsque les déficits sont objectivables, mais surtout de les corrélérer avec l'état de santé, le mode de vie et les habitudes alimentaires de ce même individu.
- De nombreux troubles fonctionnels et altérations de la qualité de la vie peuvent en effet traduire l'existence d'un déficit nutritionnel, ou plus globalement une incapacité de la cellule (et par conséquent de certains tissus) à fonctionner de manière optimale.

Les points cardinaux de la micronutrition



POURQUOI FAIRE UNE BIOLOGIE DES MARQUEURS EN MICRONUTRITION

- Encadrer, guider le suivi nutritionnel et micronutritionnel
- Personnaliser par des corrections ciblées
- Objectiver le suivi, évaluer la prise en charge (monitoring)

BIOLOGIE CONVENTIONNELLE ET BIOLOGIE FONCTIONNELLE

Valeurs de référence : déterminer dans les laboratoires, consensuelles ou adoptés par les fabricants de réactifs

Valeurs Santé : Etablissement de plages optimales de médecine préventive lorsque les données permettent de les définir.

Quelles données ?

Session 1 : les principaux minéraux de la prise en charge fonctionnelle

Zinc, sélénium, fer, magnésium, iode,
notion sur le cuivre, le chrome

ZINC

Généralités

- Élément le plus abondant dans l'organisme avec le fer
- Organisation mondiale de la santé l'a désignée comme l'un des principaux facteurs de morbidité

Quel méthode biologique ?

- **Dosage sérique (le plus fiable)**

Valeur biologique de référence

- 10,7 - 18,5 $\mu\text{mol/l}$ ou
- 70-121 $\mu\text{g/dL}$

Valeur santé : > 110 $\mu\text{g/dL}$

- 10,8 - 14,3 $\mu\text{mol/l}$

Rôle principale : essentiel pour la synthèse de l'ADN, la transcription de l'ARN via les «zinc transcription factors».

→ indispensable à la croissance cellulaire, la cicatrisation, l'immunité, le métabolisme insulinaire et thyroïdien, la reproduction et la fertilité, au goût-odorat et vision...

ZINC, épidémiologie

- **Le déficit en zinc est relativement fréquent.** Il a été estimé à environ un tiers de la population mondiale, avec des estimations allant de 4 à 73 % selon les sous-régions

Sandstead HH. Zinc deficiency. A public health problem? Am J Dis Child. 1991;145:853–9

- Une étude épidémiologique de 2019 a révélé **une carence en zinc de 70 % pour des enfants** d'âge pré-scolaire dans des bidonvilles en Inde provenant d'une alimentation principalement céréalière et d'une augmentation des infections subclinique

Dhingra U, Hiremath G, Menon VP, Dhingra P, Sarkar A, Sazawal S. Zinc deficiency: descriptive epidemiology and morbidity among preschool children in peri-urban population in Delhi, India. J Health Popul Nutr. 2009;27(5):632–639. doi:10.3329/jhpn.v27i5.3639

- **L'âge est un grand facteur de risque** de baisse du statut du zinc en lien avec un apport alimentaire insuffisant et une altération de l'utilisation, de la distribution et de l'absorption du zinc

Ervin RB, Kennedy-Stephenson J. Mineral intakes of elderly adult supplement and non-supplement users in the third national health and nutrition examination survey. J Nutr. 2002;132:3422–3427.

Zinc et maladies chroniques

Le zinc a un effet critique sur l'homéostasie, la fonction immunitaire, le stress oxydatif, l'apoptose et le vieillissement, et des troubles importants d'un grand intérêt pour la santé publique sont associés à une carence en zinc.

Dans de nombreuses maladies chroniques, dont l'athérosclérose, plusieurs tumeurs malignes, les troubles neurologiques, les maladies auto-immunes, le vieillissement, les maladies dégénératives liées à l'âge et la maladie de Wilson, la carence en zinc concomitante peut compliquer les caractéristiques cliniques, affecter négativement le statut immunologique, augmenter le stress oxydatif et conduire à la génération de cytokines inflammatoires.

Dans ces maladies, le stress oxydatif et l'inflammation chronique peuvent jouer un rôle causal important. **Il est donc important que le statut en zinc soit évalué dans tous les cas et que la carence en zinc soit corrigée**, car les propriétés uniques du zinc peuvent avoir des avantages thérapeutiques significatifs dans ces maladies.

Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. Arch Toxicol. 2012 Apr;86(4):521-34. doi: 10.1007/s00204-011-0775-1. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22071549.

ZINC, immunité et antivirale

- Une baisse du zinc dans l'organisme entraîne une dysrégulation de la réponse immunitaire et favorise **l'augmentation des médiateurs inflammatoires.**
- Le manque de zinc altère notre immunité !

Keith A. McCall, Chih-chin Huang, Carol A. Fierke, Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes, The Journal of Nutrition, Volume 130, Issue 5, May 2000, Pages 1437S–1446S,

-> puissant stabilisateur de la membrane avec action comme antihistaminique en s'opposant à la libération d'histamine par les mastocytes, prévention allergies

-> essentiel à la maturation des lymphocytes T (immunité)

-> production optimale d'interféron, raccourcit durée rhume

-> favorise la libération de l'interleukine IL-2, un facteur immunitaire qui permet de stimuler les lymphocytes T régulateurs (maladies auto-immunes)

- une étude publiée sur Lancet indique que le zinc pourrait être utilisé en complément d'une monothérapie ou comme thérapie combinée avec la cyclosporine, le lopinavir-ritonavir, l'interféron bêta-1b, la ribavirine, le remdesivir, les anticorps monoclonaux et les peptides antiviraux **ciblant le 2019-nCoV**

Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet. 2020;395(10224):e35–e36. doi:10.1016/S0140-6736(20)30305-6

Zinc et hépatopathies

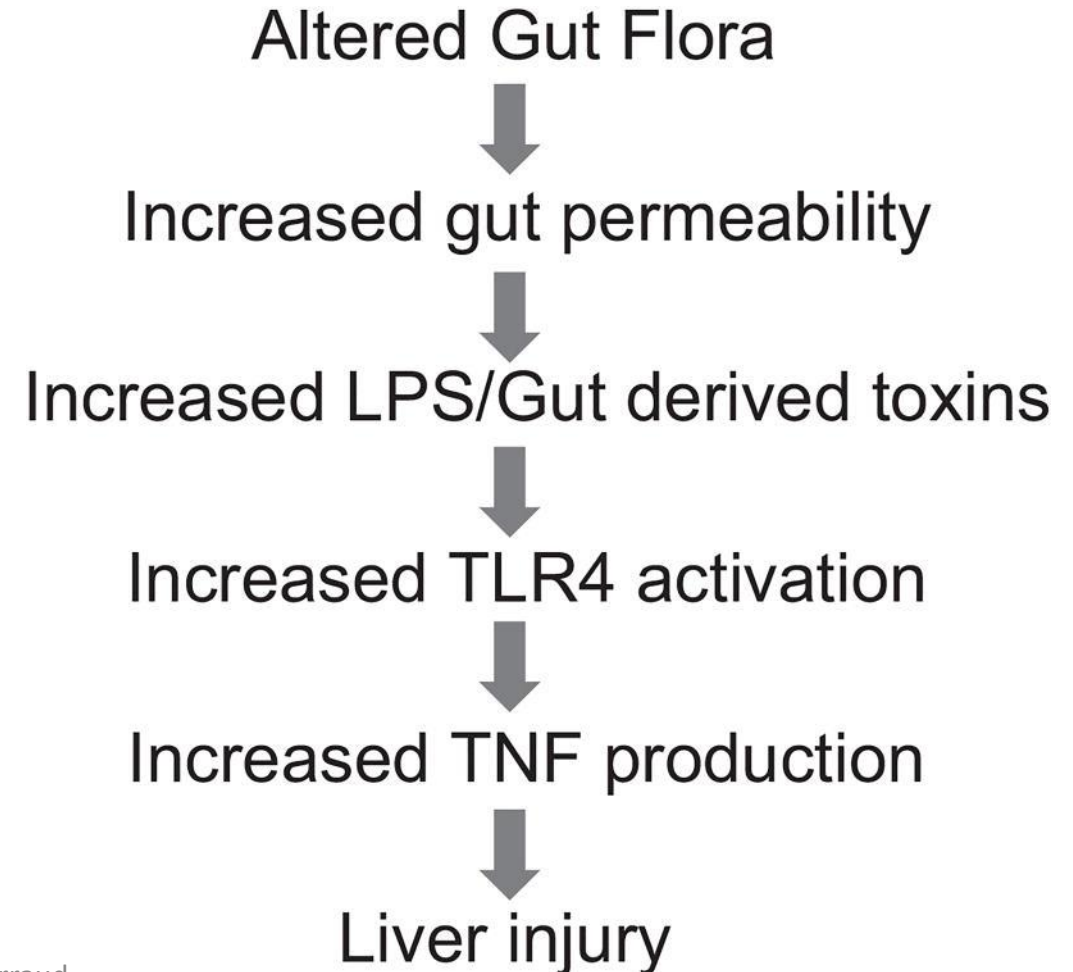
Le déficit en zinc est observé dans pratiquement toutes les hépatopathies, qu'elles soient éthylique, virale ou autres.

Les mécanismes sous jacents sont des apports alimentaires insuffisants, une excrétion urinaire accrue, l'activation de certains transporteurs et l'induction de la métallothionéine hépatique. Les manifestations cliniques sont variées allant des lésions cutanées, de cicatrisation retardée, et d'altérations de l'état mental et immunitaire.

La supplémentation atténue, voire bloque, la progression de l'hépatopathie éthylique par plusieurs mécanismes : stabilisation de la fonction barrière digestive, réduction de l'endotoxémie, de la production de cytokines pro inflammatoires et du stress oxydatif, avec atténuation de l'apoptose des hépatocytes.

Des études administrant 50 mg à 200 mg de zinc élémentaire par jour avec les repas suggèrent des améliorations de la fonction hépatique dans les hépatites éthyliques et virales.

Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2012 Feb;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534. Erratum in: *Nutr Clin Pract.* 2012 Apr;27(2):305. Mohammad, Mohammad K [corrected to Mohammad, Mohammad K]. PMID: 22307488; PMCID: PMC6027651.



ZINC, quand envisager un dosage ?

Mauvaise
cicatrisation

Perte du goût et de
l'odorat

Infections
récurrentes

Perturbation du
métabolisme de
l'insuline

Altération de la
qualité de la peau,
des ongles et des
cheveux

Vieillesse

Pathologies
chroniques

Atteintes
hépatiques

Public cible : Apport insuffisant (végan), femmes enceintes ou allaitantes, fumeurs, les sportifs de haut niveau...

Zinc, que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels

- lien avec la protéine -> 50 % des apports !

Complémentation

- 10 à 50 mg/ jour (bisglycinate ou citrate de préférence). Pas de forme minéral.
- En ce qui concerne les doses préventives utilisées, il a été noté qu'à long terme, un apport ≤ 25 mg/jour était recommandé, car un apport élevé en zinc peut perturber l'équilibre en cuivre

EU Scientific Committee on Food . Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc. European Commission; Brussels, Belgium: 2003.

> 50 mg en traitement spécifique

Traitement à durée variable en fonction du déficit.

Associer avec vitamine A, D et C , sélénium au besoin en cas d'infections à répétitions

Zinc, que faire en cas de déficit ?

Suivi biologique

- contrôle à six mois / un an
- En cas de redéficit
 - > approche fonctionnelle : les infections froides
 - > hépatocytose

Analyse complémentaire

- Sélénium-Cuivre

Mon conseil

- A raison de 25 mg/jour, possible de remonter un déficit de 1 $\mu\text{mol/l}$ par mois !
- Sauf en cas de dysbiose intestinale

Zinc, étude de cas

- **Célia**

50 mg bisglycinate de zinc par jour

Cuivre : des doses élevées de Zn (100 - 150mg/jour) peuvent réduire l'absorption du cuivre

Zinc	* 7,7	10,8 - 14,3	µmol/l
Cuivre	* 25,3	11,6 - 19,0	µmol/l
Sélénium	1,09	1,00 - 1,50	µmol/l

Sélénium

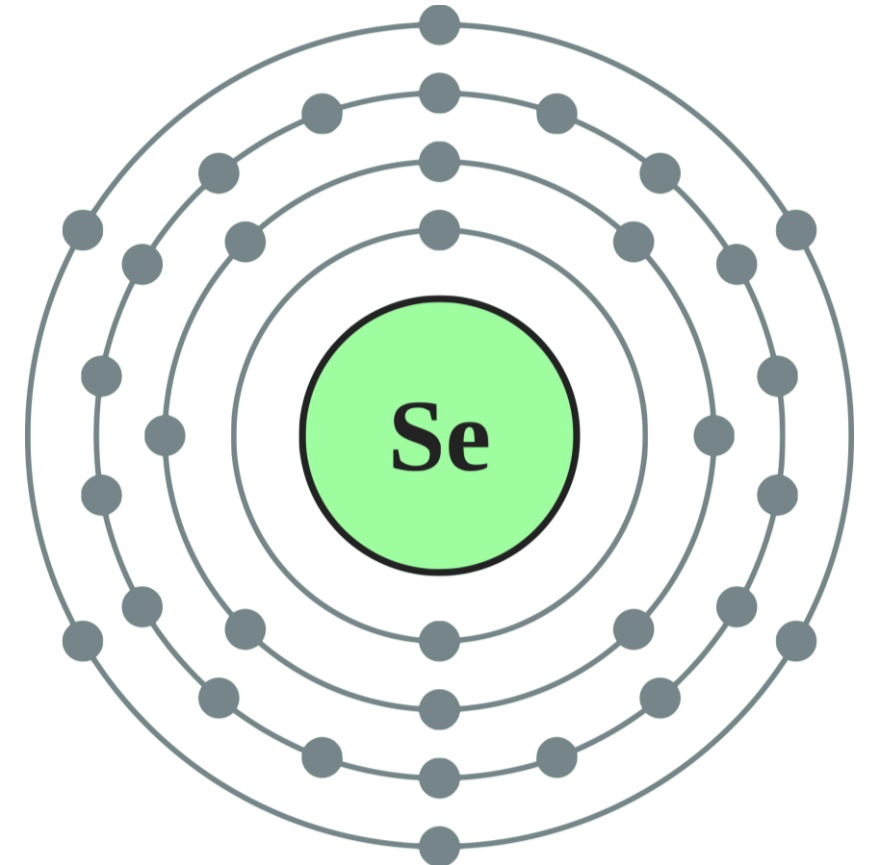
Valeur biologique de référence

- $>1,00 - <1,50 \mu\text{mol/l}$
- $77-118 \mu\text{g/L}$

Dosage sérique

Rôle principale

- Indispensable au fonctionnement des sélénoprotéines : Antioxydant, cofacteur de la glutathion peroxydase, Intervient dans la synthèse d'Ubiquinone (Q10), dans la conversion de l'hormone thyroïdienne T4 ---> T3, dans la synthèse de cellules immunocompétentes (Lymph T et B) et dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), donc dans la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires et des leucotriènes (immunité)
- **Le déficit** est associé à la stérilité, une cardiopathie dilatée juvénile, une mortalité accrue, des altérations immunitaires et à un déclin des fonctions cognitives



Sélénium

- **Symptômes de carence** : peu de symptômes spécifique en cas de carence légère.

En cas de carence sévère : hypertension artérielle, AVC, insuffisance cardiaque, baisse de l'immunité, troubles hépatiques et thyroïdiens

Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. Curr Protein Pept Sci. 2014;15(6):598-607. doi: 10.2174/1389203715666140608151134. Erratum in: Curr Protein Pept Sci. 2018;19(7):725. PMID: 24910086.

- **Excès** : troubles digestifs tels que vomissements, nausées, lésions oculaires, lésions cutanées, odeur d'ail se dégage du patient à cause des lésions de l'estomac. perte de cheveux, changements de la structure des ongles

(risque faible car plus d'incorporation dans les protéines)

La sélénose survient chez l'humain pour des prises chroniques dès 750 mg/jour.

Sélénium, diabète

- Etude de cohorte, comprenant 3 630 femmes et 3 535 hommes, qui n'étaient pas atteints de DT2 ni de maladies cardiaques au départ, en 1982-1983 et 1986-1987
- Nos résultats suggèrent qu'un taux plus élevé de Se dans les ongles des pieds, **un biomarqueur de la consommation de Se alimentaire, est associé à une incidence plus faible de DT2 chez les hommes et les femmes américains généralement en bonne santé.**

Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, Hu FB, Mozaffarian D. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. Diabetes Care. 2012 Jul;35(7):1544-51. doi: 10.2337/dc11-2136. Epub 2012 May 22. PMID: 22619078; PMCID: PMC3379617.

- Parmi les 13 études d'observation, **8 ont démontré une association positive entre les concentrations plasmatiques de sélénium et le risque de diabète**

Kohler LN, Foote J, Kelley CP, Florea A, Shelly C, Chow HS, Hsu P, Batai K, Ellis N, Saboda K, Lance P, Jacobs ET. Selenium and Type 2 Diabetes: Systematic Review. Nutrients. 2018 Dec 5;10(12):1924. doi: 10.3390/nu10121924. PMID: 30563119; PMCID: PMC6316380.

→ Pas d'étude clinique...

Sélénium, déficit et immunité

- Le déficit favorise les infections, notamment virales, en favorisant la conversion vers la virulence de virus normalement peu pathogènes comme le coxsackie B3 ou l'influenza A, dont le génome est modifié.

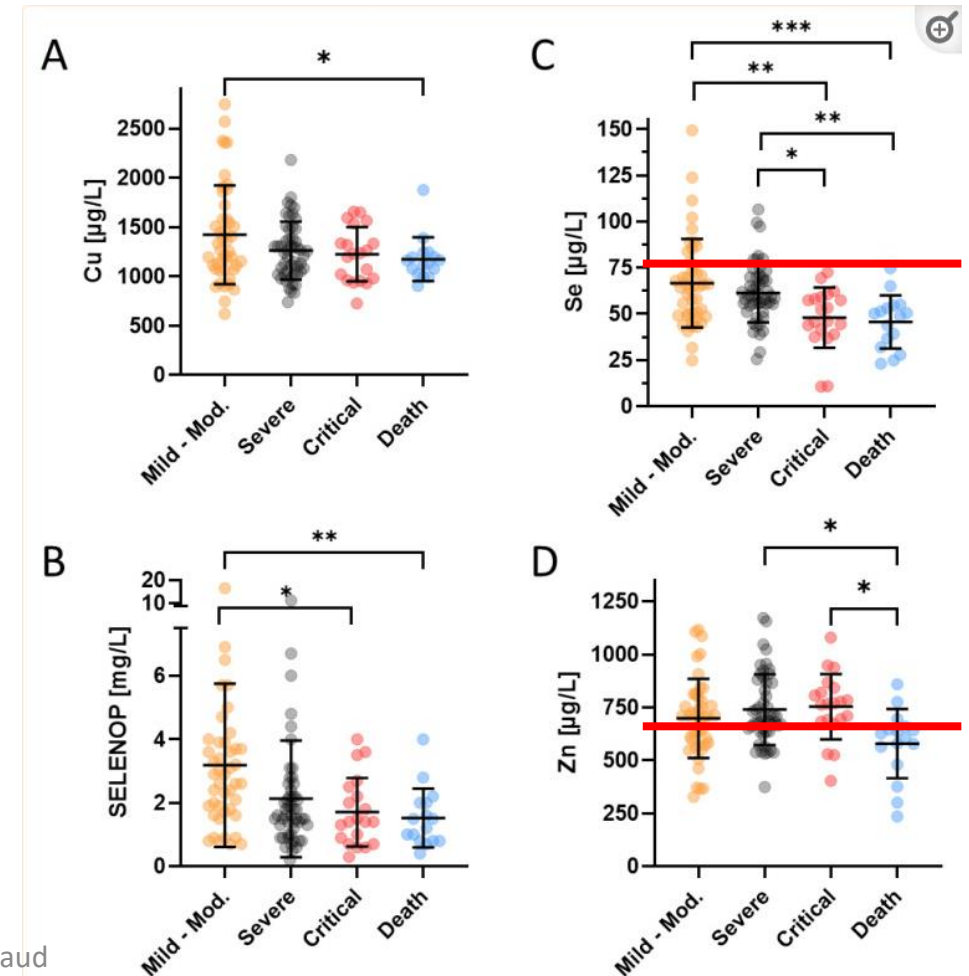
Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, Barclay D, Levander OA. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. FASEB J. 2001 Jun;15(8):1481-3. PMID: 11387264.

Beck MA, Williams-Toone D, Levander OA. Coxsackievirus B3-resistant mice become susceptible in Se/vitamin E deficiency. Free Radic Biol Med. 2003 May 15;34(10):1263-70. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00101-1. PMID: 12726914.

Sélénium, déficit et covid-19

- Un statut insuffisant en Se et/ou Zn lors de l'admission à l'hôpital a été associé à un taux de mortalité plus élevé et à une évolution plus sévère de la maladie dans l'ensemble du groupe d'étude, en particulier dans la population âgée.
- Des associations particulièrement fortes ont été observées pour le risque de décès chez les patients atteints de cancer, de diabète et de maladies cardiaques chroniques ayant un faible statut en Se, et chez les patients diabétiques et obèses souffrant d'une carence en Zn. Un biomarqueur composite basé sur les concentrations sériques ou plasmatiques de Se, SELENOP et Zn à l'admission à l'hôpital s'est avéré être un outil fiable pour prédire l'évolution grave et le décès, ou l'évolution bénigne de la maladie.
- **Nous concluons que l'évaluation des oligo-éléments à l'admission à l'hôpital peut contribuer à une meilleure stratification des patients atteints de COVID-19 et d'autres maladies infectieuses similaires, soutenir les soins cliniques, les interventions thérapeutiques et les besoins de supplémentation adjuvante, et peut s'avérer pertinente pour les patients présentant des comorbidités pertinentes.**

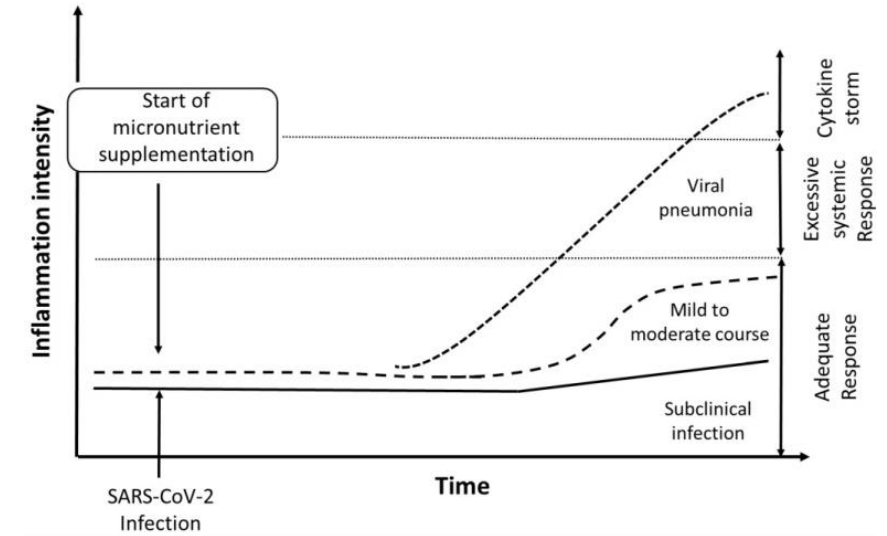
Du Laing G, Petrovic M, Lachat C, De Boevre M, Klingenberg GJ, Sun Q, De Saeger S, De Clercq J, Ide L, Vandekerckhove L, Schomburg L. Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission. *Nutrients*. 2021 Sep 22;13(10):3304. doi: 10.3390/nu13103304. PMID: 34684306; PMCID: PMC8541297.



Sélénium, déficit et covid-19

- Rôle majeur dans le maintien des fonctions mitochondriales altérées en cas d'infection au SARS-COV-2
- Nous recommandons d'instaurer une supplémentation adéquate dans les zones à haut risque et/ou peu de temps après la suspicion d'infection par le SARS-CoV-2. **Les sujets appartenant à des groupes à haut risque devraient bénéficier d'une priorité élevée en ce qui concerne cette thérapie nutritive adjuvante, qui devrait être entamée avant l'administration de mesures médicales spécifiques et de soutien.**

Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. Nutrients. 2020 Aug 7;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358. PMID: 32784601; PMCID: PMC7468884.



Zinc- covid haut dosage

- 115- 184 mg de zinc/jour pendant 10-14 jours

*Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. Int. J. Infect. Dis. 2020
doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.006*

- 220 mg de zinc pendant 5 jours

Sattar Y., Connerney M., Rauf H., Saini M., Ullah W., Mamtani S., Syed U., Luddington S., Walfish A. Three Cases of COVID-19 Disease With Colonic Manifestations. Am. J. Gastroenterol. 2020;115:948–950. doi: 10.14309/ajg.0000000000000692.

Sélénium, quand envisager un dosage?

Antécédents de
cancer

Signes de
vieillessement
prématuré/
Cataracte

Troubles
immunitaires et
inflammatoires

Hypertension

Cardiopathies

Infertilité

Troubles
thyroïdien-
hashimoto

Prise de poids
résistance à
l'amincissement

Public cible : Apport insuffisant (végan), femmes enceintes ou allaitantes, fumeurs, les sportifs de haut niveau, personnes âgées, personnes en vulnérabilité immunitaire ...

Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

Sélénium, que faire en cas de déficit?

Sources : aliments riches en protéines et noix du brésil (Tx variable)

Apport : L'apport quotidien actuel recommandé de sélénium a été établi à 70 µg par jour pour les hommes adultes et à 60 µg par jour pour la femme.

Complémentation : 50 à 100 µg/j voire 200 µg/j dans certains cas

Complémentation spécifique

- Dans les thyroïdites auto-immunes, l'apport de 200 µg/j diminue les anticorps antiperoxydases
Köhrle J. Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Oct;22(5):392-401. doi: 10.1097/MED.000000000000190. PMID: 26313901.
- Sélénium et bien être : 100 µg/jour pendant 5 semaines ↘ anxiété, améliore humeur et états dépressifs
Benton, D., & Cook, R. (1991). The impact of selenium supplementation on mood. Biological Psychiatry, 29(11), 1092–1098

Choisir une forme organique liés aux acides aminés : L-Sélénométhionine

L'absorption du sélénium est exacerbée par les vitamines A, C et E.

Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012;379(9822):1256–68

Sélénium, en cas de déficit ?

Suivi biologique

- contrôle à six mois / un an

Analyse complémentaire

- GPX : enzyme dépendant du sélénium. les pathologies inflammatoires provoquent la redistribution du sélénium vers le foie, le rein et le système réticulo endothélial, entraînant une baisse des taux plasmatiques, même sans déficit.

Mon conseil

- Les noix du brésil ne sont pas des compléments alimentaires !

Les quatre mousquetaires anti-inflammatoire et anti-vieillesse

Des études longitudinales récentes sur l'apport alimentaire quotidien chez les centenaires humains ont montré qu'une teneur satisfaisante en certains micronutriments dans les cellules permet de maintenir plusieurs fonctions immunitaires, un faible degré d'inflammation et de préserver l'activité antioxydante.

Dans notre population vieillissante, les perturbations de l'immunité et des défenses antioxydantes augmentent la susceptibilité aux maladies infectieuses et la perte de mobilité. Or, la personne âgée s'alimente souvent mal, avec des apports caloriques de 1200 1500 kcal/jour qui sont insuffisants à garantir des apports d'ET suffisants (seuil : environ 1800 kcal/jour)

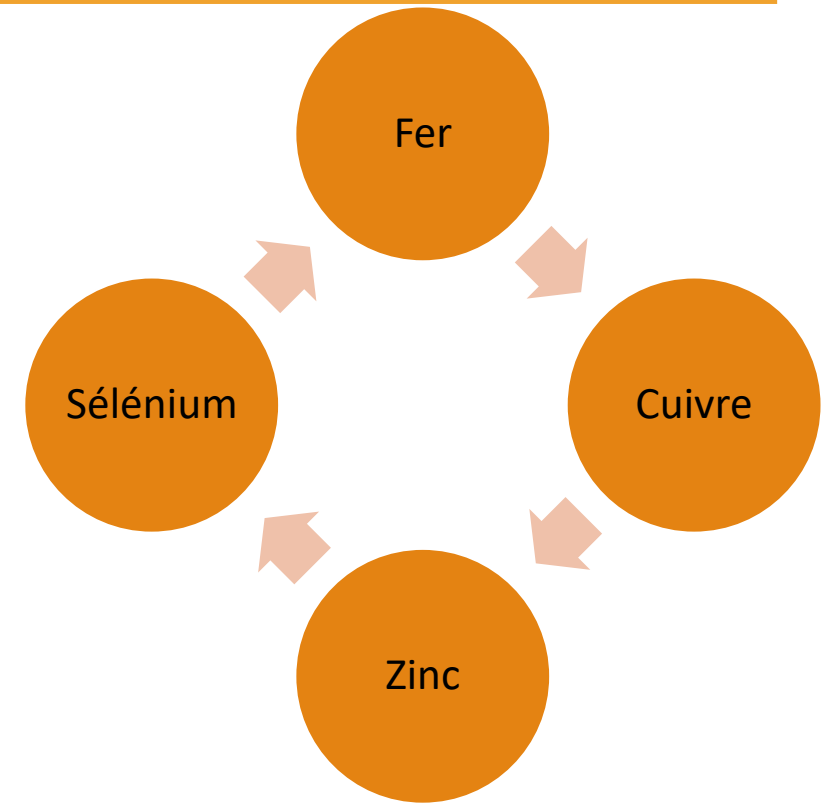
Un statut adéquat influence favorablement le génome via le maintien de capacités de réparations de l'ADN, et d'un rapport Th1/Th2 correct qui atténue la production de cytokines pro inflammatoires.

Les études de supplémentation sur la population âgée ont montré des résultats positifs chez des populations déficitaires.

Les gènes des cytokines pro- et anti-inflammatoires et certains régulateurs clés de l'homéostasie des oligo-éléments, tels que les métallothionéines (MT), sont impliqués dans la susceptibilité aux principales maladies/troubles gériatriques.

Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, Ostan R, Cevenini E, Gonos ES, Monti D. Micronutrient-gene interactions related to inflammatory/immune response and antioxidant activity in ageing and inflammation. A systematic review. Mech Ageing Dev. 2014 Mar-Apr;136-137:29-49. doi: 10.1016/j.mad.2013.12.007. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24388876.

Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Piacenza F, Basso A, Malavolta M. Micronutrient (Zn, Cu, Fe)-gene interactions in ageing and inflammatory age-related diseases: implications for treatments. Ageing Res Rev. 2012 Apr;11(2):297-319. doi: 10.1016/j.arr.2012.01.004. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22322094.



Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

Infection et vaccin

- Une supplémentation en zinc et en sélénium à faible dose apporte une amélioration significative chez les patients âgés en augmentant la réponse humorale après la vaccination et pourrait avoir une importance considérable pour la santé publique en réduisant la morbidité due aux infections des voies respiratoires.

Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, Arnaud J, Manuguerra JC, Herchberg S. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch Intern Med. 1999 Apr 12;159(7):748-54. doi: 10.1001/archinte.159.7.748. PMID: 10218756.

Ferritine

Valeur biologique de référence

- 30 - 200 ng/ml

Valeur santé

- idéalement entre 50 et 120ng/ml, et pour certains inférieur à 80ng/ml de sang
- Valeur basse -> faire une numération sanguine
- Valeur haute -> anémie inflammatoire ?

Rôle principale

- Rôle majeure dans le transport de l'oxygène et cofacteur de nombreuses réactions enzymatique (catalase, peroxydase...)

Ferritine, reflet du fer sérique

- Une petite partie (**2%**) du complexe Fe^{3+} -ferritine reste dans le plasma : cette quantité va servir pour déterminer le taux de fer dans le sérum, puisqu'il n'y a pas de fer libre circulant. Sa détermination est donc associée au taux sérique de ferritine, indicateur de l'intensité du stockage du fer.
- **La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire** et est donc un **bon reflet des réserves en fer de l'organisme**, directement mobilisables.
- Anémie : Evaluer les réserves en fer de l'organisme lors d'une anémie et renseigne sur le rapport de vraisemblance d'une carence en fonction du taux de ferritine.
- un taux de ferritine supérieur à 100 mg/l rend une carence en fer peu probable même en présence d'un état inflammatoire. Dans la zone «grise» qui se situe entre 30 et 100 mg/l, le bilan martial seul ne permet pas de faire la part des choses.
 - -> CRPus
 - Récepteurs solubles à la transferrine et Contenu en Hb des réticulocytes : marqueur de différenciation anémie ferriprive et inflammatoire

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-313/anemie-ferriprive-inflammatoire-ou-mixte-comment-orienter-le-diagnostic>

Fer -> pro-oxydant

Réaction de fenton

- La réaction de Fenton est une réaction d'oxydation avancée qui consiste à amorcer des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par des sels métalliques afin de générer des espèces radicalaires.
- Dans la majorité des cas, on aboutit à la formation du radical hydroxyle HO qui est le deuxième oxydant le plus puissant présent dans la nature après le fluor.

Bokare AD, Choi W. Review of iron-free Fenton-like systems for activating H_2O_2 in advanced oxidation processes. J Hazard Mater. 2014 Jun 30;275:121-35. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.04.054. Epub 2014 May 2. PMID: 24857896.

Ferritine, quand envisager un dosage ?

Pâleur

Fatigue ou
apathie

Perte d'appétit
ou nausée

Somnolence

Règles
abondantes

Infections
récurrentes

Syndrome des
jambes sans
repos

Frilosité

Glossite

hypothyroïdie

Public cible : Apport insuffisant (végan), femmes enceintes ou allaitantes, femmes non ménopausées. les sportifs de haut niveau, personnes âgées

Transpiration de 2-3 litres de sueur -> 1 mg de fer perdu

Ferritine, que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels : aliments d'origine animale principalement et ortie en poudre !

Complémentation

- 15 mg à 50 mg/jour
- Le fer aminochélate est très assimilable (adulte : 24mg/jour)
- Le ¼ de la dose d'un bisglycinate (0,75/mg/kg) a les mêmes résultats qu'un sulfate de fer (3/mg/kg) avec moins d'effets secondaires intestinaux.

Bagna R, Spada E, Mazzone R, Saracco P, Boetti T, Cester EA, Bertino E, Coscia A. Efficacy of Supplementation with Iron Sulfate Compared to Iron Bisglycinate Chelate in Preterm Infants. Curr Pediatr Rev. 2018;14(2):123-129. doi: 10.2174/1573396314666180124101059. PMID: 29366419; PMCID: PMC6416193.

Ferritine, que faire en cas de déficit ?

Association

- Vitamine C ?

Un essai clinique de 100 mg de sulfate de fer avec 200 mg acide ascorbique pendant 3 mois sur des femmes n'a pas montré d'effet significatif sur le statut martial.

Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, Wang X. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2023644. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23644. PMID: 33136134; PMCID: PMC7607440.

Peu d'intérêt d'un ajout de vitamine C y compris pour un fer non héminique

Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. Am J Clin Nutr. 2001 Jan;73(1):93-8. doi: 10.1093/ajcn/73.1.93. PMID: 11124756.

Ferritine, que faire en cas de déficit ?

Conseil

- Attention à ne pas prendre le complément avec des composés phénoliques (thé-café-chocolat), riches en phytates (légumineuses non trempées) et en oxalate (épinards cuits, bettes, betteraves, rhubarbe, cacao)
- La remontée d'un déficit < 30 ng/ml met entre 3 à 6 mois avant de remonter

Suivi biologique

- contrôle à 3 ou 6 mois en fonction du déficit initial

Analyse complémentaire

- SI saturation de la transferrine > 60% → hémochromatose ?
- B12/B9 : anémie de Biermer
- Hepcidine (bloque l'absorption du fer)
- Transaminases

Ferritine, que faire en cas de déficit ?

Ne pas proposer de complémentation de prévention !

Une étude de l'Iowa portant sur l'utilisation de CA (compléments alimentaires) chez 38 000 femmes, montre une augmentation de la mortalité de 85 % pour une dose de fer de 50 à 200 mg par jour.

Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR Jr. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med. 2011;171(18):1625-1633. doi:10.1001/archinternmed.2011.445

Fer et lait : deux verres

Une étude publiée en ligne le 17 décembre dans le journal *Pediatrics* conclut qu'il ne faudrait pas donner plus de 2 verres de lait par jour à de jeunes enfants, au risque de faire baisser leurs niveaux de fer. « *Chaque verre ou bol de lait supplémentaire réduit un peu les réserves de fer* »,

Maguire JL, Lebovic G, Kandasamy S, Khovratovich M, Mamdani M, Birken CS, Parkin PC; on behalf of the TARGet Kids! Collaboration. The Relationship Between Cow's Milk and Stores of Vitamin D and Iron in Early Childhood. Pediatrics. 2012 Dec 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23248224.

Fer -> pro-oxydant

Hémochromatose

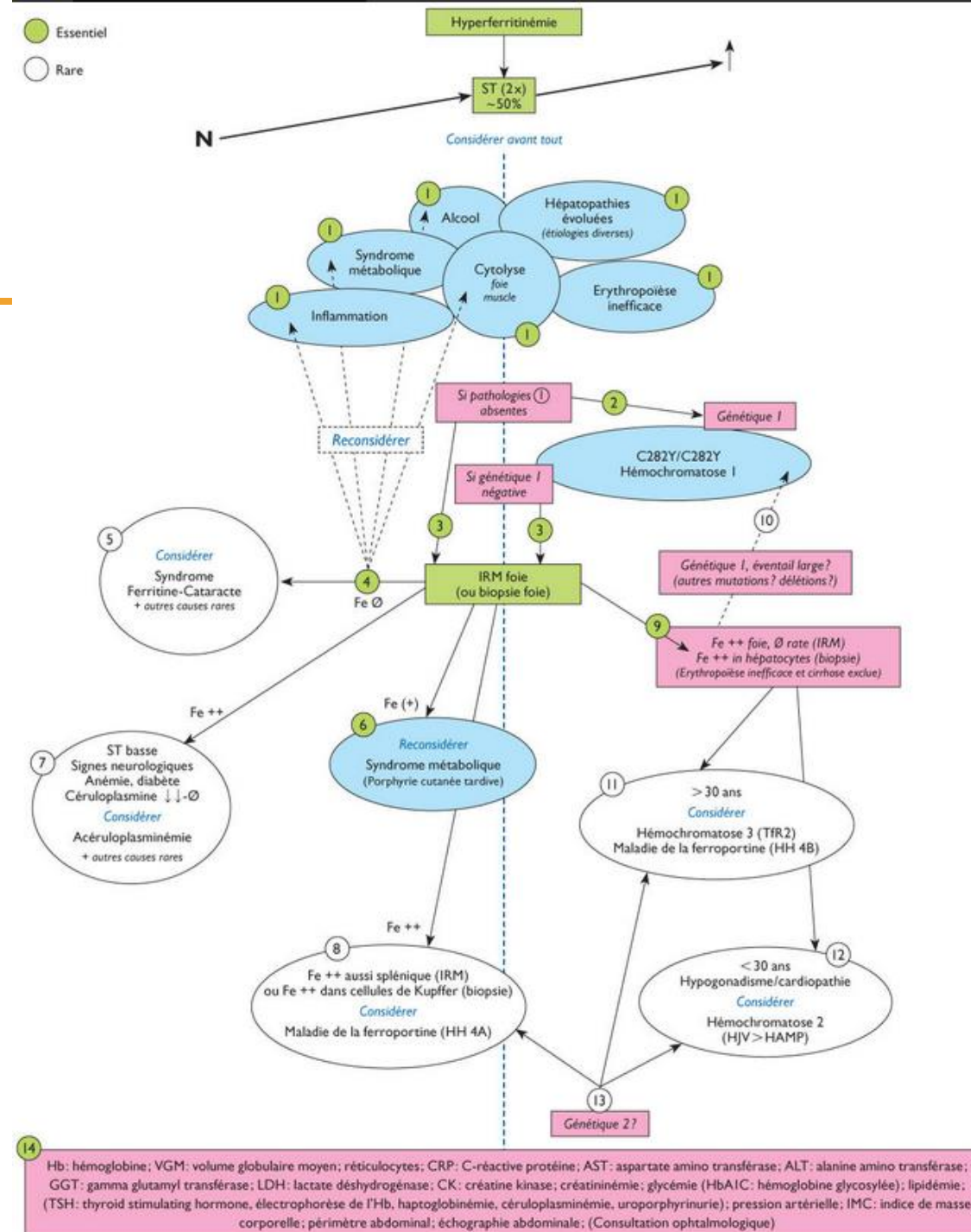
PRATIQUE

23 mai 2012

Hyperferritinémie – Algorithme

Valerio Saglini, Pierre Brissot

Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

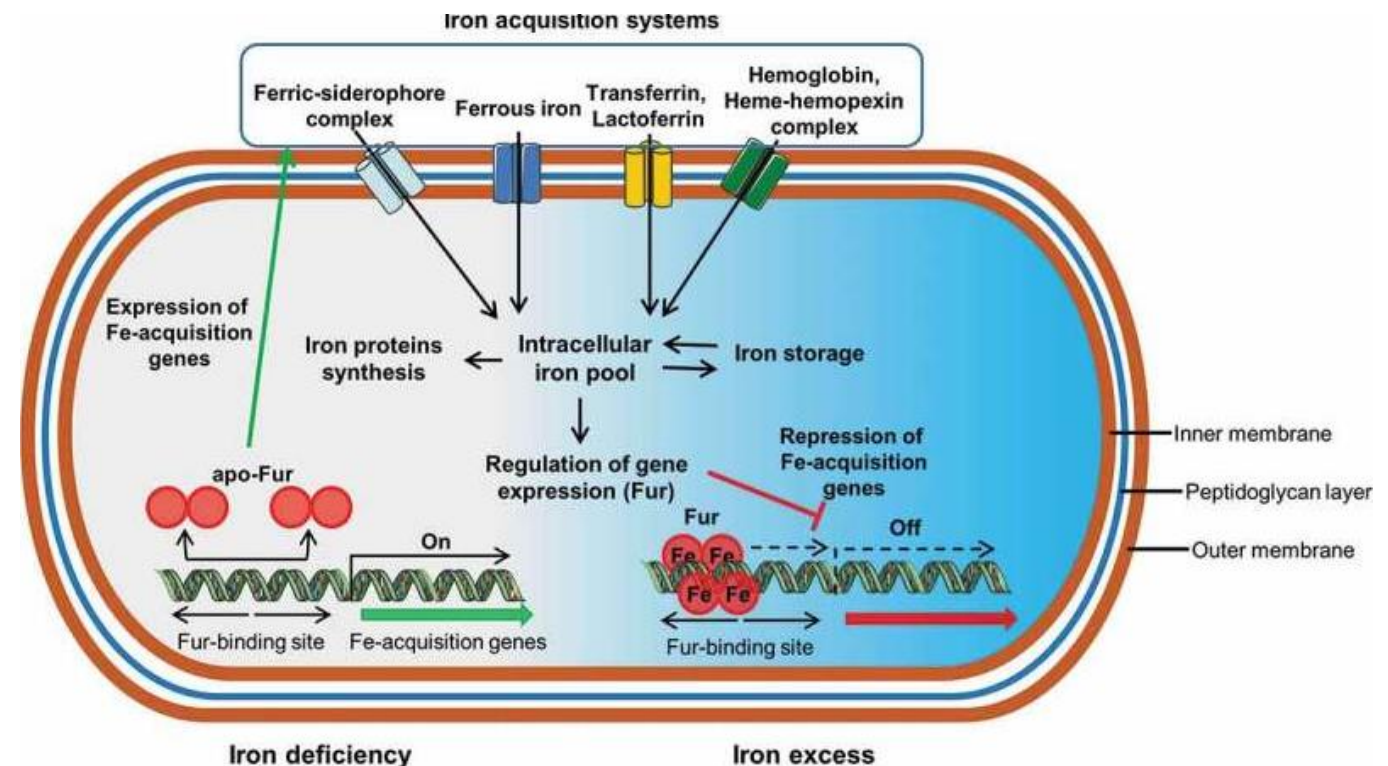


Ferritine, déficit chronique – dysbiose

Le fer est essentiel pour ces bactéries et sa disponibilité affecte donc cet écosystème microbien.

Le moyen habituel de lutter contre la carence en fer est l'enrichissement en fer, mais cette approche n'est pas toujours efficace et peut avoir des effets secondaires indésirables, notamment une augmentation de la croissance et de la virulence des bactéries pathogènes de l'intestin responsables de la diarrhée et de l'inflammation de l'intestin.

Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship. Gut Microbes. 2021 Jan-Dec;13(1):1-19. doi: 10.1080/19490976.2021.1874855. PMID: 33541211; PMCID: PMC7872071.



Ferritine, déficit chronique – dysbiose

- En métabolisant les composés chélateurs du fer comme les polyphénols et les tanins, les bactéries du microbiote pourrait augmenter la biodisponibilité du fer

Gibson RS. The role of diet- and host-related factors in nutrient bioavailability and thus in nutrient-based dietary requirement estimates. Food Nutr Bull. 2007 Mar;28(1 Suppl International):S77-100. doi: 10.1177/15648265070281S108. PMID: 17521121.

- Les organismes commensaux (*Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 et *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165) et une souche probiotique (*Streptococcus thermophilus* LMD-9) ont conduit à une induction jusqu'à 12 fois supérieure de la ferritine dans le colon

Deschemin JC, Noordine ML, Remot A, Willemetz A, Afif C, Canonne-Hergaux F, Langella P, Karim Z, Vaulont S, Thomas M, Nicolas G. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. FASEB J. 2016 Jan;30(1):252-61. doi: 10.1096/fj.15-276840. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26370847.

- Le microbiote est **un régulateur de l'homéostasie du fer**

Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship. Gut Microbes. 2021 Jan-Dec;13(1):1-19. doi: 10.1080/19490976.2021.1874855. PMID: 33541211; PMCID: PMC7872071

Déficit chronique -> Hepcidine et inflammation

L'hepcidine est très fortement induite dans les situations d'infection et d'inflammation

-> en cause dans les état d'anémie inflammatoire

Cytokines IL-1 et IL-6

*LEE P, PENG H, GELBART T et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005 ; **102** : 1906-1910.*

NEMETH E, VALORE EV, TERRITO M et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood, 2003 ; 101 : 2461-2463.

NICOLAS G, CHAUVET C, VIATTE L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. J Clin Invest, 2002 ; 110 : 1037-1044.

WEISS G, GOODNOUGH LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med, 2005 ; 352 : 1011-1023.

En résumé l'hepcidine

Les taux de fer élevés, des molécules de signalisation inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) augmentent la production d'hepcidine, tandis que des conditions d'anémie et d'hypoxie, une érythropoïèse accrue et la testostérone inhibent cette voie



[Haematologica](#). 2020 Feb; 105(2): 260–272.

Prepublished online 2020 Jan 16. doi: [10.3324/haematol.2019.232124](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124)

Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era

[Clara Camaschella](#),¹ [Antonella Nai](#),^{1,2} and [Laura Silvestri](#)^{1,2}

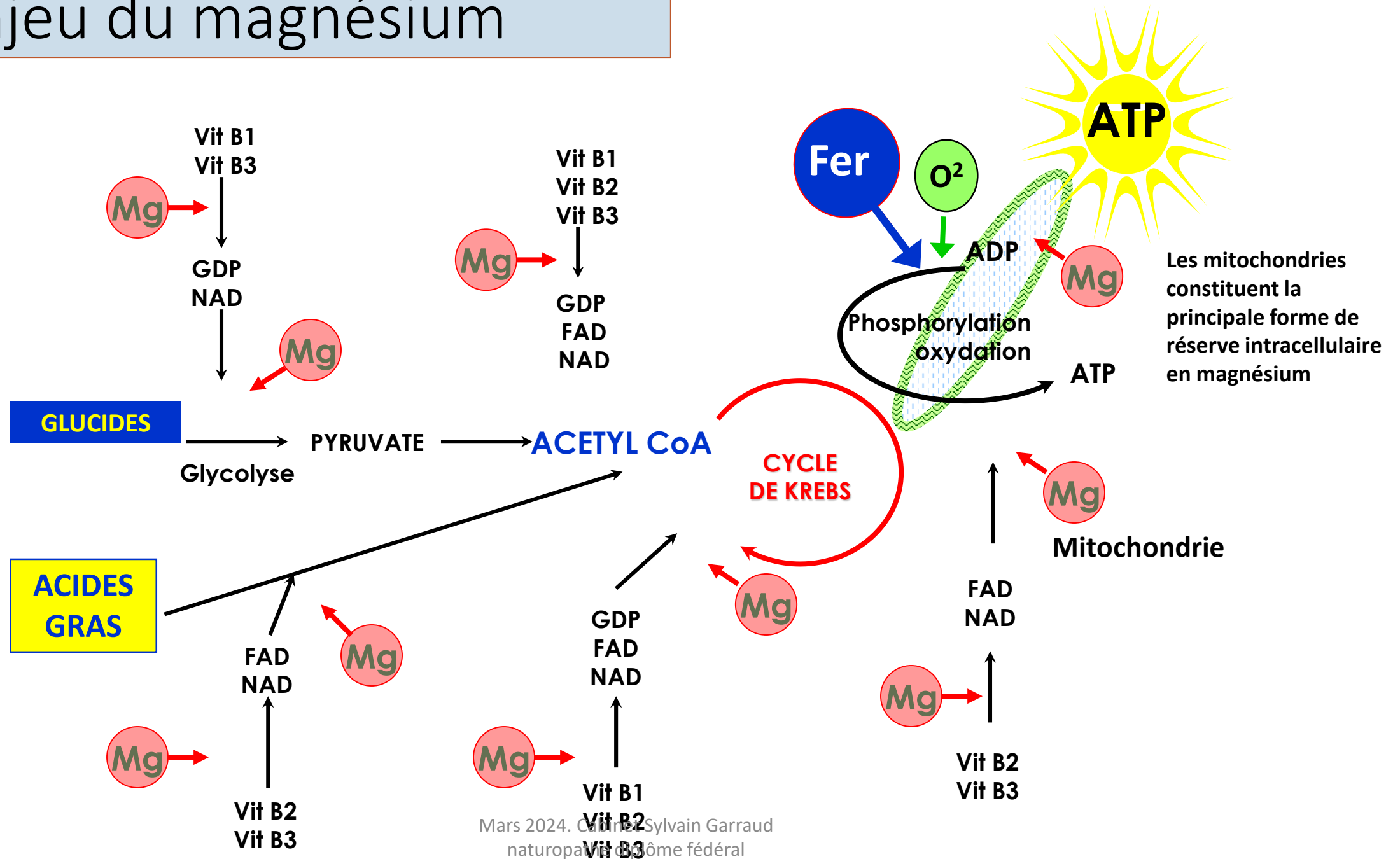
l'ortie ou le steak des Vegans

- La poudre de feuille d'ortie est un super aliment : 30 % de protéines, jusqu'à 227 mg de fer pour 100 mg de poudre (ou 41 mg/100 mg de feuilles fraîches)

Kregiel D, Pawlikowska E, Antolak H. Urtica spp.: Ordinary Plants with Extraordinary Properties. Molecules. 2018 Jul 9;23(7):1664.



L'enjeu du magnésium



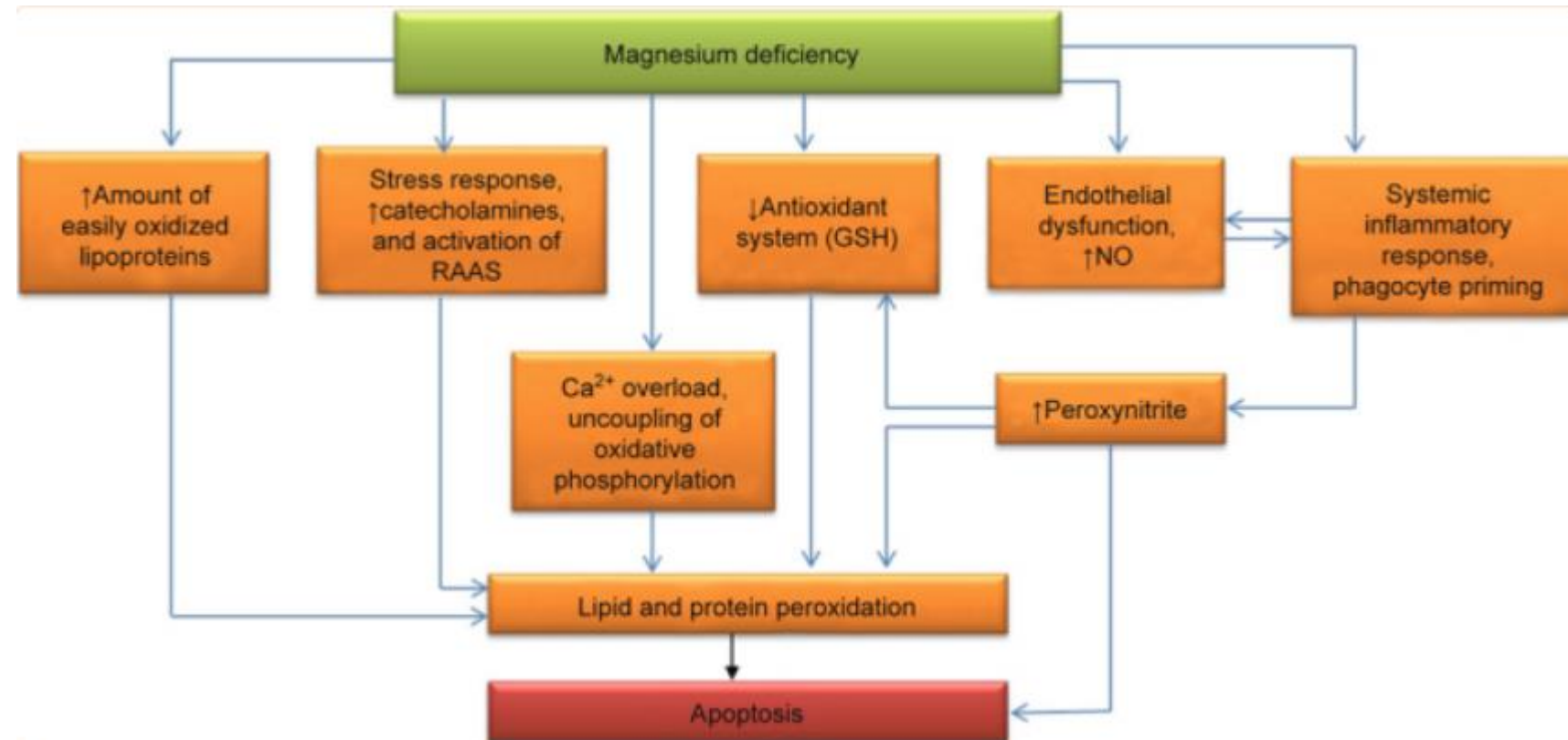
Le magnésium, minéral de l'énergie (des mitochondries)

- Les processus de production d'énergie cellulaire sont composés de nombreuses réactions enzymatiques dépendantes du $Mg(2+)$.
- Réserve intracellulaire majeure
- Impliqué dans le processus de déporalisation mitochondriale et dans la régulation du flux de calcium -> rôle essentiel dans le fonctionnement mitochondriale et initiation de l'apoptose
- **Un statut optimale est une priorité nutritionnelle pour soutenir l'activité mitochondriale !!!**

Yamanaka R, Tabata S, Shindo Y, Hotta K, Suzuki K, Soga T, Oka K. Mitochondrial $Mg(2+)$ homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress. Sci Rep. 2016 Jul 26;6:30027. doi: 10.1038/srep30027. PMID: 27458051; PMCID: PMC4960558.

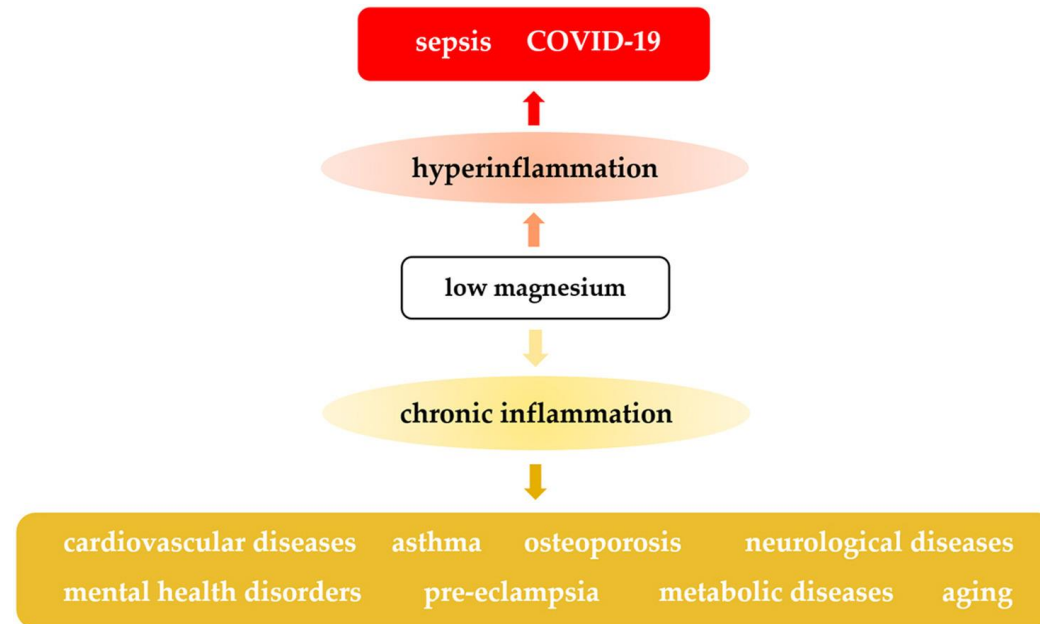
Le magnésium et inflammation

- Excès de stress oxydatif -> inflammation de bas grade
- Mécanismes multiples : modification des tx intracellulaires de calcium induisant une cascade inflammatoire et contribuant au développement de pathologies inflammatoires



Le magnésium – inflammation- pathologies chroniques

- Le magnésium est un élément essentiel de la vie, impliqué dans la régulation du métabolisme et de l'homéostasie de tous les tissus.
- Il régule également les fonctions immunologiques, en agissant sur les cellules des systèmes immunitaires innés et adaptatifs.
- Une carence en magnésium stimule les phagocytes, augmente le stress oxydatif des granulocytes, active les cellules endothéliales et accroît les niveaux de cytokines, favorisant ainsi l'inflammation.
- Par conséquent, un faible taux de magnésium, souvent sous-diagnostiqué, potentialise la réaction immuno-inflammatoire et est impliqué dans la pathophysiologie de nombreuses maladies chroniques courantes.



Le magnésium – syndrome métabolique

- Une méta-analyse avec plus de 5500 individus souffrant de syndrome métabolique, le taux de magnésium était plus de deux fois inférieur à celui de la population générale

[Home](#) > [Biological Trace Element Research](#) > [Article](#)

Low Magnesium Levels in Adults with Metabolic Syndrome: a Meta-Analysis

[Published: 26 July 2015](#)

Volume 170, pages 33–42, (2016) [Cite this article](#)

Magnésium et insuline

- Un déficit en magnésium modifie l'activité des récepteurs membranaires à l'insuline induisant une altération de leur sensibilité

Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? Diabetes. 2016 Jan;65(1):3-13. doi: 10.2337/db15-1028. PMID: 26696633.

- Une carence peut augmenter la résistance à l'insuline alors qu'un statut optimal favorise la sensibilité à celle-ci.

Weng LC, Lee NJ, Yeh WT, Ho LT, Pan WH. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese. J Formos Med Assoc. 2012 Nov;111(11):651-9. doi: 10.1016/j.jfma.2012.07.038. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23217601.

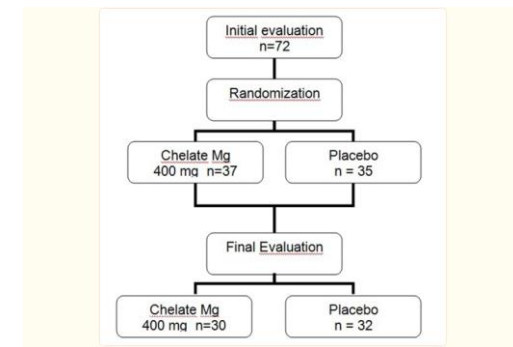
Magnésium et insuline...

Etude clinique randomisée en double aveugle sur l'effet d'une substitution en magnésium (Mg) sur la résistance à l'insuline et les facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes atteintes du syndrome métabolique (SM) sans diabète.

12 semaines a comparé les effets de 400 mg/jour de Mg chélaté à ceux d'un placebo (n = 72) sur la glycémie à jeun, l'insuline, l'HOMA-IR, le profil lipidique et la CRP. Le Mg a été mesuré dans le sérum (SMg) et dans les cellules mononucléaires (MMg).

L'indice HOMA-IR n'a pas changé dans le groupe d'intervention ni dans le groupe placebo de même que les autres paramètres métaboliques.

Lima de Souza E Silva Mde L, Cruz T, Rodrigues LE, Ladeia AM, Bomfim O, Olivieri L, Melo J, Correia R, Porto M, Cedro A. Magnesium replacement does not improve insulin resistance in patients with metabolic syndrome: a 12-week randomized double-blind study. J Clin Med Res. 2014 Dec;6(6):456-62. doi: 10.14740/jocmr1580w. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25247020; PMCID: PMC4169088.





Le magnésium

- Un élément ubiquitaire (cofacteur de pratiquement tous les enzymes des voies énergétiques- dans toutes les réactions de phosphorylation ou déphosphorylation)
- Souvent déficitaire et dont les besoins sont difficiles à satisfaire.
- **ANC** : 350-450 mg/j.
- Existence de phénotypes défavorables, nécessitant des apports supérieurs à ces recommandations.

L'assiette est en déficit permanent

Calcul 300 mg
avec très bon
repas !

Très difficile
d'avoir les
ANC 350 mg

Les apports spontanés sont estimés à environ 4mg/kg/poids corporels/jour alors que les besoins moyens sont de 6 mg /kg/poids corporels/jour soit 420 mg/jour pour un homme de 70 KG

Durlach J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. Magnes Res. 1989 Sep;2(3):195-203. PMID: 2701269.

Les causes de la perte de magnésium

Les déficiences résultent de :

- la chute de l'apport énergétique de la ration (Environ 100 à 120 mg/1000 calories...)
- La rareté des meilleures sources (fruits de mer, oléagineux, chocolat).
- La diminution de la consommation de certaines sources usuelles (pain, légumes secs).
- Modes de cuisson inappropriés, culture forcée.
- L'essor de la « néfaste-food » et de la recherche paradoxale de la maigreur.
- Consommation d'alcool, de sel, d'acide phosphorique et de café

Les causes de la perte de magnésium

Les déficiences résultent de :

- L'appauvrissement relatif des denrées et des sols.
- Le déséquilibre acido-sodique.
- Des apports en calcium supérieurs à 10 mg/kg/jour majorent les pertes en magnésium

Lakshmanan FL, Rao RB, Kim WW, Kelsay JL. Magnesium intakes, balances, and blood levels of adults consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr. 1984 Dec;40(6 Suppl):1380-9. doi: 10.1093/ajcn/40.6.1380. PMID: 6507359.

- Le stress !
- Diurétiques, IPP, traitements antihypertenseurs, antibiotiques...
- Menstruations excessives
- Oxyures
-

Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. Med Hypotheses. 2001 Feb;56(2):163-70. doi: 10.1054/mehy.2000.1133. PMID: 11425281.

Perte de densité nutritionnel

En un siècle, l'apport moyen a été divisée par deux de 250 mg/jour versus 500 mg/jour

-> modification des habitudes alimentaires

-> perte de densité nutritionnels et alimentations industriels

Thomas D. The mineral depletion of foods available to us as a nation (1940-2002)--a review of the 6th Edition of McCance and Widdowson. Nutr Health. 2007;19(1-2):21-55. doi: 10.1177/026010600701900205. PMID: 18309763.

Magnésium

- étude SU.VI.MAX, 23% des hommes et 18% des femmes reçoivent moins des 2/3 des apports nutritionnels conseillés (ANC).
- 71 % des hommes et 82 % des femmes ne couvrent pas leur besoin

[Arch Intern Med.](#) 2004 Nov 22;164(21):2335-42.

The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.

[Hercberg S¹](#), [Galan P](#), [Preziosi P](#), [Bertrais S](#), [Mennen L](#), [Malvy D](#), [Roussel AM](#), [Favier A](#), [Briançon S](#).

 **Author information**

Erratum in

[Arch Intern Med.](#) 2005 Feb 14;165(3):286.

Évaluation du magnésium

- Peu de signes spécifiques de déficit : à cause de son caractère ubiquitaire!!
→ Fatigue, asthénie, nervosité, irritabilité, vulnérabilité au stress, signe de « Chvostek », spasmophilie, troubles du sommeil, crampes, douleurs musculaires, paresthésies, déficit en vitamine D...

Correction: *Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis.* Open Heart. 2018 Apr 5;5(1):e000668corr1. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668corr1. Erratum for: Open Heart. 2018 Jan 13;5(1):e000668. PMID: 29634047; PMCID: PMC5888441.

- Pertes majorées à l'effort (sueur, urine, selles) et sous l'effet du stress.

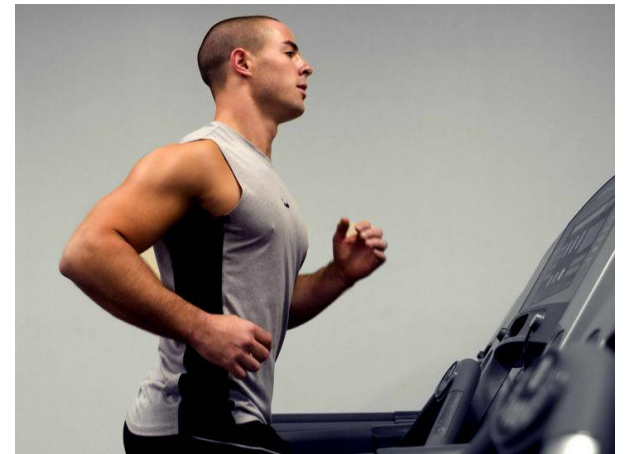
Évaluation biologique

- (magnésium plasmatique = au plus 1% du pool (reflet de l'alimentation récente???)
- Magnésium érythrocytaire : marqueur peu sensible et peu spécifique. Utile en « longitudinal » et en épidémiologie. Mais ne permet pas de dire, de manière instantanée, si le statut de votre patient est correct.

Sport et déficit en magnésium

- Les pertes urinaires (acidose liée à la ration et à l'effort- pics d'adrénaline)
- Les pertes sudorales (chaleur, effort, stress)
- Les pertes fécales (assimilation...)

Contribuent à favoriser la survenue «programmée» d'un déficit.



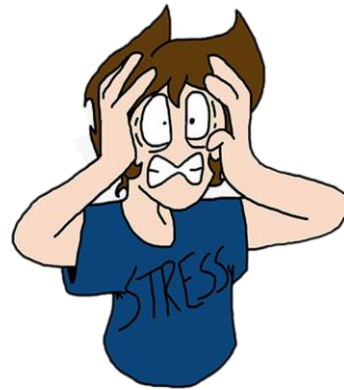
Magnésium et stress

- Dans une situation de stress, l'organisme libère du cortisol, qui active les pompes calciques dans les muscles. Cette action amène d'un côté plus de calcium dans les muscles mais également plus de magnésium dans le sang.
- Un stress chronique (travail, sport, émotion...) **peut donc provoquer une perte considérable de magnésium par la transpiration et l'urine.**
- Lors d'un déficit en magnésium, l'organisme agit plus lentement entraînant une fatigue anormale... et/ou des crampes musculaires (chez les sportifs).
- LE MG prévient et réduit les réactions excessives de stress en limitant une production accrue du cortisol, l'hormone du stress : de cette façon, le Mg protège l'organisme contre une stimulation trop forte des substances énergétiques, en particulier le glucose, évite un épuisement rapide des réserves d'énergie et électrolytiques (Na et K)

Magnésium et stress

Le déficit de magnésium et le stress s'aggravent l'un l'autre en un véritable cercle vicieux aboutissant à :

>>>> des troubles de l'humeur, une spasmophilie, une anxiété, une hypochondrie, des phobies (tous ces symptômes exprimant un terrain d'hyperexcitabilité cellulaire) *à mettre en lien avec les autres facteurs ...*



Les sources de magnésium...

Tableau 3. Teneur en magnésium de quelques aliments

Noix et graines (par 100 g)	
Graines de tournesol	300 mg
Amandes	240 mg
Noix de cajou	220 mg
Cacahuètes	150 mg
Noix	140 mg
Céréales (par 100 g)	
Son de blé	400 mg
Germes de blé	300 mg
Pain complet	100 mg
Légumineuses (1/2 tasse)	
Tofu	95 mg
Haricots	70 mg
Petits pois cuits	50 mg
Lentilles cuites	45 mg
Fruits et légumes	
Pomme de terre cuite, 1 pce	55 mg
Epinards, cuits, 1/2 tasse	80 mg
Avocat, 1/2	35 mg
Banane, 1 pce	35 mg
Fruits de mer (par 100 g)	
Crevettes, cuites et pelées	45 mg
Saumon	30 mg
Eaux minérales	
Perrier	7 mg/l
San Pellegrino	8 mg/l
Henniez	20 mg/l
Evian	24 mg/l
Valser	54 mg/l
Contrex	82 mg/l
Badoit	85 mg/l
Divers	
Chocolat noir (par 100 g)	110 mg

← Omega 6 !

← Irritant intestinal (avoine) !

← deux carrés par jour sauf en surpoids

Graines de sésame noir : 324mg/100g.

Graines de chanvre : 450mg/100g.

Graines de courge : 520mg/100g.



Catégories	ANC en magnésium (mg/jour)
Enfants de 1 à 3 ans	80
Enfants de 4 à 6 ans	130
Enfants de 6 à 9 ans	200
Enfants de 10 à 12 ans	280
Adolescents de 13 à 16 ans	410
Adolescentes de 13 à 16 ans	370
Adolescents de 16 à 19 ans	410
Adolescentes de 16-19 ans	370
Hommes adultes	420
Femmes adultes	360
Femmes enceintes (3e trimestre)	400
Femmes allaitantes	390
Hommes de plus de 65 ans	420
Femmes de plus de 55 ans	360
Personne de plus de 75 ans	400



Eaux et magnésium.

- Hépar : 141 mg/l (mais sulfatée)
- Talians, Courmayeur, Hydroxylase (243 mg/l), Arvie, Badoit, **Rozana** (160 mg/l), Contrex (66 mg/l)
- A cause de la présence de sulfate, le magnésium apporté n'est pas vraiment utilisable pour l'organisme...
- **L'eau ne compense pas les manques de notre ration!!**

Le magnésium en nutrition

Améliorer la densité nutritionnelle en pratique :

- Manger des fruits de mer
- Réintroduire les légumes secs (notamment le soir -> Légumineuses rapport tryptophane/protéines est favorable) -> au minimum deux fois semaines !
- Introduire les protéines de chanvre au petit-déjeuner
- Consommer des eaux dures pour compléter
- Cuire à la vapeur, manger cru
- Manger crétois... (noix, crucifères...)- Manger « bio »!
- Compenser l'excès de charge acide!



Pour couvrir les besoins : 60 grammes de noisettes/amandes/noix par jour !!!

Magnésium, les formes

Les formes les mieux absorbées sont les formes organiques aminocomplexées ou chelatées ((tri)magnésium citrate, malate, lactate, glycérophosphate ?, bisglycinate, gluconate), à la différence de la forme inorganique, le chlorure de Mg (l'oxyde et l'hydroxyde de Mg sont très mal absorbés)

Contrairement aux sels inorganiques ou métalliques (oxyde, chlorure, hydroxyde...), les sels organiques possèdent un effet désacidifiant, favorisant donc la bonne rétention des minéraux par l'organisme... mais provoquant une accélération du transit.

Le magnésium marin contient du chlorure, est acidifiant et induit une perte de cations !

Du magnésium mais lequel ?

- Le malate semble le mieux assimiler et le plus adapter au niveau musculaire

Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. Nutrients. 2019 Jul 20;11(7):1663. doi: 10.3390/nu11071663. PMID: 31330811; PMCID: PMC6683096.

- Le glycerophosphate n'est pas à prioriser : excès de phosphore
- Les formes chélatés (bisglycinate, acetyl taurinate, taurinate) bien assimilées et tolérées mais pas d'effet sur l'équilibre acido-basique
- La forme acetyl-taurinate semble la plus intéressante pour traverser la barrière hémato-encéphalique

- **Complémentation**

-> pour une indication cognitive, privilégiez la forme bisglycinate et taurinate à raison de 6 mg/kg poids corporels par jour voire 8 mg/kg poids corporels par jour si vous êtes sportifs ou actifs à répartir dans la journée

-> pour regular la balance acido-basique, pour une indication musculaire : le malate

-> pour les personnes les plus sensibles à la tolerance : bisglycinate

Posologie . En cure régulière de trois semaines à 1 mois

Magnésium, L.thréonate, magtein

- Un traitement à base de thréonate de magnésium induisait, dans la région de l'hippocampe du cerveau, une augmentation de la densité et de la plasticité des synapses qui contribuerait à retarder les effets du vieillissement sur la mémoire et à limiter l'évolution de la maladie d'Alzheimer



[J. Alzheimers Dis.](#), 2016; 49(4): 971–990.

Published online 2015 Oct 27. doi: [10.3233/JAD-150538](#)

PMCID: PMC4927823

PMID: [26519439](#)

Efficacy and Safety of MMFS-01, a Synapse Density Enhancer, for Treating Cognitive Impairment in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

[Guosong Liu](#),^{a,d,*} [Jason G. Weinger](#),^a [Zhong-Lin Lu](#),^b [Feng Xue](#),^c and [Safa Sadeghpour](#)^a

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

Iode

Quel méthode biologique ?

- Dosage urinaire spot ou 24 heures (plus pertinent)

Valeur biologique de référence

- 100 – 199 $\mu\text{g/l}$
- femmes enceintes 150 – 249 $\mu\text{g/l}$

Valeur Santé

- >200 - <300 $\mu\text{g/l}$

Nourrissons et enfants jusqu'à 5 ans	90 μg
Enfants âgés de 5 à 12 ans	120 μg
Enfants à partir de 12 ans et adultes	150 μg
Femmes enceintes ou allaitantes	250 μg

OMS

Rôle principale

Il est indispensable à de nombreux processus physiologiques : il participe au maintien des fonctions cognitives, au bon fonctionnement du système nerveux, à la santé de la peau, à la production, au stockage et au transfert d'énergie, **à la production d'hormones thyroïdiennes et au fonctionnement normal de la thyroïde...** (EFSA 2010)

Iode, évaluation du déficit

- <https://ribook.risch.ch/fr/analyse/jodu>

Tab. 1: Valeurs permettant d'évaluer l'apport en iode: chez les enfants d'âge scolaire et les adultes conformément aux recommandations de l'International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

< 158 nmol/l	< 20 µg/l	Carence sévère en iode
158 - 386 nmol/l	20 - 49 µg/l	Carence modérée en iode
387 - 780 nmol/l	50 - 99 µg/l	Carence légère en iode
781 - 1568 nmol/l	100 - 199 µg/l	Apport optimal en iode
1569 - 2356 nmol/l	200 - 299 µg/l	Apport en iode plus qu'adéquat
> 2356 nmol/l	> 300 µg/l	Apport en iode excessif

Chez les femmes enceintes, il faut viser des valeurs comprises entre 1182 et 1962 nmol/l (150–249 µg/l).

Iode, épidémiologie

- **Déficit de 75 % d'iode pour la femme enceinte**

Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, Lauzu P, Lucas Y, Maraval D, Mignot F, Réssigeac P, Vertongen F, Grangé V. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. Thyroid. 1997 Oct;7(5):749-54. doi: 10.1089/thy.1997.7.749. PMID: 9349578.

- **14 % de femmes en Suisse seraient concernées par une carence en iode**

<https://pages.rts.ch/emissions/abe/8519006-trop-de-sel-pas-assez-d-iode-danger.html>

- **Dans une étude comparative réalisée en 2015, 65 % des personnes omnivores, 66 % des personnes végétariennes et 79 % des personnes végétaliennes en Suisse avaient un apport en iode insuffisant**

Schüpbach, Wegmüller, et al., « Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland », Eur J Nutr, 2017.

>>> Public cible : végétalien et régime pauvre en sel iodé, femmes enceintes

Iode, quand
envisager un
dosage ?

Perte
d'appétit

Perte de
cheveux

Fatigue ou
apathie

États
dépressifs

Baisse de la
fréquence
cardiaque

Baisse de la
fécondité

Iode, que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels

- produits de la mer

Complémentaire

- 100 à 500 µg par jour

Etude clinique sur 689 enfants et 295 femmes enceintes : Une discrète hypothyroïdie peut avoir des conséquences sur les capacités mentales et une supplémentation iodée permet d'augmenter le QI

Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. N Engl J Med. 1994 Dec 29;331(26):1739-44. doi: 10.1056/NEJM199412293312603. PMID: 7984194.

Suivi biologique

- Six mois à un an

Analyse complémentaire

- Bilan thyroïdien avec T3 et anticorps

Iode, étude de cas

Jeanne

- Désir de grossesse

U-iode (U spontanée)

* 61

100 - 199

µg/l

Oligo-éléments et métaux (U-spot)

I-iode

*14

µg/l

100



100- 300

selon les critères de l'OMS

CUIVRE

Apport journalier : 2 mg par jour

Sources principales alimentaires : cacao, abats, légumineuses

Sources environnementales : agriculture biologique, radiateurs, appareils domestiques rôle de conducteur dans les appareils électriques

Valeur biologique de référence : 11,6 - 19,0 $\mu\text{mol/l}$

Dosage sérique

Rôle principal

- Essentiel dans la fonctionnalité de nombreuses enzymes : catalase, céruléoplasmine, glutathion réduit, SOD, cytochrome-c-oxydase...
- favorise la formation du tissu conjonctif et du tissu osseux activité
- catalyseur de la vitamine C
- Régulation des neurotransmetteurs

Complémentation : moyenne journalière dans les suppléments alimentaires : 2 à 4mg.

Préférez les formes chélatés : bisglycinate



CUIVRE

Symptômes clinique

Retard de croissance

Fragilité osseuse

Anémie

Défaillance immunitaire

Hypercholestérolémie

Atrophie de la muqueuse intestinale

Atteinte cardiaque

Troubles du système nerveux central

Cuivre, gare à l'excès !

- Effet pro-oxydant, réaction de Fenton (comme le Fer)

Cotruvo JA Jr, Aron AT, Ramos-Torres KM, Chang CJ. Synthetic fluorescent probes for studying copper in biological systems. Chem Soc Rev. 2015 Jul 7;44(13):4400-14. doi: 10.1039/c4cs00346b. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25692243; PMCID: PMC4478099.

- Nous avons donc étudié l'effet du cuivre (Cu) et du stress thermique sur l'émission de ROS (sous forme de peroxyde d'hydrogène, H₂O₂) et élucidé les effets du Cu sur les sites de production de ROS dans les mitochondries
- Nous avons constaté que les taux et les schémas d'émission de H₂O₂ dépendaient du type de substrat, de la concentration de Cu et de la température. Dans les mitochondries oxydant le malate-glutamate, le Cu a augmenté le taux d'émission de H₂O₂ avec un pic à 1 µM alors que la température n'a pas eu d'effet. En revanche, la température et le Cu ont tous deux augmenté le taux d'émission de H₂O₂ dans les mitochondries oxydant le succinate, avec un pic important à 25 µM Cu.

Isei MO, Kamunde C. Effects of copper and temperature on heart mitochondrial hydrogen peroxide production. Free Radic Biol Med. 2020 Feb 1;147:114-128. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.006. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31825803.

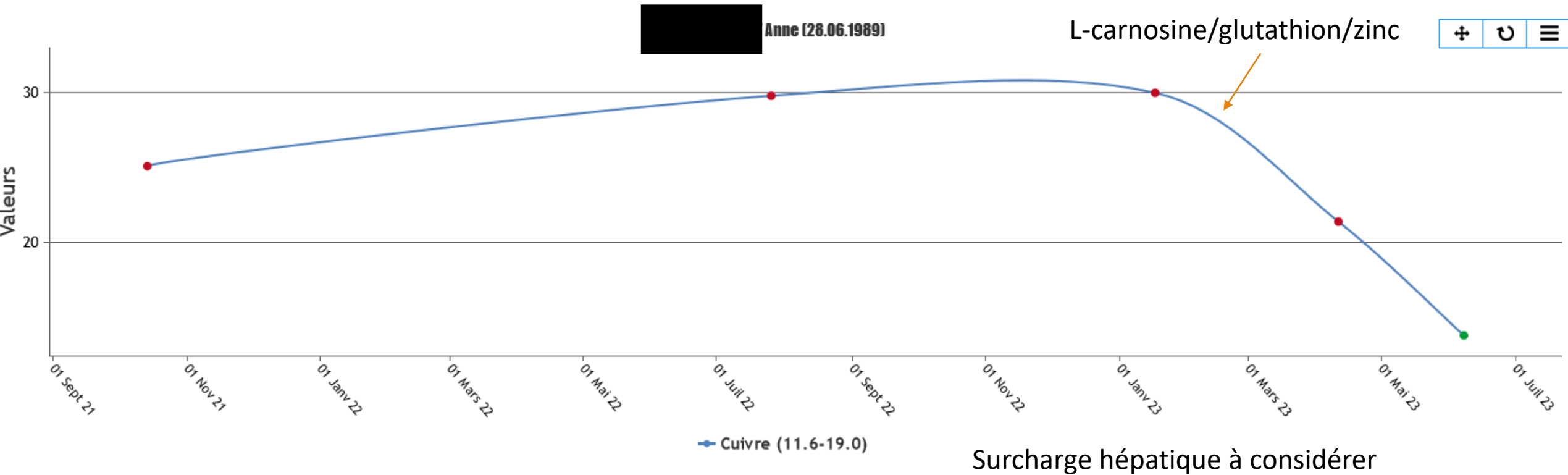
Cuivre et chélation

Cette observation est étayée par le fait que la carnosine n'est pas seulement un agent complexant pour le Cu(II), mais aussi un antioxydant efficace capable de dismuter les radicaux superoxydes, de piéger les radicaux hydroxyles et de neutraliser la formation de TBARS.

La carnosine devrait être étudiée plus en détail afin d'établir son utilité potentielle en tant qu'agent de prévention des dommages associés au cuivre dans les systèmes biologiques.

Arnal N, de Alaniz MJ, Marra CA. Carnosine and neocuproine as neutralizing agents for copper overload-induced damages in cultured human cells. Chem Biol Interact. 2011 Jul 15;192(3):257-63. doi: 10.1016/j.cbi.2011.03.017. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21501601.

Cuivre, un métal en excès



Chrome

Sources nutritionnels

- levure de bière et le foie, mais aussi dans les brocolis, les haricots verts, les pommes de terre, les céréales complètes, le germe de blé, les prunes, les champignons, les asperges, les viandes, la bière.

Apport : 40 µg/j

Valeur biologique de référence : < 13.5

Complémentation : 50 à 200 µg par jour

Rôle principale

Le chrome est nécessaire à l'utilisation des acides gras et des protéines, ainsi qu'à celle des glucides. Le chrome **augmenterait l'efficacité de l'insuline et contribuerait ainsi à la régulation du taux de sucre dans le sang.**

Chrome et diabète

Au total, 10 essais contrôlés randomisés impliquant 509 patients ont été inclus, dont 269 cas dans le groupe expérimental et 240 cas dans le groupe de contrôle placebo.

L'analyse statistique a porté sur l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), la glycémie à jeun (FPG), les triglycérides (TG), le cholestérol total (TC), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL) afin d'évaluer les niveaux de glucose et de lipides dans le sang.

Les résultats de la méta-analyse ont montré que les différences entre le groupe expérimental et le groupe de contrôle n'étaient statistiquement significatives que pour un seul indicateur de l'HbA1c, alors qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives pour les autres indicateurs.

L'utilisation de suppléments de chrome peut réduire l'hémoglobine glycosylée des patients diabétiques de type 2 dans une certaine mesure, mais elle ne peut pas améliorer efficacement la glycémie à jeun et les taux de lipides sanguins des patients diabétiques de type 2.

Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, Sun G. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2022 Feb;200(2):516-525. doi: 10.1007/s12011-021-02693-3. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33783683.

Chrome et diabète

- **Vingt-cinq essais contrôlés randomisés** répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 22 études ont évalué la monosupplémentation en chrome. Une étude a évalué la levure de chrome combinée aux vitamines C et E, et deux autres ont évalué le picolinate de chrome plus la biotine (CPB). D
- **la mono- et l'association de suppléments de chrome ont amélioré de manière significative le contrôle de la glycémie**
- En particulier, la monothérapie au chrome **a réduit de manière significative les triglycérides et augmenté les taux de C-HDL.**
- Les effets sur les niveaux de glucose et de triglycérides ont été démontrés en particulier avec le **picolinate de chrome.**
- **Le contrôle glycémique peut s'améliorer avec une monosupplémentation en chrome de plus de 200 µg par jour.**
- L'HbA1c et la glycémie à jeun se sont également améliorées chez les patients dont le contrôle glycémique était inadéquat au départ.
- Le risque d'effets indésirables n'était pas différent entre le chrome et le placebo.

Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. J Clin Pharm Ther. 2014 Jun;39(3):292-306. doi: 10.1111/jcpt.12147. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635480.

Session 1 : les grandes vitamines de la prise en charge fonctionnelle

Vitamine B12/B9/A/D, notion sur vitamine E et groupe B

Vitamine B9

Valeur biologique de référence

- 144 – 494 µg/l
- 4,6 à 34,8 ng/ml

Valeur santé ?

- Chercher des valeurs hautes

Rôle principale

- Indispensable dans la méthylation !
- Baisse folate → ralentissement de la division cellulaire, globules rouges = anémie macrocytaire (MCV>98)

Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke Among Adults With Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;313(13):1325–1335. doi:10.1001/jama.2015.2274

Dosage

- Folates érythrocytaires

Vitamine B9, la méthylation

- **Symptômes de déficience/carence** : Anémie macrocytaire, inflammation des muqueuses : glossite, diarrhée; irritabilité, changements d'humeur, dépression ou agitation des membres inférieurs, pertes de mémoire, faiblesse, fatigue, céphalées, palpitations, troubles digestifs (anorexie, nausées, diarrhée...), manque de souffle, perte d'appétit...

→ Altération de la méthylation donc de l'expression épigénétique (tube neural, fonctionnalités des protéines, défaut de synthèse des neuromédiateurs, hyper-homocystéinémie...)

Apports insuffisants : accroissement des risques MCV, cancers, troubles cognition

Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica. 2014 May;44(5):480-8. doi: 10.3109/00498254.2013.845705. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24494987.

- Chroniques : troubles psychiques (dépression, débilité...), neuropathie périphérique, Sclérose en Plaques (SEP), anémie mégaloblastique, leucopénie, hyperhomocystéinémie (facteur de risque cardiovasculaire, de dégénération maculaire, de déclin cognitif), perte d'appétit...
- Une carence en folates peut entraîner des effets secondaires tels que des ulcères dans la bouche, des problèmes d'estomac comme des nausées ou des douleurs abdominales, des problèmes de foie ou des problèmes avec la production de globules.

Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD000951. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2

- **Excès** : Trouble gastro-intestinal, déshydratation, perte d'appétit

Vitamine B9, hyperhomocystéinémie

Analyse de 12 études sur 34481 volontaires : réduction du risque CV associé à une Hyperhomocystéinémie avec une complémentation B6/B9/B12

Hyperhomocystéinémie : 400 µg à 1 mg jour d'acide folique

Li J, Li B, Qi J, Shen B. [Meta-analysis of clinical trials of folic acid, vitamin B12 and B6 supplementation on plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2015 Jun;43(6):554-61. Chinese. PMID: 26420127

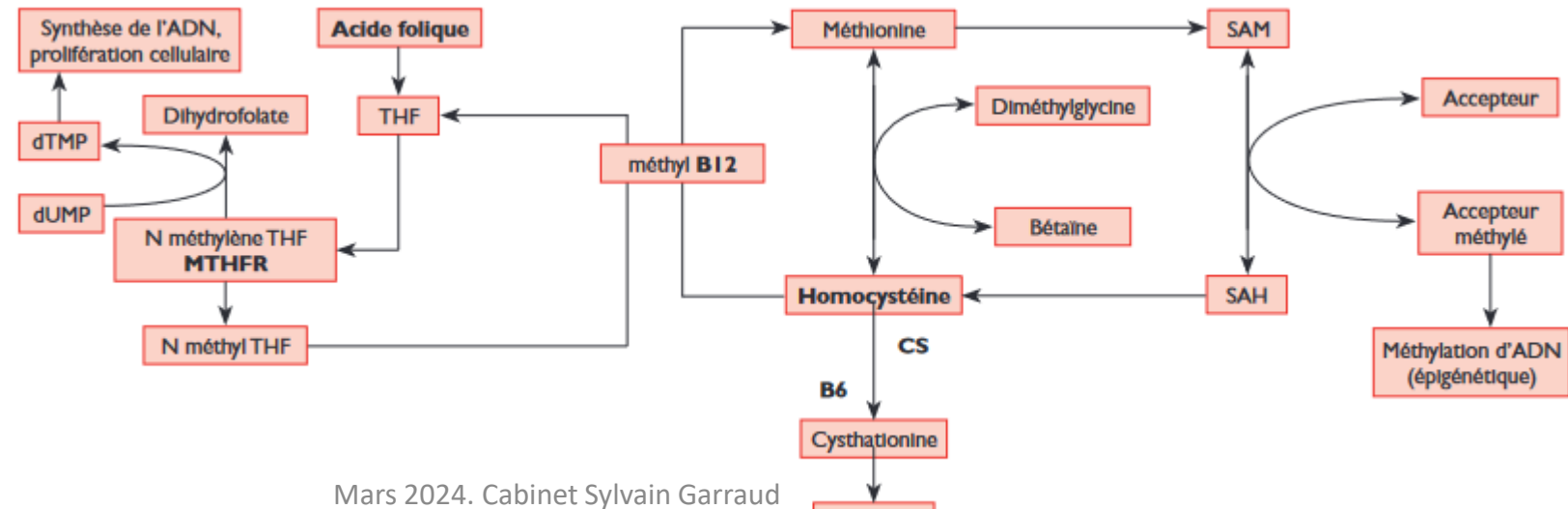
REVUE

Effets de l'acide folique sur les risques cérébrovasculaires et oncologiques liés à l'homocystéine

Rémy C. Martin-Du Pan, Dany Mercan

Résumé

L'élévation des taux sériques d'homocystéine est associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (CV) ainsi que du risque d'ostéoporose, de démence et de dépression. Toutefois, la plupart des études randomisées de prévention secondaire n'ont pas montré que l'abaissement de l'homocystéine par l'acide folique avec ou sans vitamines B6 et B12 entraînait une diminution du risque CV, à l'exception peut-être du risque d'ictus. Les raisons de ces échecs sont analysées. De plus, l'acide folique semble diminuer le risque de cancer du côlon, du sein et de la prostate, en particulier chez les buveurs d'alcool, alors qu'il stimule la croissance de lésions préneoplasiques de ces mêmes cancers. En conclusion, il ne semble pas que les vitamines B aient une action bénéfique en prévention secondaire des maladies CV et des cancers mais une possible efficacité en prévention primaire reste à démontrer.



Folate efficace ?

- Les effets de l'intervention pour l'AVC et les MCV combinées **étaient plus prononcés chez les participants dont les taux de folates plasmatiques étaient plus faibles au départ**
- Un effet bénéfique plus important sur l'ensemble des MCV a été observé dans les essais menés auprès **de participants ne présentant pas de MCV préexistante** ou dans les essais présentant une **réduction plus importante des taux d'homocystéine.**

ORIGINAL RESEARCH



Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Yanping Li, PhD; Tianyi Huang, ScD; Yan Zheng, PhD; Tauland Muka, PhD; Jenna Troup, MPH; Frank B. Hu, MD, PhD

Vitamine B9, risque cancer ?

Prudence : L'acide folique peut jouer **un double rôle dans le développement de cancer** : l'acide folique peut présenter une action protectrice au début de la cancérogenèse et en cas de carence mais dans des stades ultérieurs de la cancérogenèse, **elle peut favoriser son développement, ainsi qu'à des doses très élevées.**

- Évaluer les effets de la réduction des niveaux d'homocystéine par l'acide folique et la vitamine B(12) sur les résultats vasculaires et non vasculaires.
- Essai contrôlé randomisé en double aveugle portant sur 12 064 survivants d'un infarctus du myocarde dans des hôpitaux de soins secondaires au Royaume-Uni entre 1998 et 2008.
- Interventions : 2 mg d'acide folique plus 1 mg de vitamine B(12) par jour vs placebo.
- Résultats : L'affectation aux vitamines de l'étude a réduit l'homocystéine d'une moyenne de 3,8 micromol/L (28 %).
- Conclusion : Les réductions substantielles à long terme des niveaux d'homocystéine dans le sang grâce à la supplémentation en acide folique et en vitamine B(12) n'ont pas eu d'effets bénéfiques sur les résultats vasculaires, mais n'ont pas non plus été associées à des effets négatifs sur l'incidence du cancer.

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group; Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. JAMA. 2010 Jun 23;303(24):2486-94. doi: 10.1001/jama.2010.840. PMID: 20571015.

Vitamine B9, neurologie

- **Acide folique et dépression** : une méta-analyse de 11 études avec 15 000 personnes
- Les taux de folates étaient également plus faibles en cas de dépression. Des preuves de plus en plus nombreuses montrent qu'un faible taux d'acide folique est associé à la dépression. La plupart de ces preuves proviennent d'études cas-témoins et transversales.

Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. J Epidemiol Community Health. 2007;61(7):631-637. doi:10.1136/jech.2006.050385

- Mauvaise réponse aux antidépresseurs a été associé à de faibles taux d'acide folique

Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. Nutrition. 2000 Jul-Aug;16(7-8):544-6. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00327-0. PMID: 10906550.

- **Fonction cognitives/alzheimer** : Une supplémentation en B9 à 0.8 mg, B6 à 0.5 mg et B12 à 0.5 mg durant 2 ans a diminué l'atrophie centrale associée à Alzheimer et au déclin cognitif

Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 4;110(23):9523-8. doi: 10.1073/pnas.1301816110. Epub 2013 May 20. PMID: 23690582; PMCID: PMC3677457.

Vitamine B9, neurologie et homocystéine

- Une vitamino-B-thérapie a montré un ralentissement de l'atrophie cérébrale chez des sujets ayant un déficit cognitif modéré, en particulier ceux dont le taux d'homocystéine était de 13 mmol/l.
- Essai contrôlé unicentrique, randomisé, en double aveugle, d'une dose élevée d'acide folique et de vitamines B(6) et B(12) chez 271 personnes (sur 646 sélectionnées) âgées de plus de 70 ans et souffrant d'une déficience cognitive légère.
- Les participants ont été répartis au hasard en deux groupes de taille égale, l'un traité avec de l'acide folique **(0,8 mg/j), de la vitamine B(12) (0,5 mg/j) et de la vitamine B(6) (20 mg/j)**, l'autre avec un placebo ; le traitement a duré 24 mois.

Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment : A randomized controlled study. Plos One 2010;5(9)e:12244

Vitamine B9, neurologie

- **Dans une autre étude, le risque de dégénérescence maculaire sous «trithérapie» (par acide folique (2,5 mg), vitamines B6 (50 mg) et B12 (1 mg)) sur une moyenne de 7 ans a été diminué de 33%.**
- essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo auprès de 5442 professionnelles de la santé âgées de 40 ans ou plus et présentant une maladie cardiovasculaire préexistante ou 3 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou plus. Au total, 5205 de ces femmes n'avaient pas reçu de diagnostic de DMLA au début de l'étude et ont été incluses dans cette analyse.

Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. Arch Intern Med. 2009 Feb 23;169(4):335-41. doi: 10.1001/archinternmed.2008.574. PMID: 19237716; PMCID: PMC2648137.

Vitamine B9 , quand envisager un dosage ?

Eczéma

Lèvres gercées

**Cheveux
grisonnants
prématurément**

**Anxiété ou
tension**

**Mémoire
défaillante**

**Manque
d'énergie**

Dépression

Névralgies fortes

Convulsions

Anémie

**Manque
d'énergie**

**Lésions
précancéreuses**

**Atteintes
hépatiques**

Alzheimer

DMLA

Vitamine B9 , que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels

- Légumes verts à feuilles sombres, viande, œuf, foie, céréales complètes (>50 % des apports)

Apport journalier : 300 à 350 µg/j pour un adulte

Complémentation

- 100 à 400 µg/j en B9 active (méthylée)
- Grossesse : 400 à 600 µg/j le premier trimestre
- Jusqu'à 5 mg/jour (médical)
- Hyperhomocystéinémie en prévention primaire à associer avec B12 et B6

Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, et al. High dose vitamin B supplementation and progression of subclinical atherosclerosis : A randomised controlled trial. Stroke 2009;40:730-6.

Vitamine B9 , préférer les formes méthylées !



Acide folique

tétrahydrofolate

• Foie, enzymes
DHFR
(dihydrofolate
réductase)

**5-
methytétrahydrofolate**

• Forme bio-active

Folates



**5-
methytétrahydrofolate**

Vitamine B9 , que faire en cas de déficit ?

Suivi biologique

- Trois mois

Analyse complémentaire

- B12 (à associer), homocystéine

Vitamine B12

Quelle méthode biologique ?

- Dosage de la forme active Holo-transcobalamine

La forme fixée sur la TC (holotranscobalamine: Holo-TC) représente la forme active de la vitamine B12 dans notre métabolisme : 20 % concentration totale.

- **Doser la B12 active plus représentative de la situation fonctionnelle**

L'holoTC est un meilleur marqueur que la vitamine B12 pour un déficit chez des patients sans insuffisance rénale, avec une sensibilité meilleure et une spécificité similaire

Valeur biologique de référence

- 25-165 pmol/L
- 211 – 911 pg/ml

Prix...

Valeur santé ?

- > 61 pmol/l

Chercher des valeurs haute !

Test diagnostique	Cut-off	Sensibilité	Spécificité
Vitamine B12	145 pmol/l	53%	84%
Vitamine B12	180 pmol/l	64%	64%
HoloTC	32 pmol/l	83%	60%
HoloTC	21 pmol/l	64%	88%
En orange, le cut-off le plus sensible avec une spécificité acceptable, considéré le plus adéquat pour un test de dépistage.			

26 septembre 2012

Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ?

Olivia Brailard , Noëlle Junod-Perron , Alessandro Casini , Kaveh Samii , Pierre Rufenacht

Vitamine B12, rôle

- **intervient dans la production d'énergie cellulaire**
- **intervient dans le bon fonctionnement des cellules nerveuses** (impliquée dans la formation des cellules des gaines nerveuses (myéline)) et contribue à la santé mentale (vigilance et bien-être mental) (adénosylcobalamine)
- **permet une fonction immunitaire normale** : une carence en vit B12 réduit la prolifération des lymphocytes T et le nombre de lymphocytes T CD8, et diminue l'activité cytolytique des NK
- **est, avec l'acide folique et le fer, cruciale dans la synthèse de globules rouges** (prévention d'anémie, antianémique), porteuses d'oxygène, indispensable dans la production énergétique de la cellule (methylcobalamine)
- soutient le métabolisme normal des hydrates de carbone et des lipides et aide donc à maintenir des niveaux énergétiques normaux (adénosylcobalamine)
- est vitale dans la production de la mélatonine : un déficit en vit B12 peut donc entraîner de la fatigue et des troubles du sommeil
- est une coenzyme, en présence d'acide folique, dans la conversion d'homocystéine toxique en méthionine, ce qui est bénéfique pour la fonction cardiaque.
- participe à de nombreuses réactions enzymatiques, dont des processus de détoxification

Vitamine B12, épidémiologie

- La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est élevée dans la population générale (entre 5 et 60% selon la définition utilisée).
- Elle est plus forte dans la population gériatrique (12 à 14%) et institutionnalisée (30 à 40%)

Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009;102:17-28.

Vitamine B12

Symptômes de déficience/carence :

- **troubles neurologiques**
 - pâleur, paresthésie, fatigue, troubles de concentration, troubles de la mémoire, asthénie, irritabilité, dépression, engourdissements, troubles psychiques, trémor, céphalées...
 - dégradation mentale, défaut de mémoire (en particulier chez la personne âgée)
 - fatigue, manque manifeste d'énergie, troubles du sommeil
 - picotements dans les mains et les jambes, neuropathie à évolution lente (dégénération médullaire)...
- **Hématologique** : troubles des menstruations, leucopénie, thrombopénie, anémie pernicieuse, anémie macrocytaire
- **Muco-cutanée** : glossite, langue lisse et douloureuse, ulcères, vaginites et ictères
- odeur corporelle désagréable (un manque de Mg peut être aussi la cause), un dos raide
- fonte musculaire, douleurs musculaires, difficultés de marche, pieds traînants
- douleurs au niveau des hanches, en particulier en position couchée sur le côté

Hypervitaminémie en B12

ARTICLES THÉMATIQUES : MÉDECINE INTERNE

31 octobre 2012

Hypervitaminémie B 12 : implications cliniques et prise en charge

Monica Cosma Rochat, Peter Vollenweider, Gérard Waeber

- excès d'apport en vitamine B12 (essentiellement par voie parentérale) ;
- augmentation des TCb :
 - par excès de production de TCb/haptocorrines : syndromes myéloprolifératifs, néoplasies, hépatopathies, inflammation, etc. ;
 - par défaut de clairance (insuffisance rénale, anticorps anti-TCb) ;
- relargage des stocks hépatiques : hépatopathies.

Situations cliniques	Exemples de pathologie	Exemples de mécanisme(s) impliqué(s)
Excès d'apport	• Traitement oral ou parentéral par vitamine B12	• Augmentation des taux sanguins • Complexes auto-immuns (IgM/IgG)
Maladies hématologiques	• Maladie de Vaquez • Leucémie myéloïde chronique • Leucémie myéloïde aiguë • Syndrome hyperéosinophilique primitif • Myélofibrose	• Production d'haptocorrines par les lignées granulocytaires
Hépatopathies	• Hépatite aiguë • Hépatite alcoolique • Hépatite chronique • Hépatite aiguë-sur-chronique • Cirrhose	• Largage des stocks hépatiques de Cbl • Diminution de synthèse hépatique de TCbII • Baisse de captation hépatique de l'holoTCb • Perturbation du cycle entéro-hépatique de la B12 par l'alcool
Néoplasies solides ± métastatiques	• Hépatocarcinome • Tumeurs solides (sein, côlon, pancréas, rein) • Métastases hépatiques	• Augmentation de l'angiogenèse • Sécrétion tumorale d'haptocorrines • Largage des stocks hépatiques de Cbl
Maladies rénales	• Insuffisance rénale • Néphropathie interstitielle	• Diminution de filtration rénale de la Cbl
Maladies auto-immunes, inflammatoires, infectieuses	• Maladie de Still de l'adulte avec activation réactionnelle des macrophages • Lymphohistiocytose hémophagocytaire • Lupus érythémateux • Polyarthrite rhumatoïde • Histiocytose • Maladies inflammatoires intestinales • DRESS • Paludisme	• Augmentation de la TCbII
Grossesse	• Prématurnité	• Mécanisme inconnu
Carence paradoxale en vitamine B12	• Signes cliniques de carence en vitamine B12	Dosage de la vitamine B12 ne reflétant pas la B12 «fonctionnelle»

Vitamine B12 , quand envisager un dosage ?



Anomalies	Causes	Fréquence
Déficit d'apport	Végétarisme, végétalisme	2%
Sécrétion du facteur intrinsèque	Anémie de Biermer	18-33%
Milieu acide et activité de la pepsine gastrique	• Achlorhydrie (IPP) • Gastrectomie • <i>Helicobacter pylori</i> • Gastrite atrophique • Zollinger Ellison • Bypass gastrique	53-60%
Protéases pancréatiques	Insuffisance pancréatique exocrine, par exemple: OH, mucoviscidose	
Absorption iléale	Metformine	
→ Intégrité du fonctionnement des récepteurs	Pullulation bactérienne	1-6%
→ Intégrité de la muqueuse	• Résection iléale terminale • Maladie inflammatoire de l'intestin, infection, tumeur, radiothérapie	
Anomalies aux niveaux des transporteurs sériques et des enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme de la vitamine B12		Très rare
Cause indéterminée		11-14%

26 septembre 2012

Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ?

Olivia Braillard , Noëlle Junod-Perron , Alessandro Casini , Kaveh Samii , Pierre Rufenacht

Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

Vitamine B12 et médication

- IPP et metformine inhibent la B12 alimentaire

Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? J Am Med Dir Assoc. 2008 Mar;9(3):162-7. doi: 10.1016/j.jamda.2007.10.004. PMID: 18294598.

Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep 2010;12:448-57

- Anti H2 ! réduisent la sécrétion de pepsine...

Vitamine B12 , quand envisager un dosage ?

Bilans cognitifs	Anémie	Manque d'énergie – apathie	Gastrite
Vegan	Cheveux abîmés	Eczéma ou dermatite	Hypersensibilité de la bouche
Irritabilité	Anxiété ou tension	Glossites douloureuses (langue)	Constipation
Douleurs musculaires	Manque d'appétit	Névralgies fortes	

Vitamine B12 , quand envisager un dosage ?

- plaintes neurologiques inexplicables, glossite, troubles de la concentration ou psychiques.
- en présence des taux normaux d'hémoglobine, d'hématocrite et de MCV, **30% des personnes carencées en vit B12 ne seront pas détectées.**
- patients souffrant de troubles neurologiques ou psychiques (**une dépression**) -> la méthylation
- Apport insuffisant : régime végétarien et végétalien
 - le foie stocke assez de vit B12 pour couvrir les besoins pendant 5 à 7 ans. Epuisement de la B12 pour les Vegans avec fatigue chronique après 5-7 ans !
- une acidité gastrique insuffisante (achlorhydrie)
 - trop peu de sécrétion du facteur intrinsèque par les cellules de la paroi gastrique (anémie pernicieuse, gastrectomie...) : en particulier chez la personne âgée et en cas d'hypothyroïdie (l'hypothyroïdie intervient dans la sécrétion du suc gastrique et du facteur intrinsèque (vit B12).
 - Chez les personnes de > 60 ans, 1 personne sur 4 pourrait présenter des carences en vitamine B12. Souvent à cause d'une faible acidité gastrique...
- En cas de maladies de l'iléon telles que la maladie de Crohn, Zollinger Ellison : provoquée par une déficience congénitale du facteur intrinsèque
- !! Génétique : par des affections au niveau de ses récepteurs situés dans l'iléon terminal
- Patients chroniquement sous IPP, surtout s'ils sont âgés.
- Patients sous metformine

VITAMINE B12 – absorption

Après ingestion, l'absorption dépend de deux systèmes distincts :

- *la diffusion simple* concerne entre 1 et 5% de l'apport alimentaire et s'effectue principalement au niveau de la muqueuse buccale et du rectum. Cette voie est insuffisante pour un apport alimentaire habituel, mais est insaturable.
- *Le système facteur intrinsèque-dépendant* : dans l'estomac, grâce au milieu acide et à la pepsine, la cobalamine est libérée des protéines alimentaires auxquelles elle est fixée, puis se lie à l'haptocorrine. Les enzymes pancréatiques délient ensuite la cobalamine de l'haptocorrine, puis la vitamine B12 se lie **au facteur intrinsèque (FI) sécrété dans l'estomac**, qui permet l'absorption du complexe FI-B12 dans l'iléon en se liant à des récepteurs spécifiques (cubuline). Ce système est saturable.
- Une fois dans le sang, la cobalamine se lie à trois transporteurs sériques différents, les haptocorrines (transcobalamines I et III) et la transcobalamine II. Cette dernière joue un rôle plus important dans l'apport de la vitamine aux voies de métabolisme intracellulaire.
- La capacité d'assimilation via le facteur intrinsèque est limitée à **1,5 – 2 µg par repas**. Cela s'explique par le fait que le complexe FI-vit. B12 est absorbé par l'organisme via des récepteurs de l'iléon qui sont en nombres limités. Ces récepteurs ne peuvent donc absorber que 1,5 à 2 µg maximum de vitamine B12. Cependant quelques heures plus tard, les récepteurs sont à nouveau disponibles pour absorber de la vitamine B12.
- En revanche, si de grandes quantités de vitamine B12 sont absorbées, une part supplémentaire est assimilée sans le facteur intrinsèque par un phénomène appelé la diffusion passive. Ce processus permet d'absorber 1 à 2 % de la vitamine B12 ingérée. Le reste est éliminé dans l'urine.

Vitamine B12 , que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels

- Aliments d'origine animale 95 % des apports

Apport journalier :

1-3 mcg/j. 4 mcg/j chez la femme enceinte

Complémentation

- 10 à 5000 µg/j hydroxycobalamine, méthylcobalamine adénosylcobalamine ou cyanocobalamine sauf personnes souffrant de symptômes sévères, de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale -> voie IM ou SC
- Anémie de Biermer : 250 µg/j à 1000 µg/j par jour

les végétaliennes enceintes et allaitantes doivent être supplémentées en vitamine B12 afin de prévenir des attaques d'apoplexie, de l'anémie et des signes de retard physique et mental chez le fœtus ou le nourrisson.



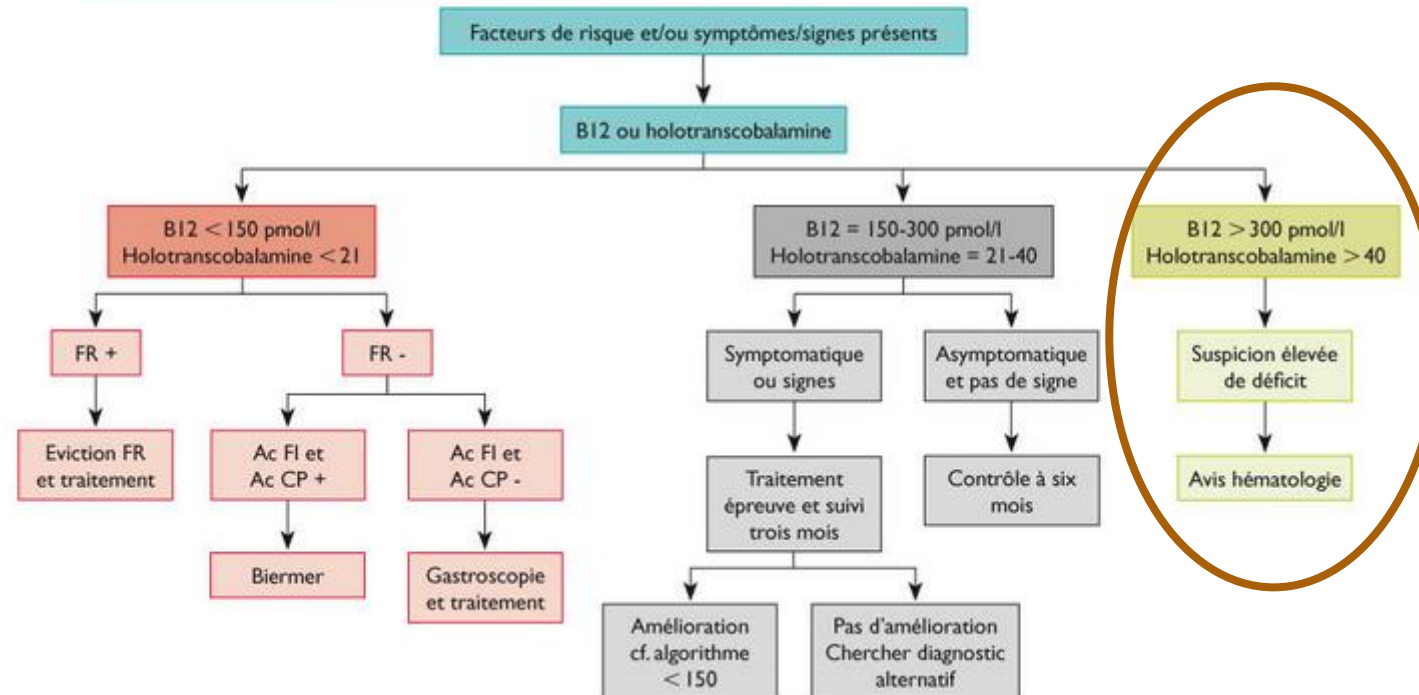
Vitamine B12 , que faire en cas de déficit ?

Les facteurs de risque (FR) pour un déficit en vitamine B12 sont:

- Age gériatrique, végétalisme
- Syndrome gastrectomie/ilectomie
- IPP/anti-H2/metformine au long cours
- Gastrite, *Helicobacter pylori* +
- Malabsorption intestinale
- Consommation chronique d'alcool
- Thyroïdite/vitiligo/diabète I

Les signes et symptômes pour un déficit en vitamine B12 sont:

- Hématologiques: anémie $\pm$ macrocytose
- Muco-cutanés: glossite, ulcères, vaginites et ictère
- Neurologiques: paresthésies, ataxie et atteinte de la sensibilité profonde, polyneuropathies, troubles cognitifs...



VITAMINE B12 – complémentation type

- Anémie: besoins accrus car non seulement l'assimilation par le facteur intrinsèque est inefficace mais la maladie affecte également le processus de diffusion passive.
- période de stress, ou en cas de problèmes liés à l'environnement, ou d'irritation du tractus gastro-intestinal (ou appareil digestif), les besoins augmentent et l'alimentation même riche en B12 peut être insuffisante.

<https://www.vitamine-b12.net/dosage/>

	Objectifs de ce dosage		Doses journalière recommandées
Dosage Faible (faible supplémentation) <i>3-50 µg</i>	Une dose quotidienne couvrant la moitié des besoins journaliers	• Très bonne santé • Nombreuses autres sources de vitamine B12 dans l'alimentation • Pas de tension émotionnelle ou de stress	10 µg
Dosage Moyen (C) <i>150-250 µg</i>	Couvre bien les besoins journaliers pour les personnes en bonne santé	• Végane • Végétarien ayant des apports faibles en vitamine B12 • Grossesse • Phase de stress léger ou infection	250 µg
Dosage plus important (Besoins accrus) <i>300-500 µg</i>	Couvre les besoins quotidiens en cas de trouble d'assimilation.	• Problèmes gastro-intestinaux • Personnes âgées • Allaitement • Stress au travail et dans la vie privée • Alimentation malsaine • Drogues & Alcool • Prise régulière de médicaments • Maladie chronique • Pratique sportive intensive	500 µg
Haute dose (Traitement de carence) <i>1000-3000 µg</i>	Traitement de maladies et recharge des réserves	• En cas de carence importante B12 et d'anémie • Maladies graves	1000 µg
Megadose (pour application spéciale) <i>5000 – 10000 µg</i>	Traitement de maladies	• Applications thérapeutiques	Cas particuliers

VITAMINE B12 – complémentation type

Etiologies	Administration IM ou SC	Administration per os
Atteinte neurologique ou atteinte de la muqueuse iléale	• Dose de charge – 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 x/semaine pendant un mois • Entretien – 1000 µg 1 x/mois au long cours, la fréquence dépendant de la réponse clinique et biologique	Encore non indiquée
Anémie de Biermer et syndrome de non-dissociation de la vitamine B12	• Dose de charge – 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 mg/semaine pendant un mois • Entretien – 1000 µg 1 x/mois au long cours pour le Biermer et si non-correction des facteurs de risque	• Dose de charge – 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs si éviction des facteurs de risque • Entretien – 1000 µg/jour à vie si Biermer ou non-correction des facteurs de risque
Végétalisme/végétarisme		• 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs • 15 µg/jour une fois la carence substituée

26 septembre 2012

Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ?

Olivia Braillard , Noëlle Junod-Perron , Alessandro Casini , Kaveh Samii , Pierre Rufenacht

Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

Vitamine B12 , dosage

Des études ont démontré l'efficacité de l'administration per os (ou nasale) de vitamine B12 (doses allant de 125 à 2000 µg/jour) après trois mois de traitement

Pourquoi des hauts dosages ?

→ 1 à 5% de la vitamine B12 étant absorbée par diffusion passive, une haute dose de B12 orale serait donc suffisante pour substituer une carence.

Vitamine B12 , les formes actives

Les formes biologique actives :

- La méthylcobalamine est une donneuse de méthyle indispensable à la synthèse de l'ADN, des phospholipides et des globules rouges, et la transformation de l'homocystéine en méthionine avec la B6 et B9)
- l'adénosylcobalamine est une coenzyme indispensable à la dégradation d'acide aminés et d'acide gras dans le cycle de Krebs qui fournit l'énergie cellulaire. Elle intervient dans la synthèse de la myéline et la transmission nerveuse

B. Shane, "Folic Acid, Vitamin B12, and Vitamin B6," In: M. Stipanuk, Ed., Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, pp. 483-518

Vitamine B12 , que faire en cas de déficit ?

Suivi biologique

- Trois mois à 6 mois
- Tous les ans pour les personnes à risques (vegan...), personnes sous IPP, metformine

Analyse complémentaire

- B9(toujours à associer), homocystéine

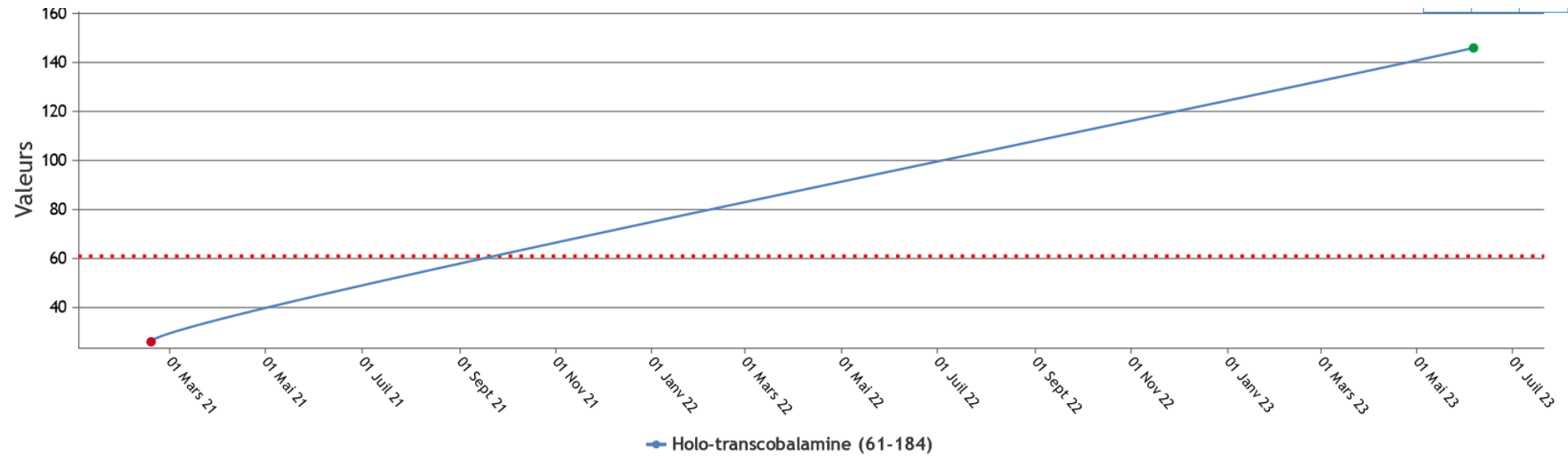
B9/B12

- l'usage prolongé de doses élevées de folates peut provoquer un manque de vit B12, et un manque en vit B12 peut occasionner des malformations congénitales
- Une anémie pernicieuse : l'administration d'acide folique peut masquer une anémie, alors que les troubles neurologiques continuent à **évoluer** ---> **doser toujours les taux de la vit B12 avec la B9.**
- L'apport maximal tolérable (AMT) de l'acide folique synthétique s'élève à 1 mg/j (Institute of Medicine) et une dose élevée de folates risque de masquer ce qui serait en fait une carence en vitamine B12 accompagnée d'un déficit « secondaire » en folates. L'usage réfléchi, sur avis médical et pendant une durée limitée, dans une population des femmes en désir de grossesse (**jusqu'à un apport d'acide folique de 1 mg/j**) fait exception à cet avis négatif.
- un apport excessif d'acide folique peut renforcer les effets métaboliques d'une carence en vit B12 pouvant entraîner une élévation des taux sériques de l'acide méthylmalonique (MMA). Le MMA a été mis en relation avec une augmentation des tissus adipeux (lipogénèse) et de la résistance à l'insuline (ce qui mène à terme au diabète).
- Des doses élevées de folates pourrait augmenter le risque d'autisme : une augmentation très importante de la concentration de vitamine B9 en période périnatale double le risque d'autisme chez l'enfant. Ce risque est triplé pour la vitamine B12 si les taux sont très élevés. Enfin si tant la B9 que la B12 sont trop élevées, le risque d'autisme ou de troubles du spectre autistique est multiplié par plus de 17

<https://www.livescience.com/54711-autism-risk-linked-to-high-folate-levels.html>

B9/B12

Claudine





Vitamine A, rétinol

Mars 2024. Cabinet Sylvain Garraud
naturopathe diplôme fédéral

Vitamine A

Définit une famille de composés : les rétinoïdes et les caroténoïdes

Valeur biologique de référence :

- 1,5 - 3,0 $\mu\text{mol/l}$
- 1.05 - 2.09 $\mu\text{mol/l}$
- 700 à 1000 $\mu\text{g/L}$

Valeur santé

- Chercher des valeurs hautes dans les normes

Rôle principale

- **Vision dans l'obscurité** (rétinal + opsine = rhodopsine)
- **Maintien de l'intégrité du tissu épithélial**, de la cornée, les muqueuses des voies digestives, respiratoires et urinaires, l'utérus et différents canaux (pancréatiques et biliaires)
- **Régénération tissulaire et cicatrisation**

Vitamine A

agit comme coenzyme dans la synthèse des glycoprotéines et des mucopolysaccharides :

- en cas de déficience en rétinylphosphates, les cellules épithéliales mucosales se dessèchent (kératinisation accompagnée d'une formation excessive de squames au niveau des paumes des mains et des pieds, des coudes et des genoux...; une peau rêche, type chair de poule au niveau des cuisses et sur la face arrière de la partie supérieure des bras.

→ intervient dans le maintien du tissu épithélial en formant des capillaires sanguins pour couvrir les besoins nutritionnels

- **Immunité** : une déficience en vitamine A augmente ainsi le risque d'infections (par diminution de la résistance aux infections) au niveau des muqueuses des systèmes respiratoire, gastro-intestinal et urogénital en formant des crevasses.

-> Une déficience de vitamine A se manifeste d'abord aux endroits caractérisés par un turn-over rapide (derme, muqueuses...) **avec des symptômes tels que acné, verrues, yeux irrités et secs, sécheresse vaginale.**

Vision : intervient dans la formation de la rhodopsine, pigment visuel : un déficit peut causer une mauvaise vue de nuit... Surtout la lumière artificielle (télévision, au bureau...) détruit beaucoup de vitamine A et peut être la cause d'une hypersensibilité à la lumière en ensuite d'une héméralopie (baisse importante de la vue en cas de lumière faible). La vit A contribue ainsi au maintien d'une vision normale

l'EFSA (European Food Safety Authority) - Liste des allégations autorisées

Vitamine A, cancer

- La régulation des concentrations en rétinoïdes dans les cellules est dépendant du tx de rétinol plasmatique et de protéines spécifiques dite CRPB.
- La CRPB-1 joue un rôle majeur dans les processus de cicatrisations des plaies et de remodelage du tissu artériel, mais aussi dans le développement des cellules cancéreuses.
- Effet protecteur des rétinoïdes contre le cancer.

Doldo E, Costanza G, Agostinelli S, Tarquini C, Ferlosio A, Arcuri G, Passeri D, Scioli MG, Orlandi A. Vitamin A, cancer treatment and prevention: the new role of cellular retinol binding proteins. Biomed Res Int. 2015;2015:624627. doi: 10.1155/2015/624627. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25879031; PMCID: PMC4387950.

Arrieta O, González-De la Rosa CH, Aréchaga-Ocampo E, Villanueva-Rodríguez G, Cerón-Lizárraga TL, Martínez-Barrera L, Vázquez-Manríquez ME, Ríos-Trejo MA, Alvarez-Avitia MA, Hernández-Pedro N, Rojas-Marín C, De la Garza J. Randomized phase II trial of All-trans-retinoic acid with chemotherapy based on paclitaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3463-71. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6452. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20547984.

Vitamine A – rôle régulateur

- Régule l'épaisseur des muqueuses, le nombre de cellules à l'origine de la synthèse d'insuline, du collagène de la peau, ou de la thyroïde
- -> une carence diminue l'absorption d'iode donc la synthèse d'hormones thyroïdiennes

Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. Horm Metab Res. 2007 Feb;39(2):71-84. doi: 10.1055/s-2007-958715. PMID: 17326003.

Brossaud J, Pallet V, Corcuff JB. Vitamin A, endocrine tissues and hormones: interplay and interactions. Endocr Connect. 2017 Aug 9;6(7):R121-R130. doi: 10.1530/EC-17-0101. PMID: 28720593; PMCID: PMC5551430.

Vitamine A – immunité

- Constitution du système lymphoïde, métabolisme des macrophages, lymphocytes T et B et production d'IgA

Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. Nutr Rev. 1998 Jan;56(1 Pt 2):S38-48. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01643.x. PMID: 9481123.

- Diminue l'expression du TH17 pro-inflammatoire
- Régule de manière générale le système immunitaire inné et adaptatif

Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. Science. 2007 Jul 13;317(5835):256-60. doi: 10.1126/science.1145697. Epub 2007 Jun 14. PMID: 17569825.

- la vitamine A (VA) protège la barrière épithéliale intestinale en améliorant la migration et la prolifération des cellules.

Li Y, Gao Y, Cui T, Yang T, Liu L, Li T, Chen J. Retinoic Acid Facilitates Toll-Like Receptor 4 Expression to Improve Intestinal Barrier Function through Retinoic Acid Receptor Beta. Cell Physiol Biochem. 2017;42(4):1390-1406. doi: 10.1159/000479203. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715808.

Vitamine A – immunité-déficit

- Une carence provoque une augmentation des infections par altération de l'épithélium des voies respiratoires, baisse de production de mucus et des cellules immunitaires locales
- Un statut adapté renforce la réparation post-infectieuse des tissus pulmonaires

Surman SL, Rudraraju R, Sealy R, Jones B, Hurwitz JL. Vitamin A deficiency disrupts vaccine-induced antibody-forming cells and the balance of IgA/IgG isotypes in the upper and lower respiratory tract. Viral Immunol. 2012 Aug;25(4):341-4. doi: 10.1089/vim.2012.0023. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813425; PMCID: PMC3413069.

- Un déficit a un impact sur le microbiote intestinal, donc sur l'immunité, en regard de son action sur les acides biliaires

Hibberd MC, Wu M, Rodionov DA, Li X, Cheng J, Griffin NW, Barratt MJ, Giannone RJ, Hettich RL, Osterman AL, Gordon JI. The effects of micronutrient deficiencies on bacterial species from the human gut microbiota. Sci Transl Med. 2017 May 17;9(390):eaal4069. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4069. PMID: 28515336; PMCID: PMC5524138.

- Coronavirus : altère l'efficacité vaccinale chez l'animal et majeure la susceptibilité infectieuse

Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M, Kabar I, Schmidt H, Meier JA, Nowacki T, Hüsing-Kabar A. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. Nutrients. 2021 Jun 24;13(7):2173. doi: 10.3390/nu13072173. PMID: 34202697; PMCID: PMC8308355.

- Covid-19 : Risque de complications et de mortalité plus élevées en cas de déficit

Humphrey JH, Quinn T, Fine D, Lederman H, Yamini-Roodsari S, Wu LS, Moeller S, Ruff AJ. Short-term effects of large-dose vitamin A supplementation on viral load and immune response in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1999 Jan 1;20(1):44-51. doi: 10.1097/00042560-199901010-00007. PMID: 9928729.

Vitamine A – immunité

- Rôles multiples dans la plasticité neuronale et tolérance immunitaire

Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, Belkaid Y. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. Immunity. 2011 Jul 22;35(1):13-22. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.002. PMID: 21777796; PMCID: PMC3418663.

Shearer KD, Stoney PN, Morgan PJ, McCaffery PJ. A vitamin for the brain. Trends Neurosci. 2012 Dec;35(12):733-41. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.005. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22959670.

- Intérêt dans la sclérose en plaques !

Fragoso YD, Stoney PN, McCaffery PJ. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2014 Apr;28(4):291-9. doi: 10.1007/s40263-014-0148-4. PMID: 24557746.

- Et plus globalement les pathologies auto-immunes ciblant le système nerveux

Raverdeau M, Breen CJ, Misiak A, Mills KH. Retinoic acid suppresses IL-17 production and pathogenic activity of $\gamma\delta$ T cells in CNS autoimmunity. Immunol Cell Biol. 2016 Sep;94(8):763-73. doi: 10.1038/icb.2016.39. Epub 2016 May 10. PMID: 27089940.

Vitamine A – autres intérêts...

- Diarrhée chronique, Crohn, rectocolite hémorragique, chirurgie bariatrique, maladie hépatique et fibrose
- la supplémentation en vitamine A réduit la morbidité et la mortalité dans différentes maladies infectieuses, telles que la rougeole, les maladies diarrhéiques, la pneumonie liée à la rougeole, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le paludisme.

Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. Proc Nutr Soc. 1999 Aug;58(3):719-27. doi: 10.1017/s0029665199000944. PMID: 10604208.

Alcoolisme chronique, ou carences en zinc, protéines, vitamine C peut altérer l'organisme à métaboliser les caroténoïdes en vitamine A

La cholestyramine et les pansements gastriques inhibent l'absorption

L'emploi des corticostéroïdes pendant plus de 4 semaines justifie un apport de 5 mg/j

Vitamine A – antioxydante ?

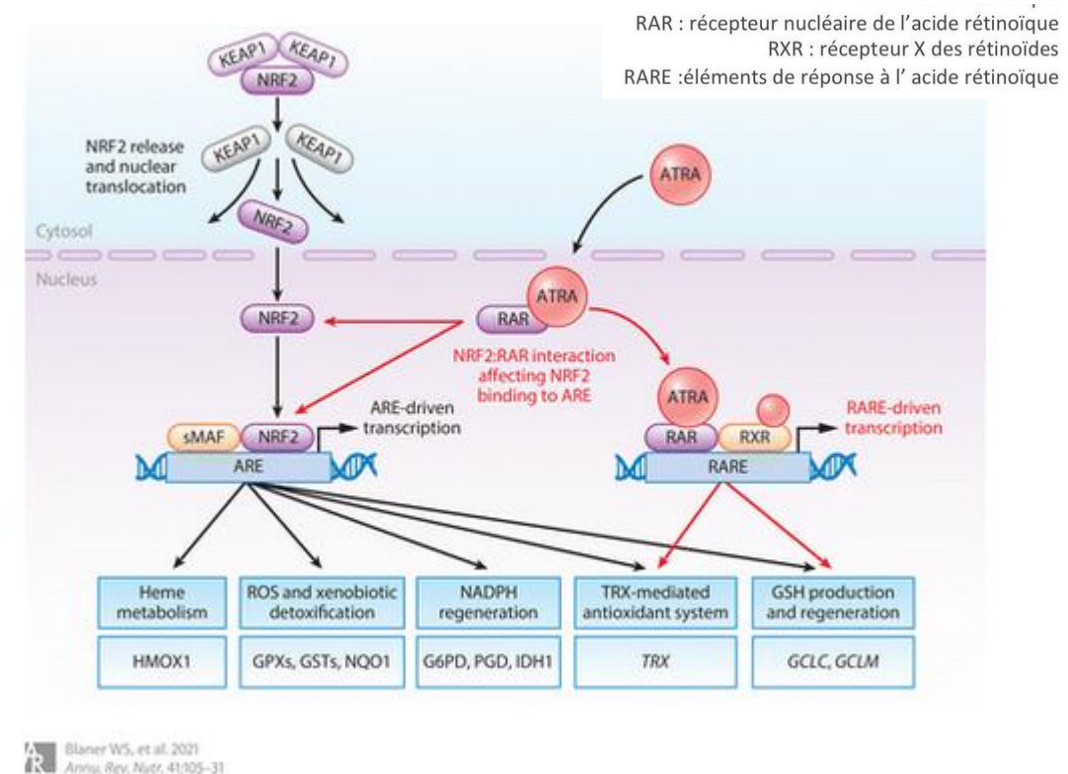
Nous concluons que la vitamine A est un antioxydant indirect, dont la fonction indirecte est de réguler au niveau transcriptionnel un certain nombre de gènes impliqués dans la médiation des réponses antioxydantes canoniques de l'organisme.

La vitamine E, en plus d'être un antioxydant direct, empêche l'augmentation des lipides peroxydés qui altèrent à la fois les voies métaboliques et les profils d'expression génétique dans les tissus et les cellules.

Cependant, il existe peu de preuves convaincantes que la vitamine E possède un mécanisme transcriptionnel direct comme celui de la vitamine A.

Par conséquent, **nous proposons que le terme antioxydant ne soit pas appliqué à la vitamine A** et nous décourageons l'utilisation du terme médiateur transcriptionnel lorsqu'il est question de la vitamine E

Blaner WS, Shmarakov IO, Traber MG. Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? Annu Rev Nutr. 2021 Oct 11;41:105-131. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124228. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115520.



Vitamine A, quand envisager un dosage ?

Infections récurrentes

Pathologie auto-
immune

Aphtes

Cicatrices

sécheresse des yeux

Mauvaise vision
nocturne ,
hypersensibilité à la
lumière, héméralopie

Peau sèche,
squameuse,
phrynodermie

Acné

Pellicules

Diminution des
fonctions génitales
Sécheresse vaginale

Diarrhées ou MICI

Mycoses ou cystites

Diminution croissance
et formation du
squelette

Hypothyroïdie

La déficience en Vit A est la plus répandue dans le monde

Hypervitaminose

- Toxicité aiguë : 300 000 ui/jour
- Risque à plus de 3 mg/jour soit 10000 UI/jour

Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids as teratogens. Annu Rev Nutr. 1995;15:111-32. doi: 10.1146/annurev.nu.15.070195.000551. PMID: 8527214.

- Maux de têtes, nausées, perte d'appétit, dessèchement de la peau, des muqueuses et des yeux, perte de cheveux voire déminéralisation osseuse

Vitamin A Toxicity

Jazmine M. Olson; Muhammad Atif Ameer; Amandeep Goyal.

▸ [Author Information and Affiliations](#)

Last Update: September 2, 2023.

Le risque ? Béta carotène : fumeurs

- L'étude ATBC, randomisée en double aveugle, sur 29 133 fumeurs finlandais de 50-69 ans répartis en 4 groupes.
- Un avec β -carotène 20 mg/jour soit 5,5 mg de rétinol, un vitamine E 50 mg/jour, un troisième avec les deux vitamines et le dernier placebo pendant 6 ans en moyenne. Le groupe carotène ont vu leur risque de développer un cancer de poumon de 16 % et de mortalité de 8 % à la différence du groupe vitamine E avec aucun effet significatif.
- 25563 personnes ont continué à être suivi avec arrêt de supplémentation et aucun risque de cancer de poumon n'a été constaté.

Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, Männistö S, Utriainen M, Weinstein SJ, Huttunen J, Albanes D. Effects of α -tocopherol and β -carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. Int J Cancer. 2014 Jul 1;135(1):178-85. doi: 10.1002/ijc.28641. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24338499; PMCID: PMC3991754.

- Etude sur effet de la complémentation avec bêta-carotène (25 mg/jour) et ou vitamine C/E à 1g/j et 400 μ g/jour sur les risques de récurrence de cancer colorectal
- Pour les non fumeurs et non buveurs -> diminution du risque de 44 % avec le β -carotène et augmentation de 36 % pour les fumeurs et 13 % avec un verre par jour
- Si personnes fumaient et buvaient : risque de 107 %

Baron J : Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence : results of a randomized trial. J Nat Cancer Inst 2003, 95(10) : 717-722.

Le risque ? Béta carotène : fumeurs

- Une méta-analyse : elle a été associée à un risque accru non seulement de cancer du poumon mais aussi de cancer gastrique à des doses de 20-30 mg jour(-1), chez les fumeurs et les travailleurs de l'amiante
- Augmentation de 13 % du risque de cancer du poumon

Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010 Jul 1;127(1):172-84. doi: 10.1002/ijc.25008. PMID: 19876916.

Le risque ? Béta carotène : fumeurs

- L'association d'un pro-oxydant (fumée de cigarette) avec les rétinoïdes réduirait d'une part l'expression du gène RAR, exerçant ainsi un effet pro-oxydatif, et augmenterait d'une part chez l'animal celle de certaines protéines pro-oncogènes (Ap-1).

Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke. J Natl Cancer Inst. 1999 Jan 6;91(1):60-6. doi: 10.1093/jnci/91.1.60. PMID: 9890171.

Le risque ? Bêta carotène : fumeurs

- Le dernier rapport, publié en 2018, conclut que la **consommation de compléments alimentaires à base de bêta-carotène à fortes doses (>20 mg/jour) chez les fumeurs et les ex-fumeurs** est associée à une **augmentation du risque de cancer des poumons avec un niveau de preuve convaincant**
- À forte dose (>20 mg/jour*), et en cas d'exposition à la fumée de tabac, le bêta-carotène, peut exercer un effet co-cancérogène impliquant divers mécanismes, notamment :
 - une activation des pro-cancérogènes du tabac en molécules cancérogènes,
 - un effet pro-oxydant avec la production de radicaux libres pouvant altérer l'ADN

Institut National du Cancer. Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. Boulogne-Billancourt : INCa ; 2015.

Diet, Nutrition, Physical Activity
and Cancer: a Global Perspective
Third Expert Report



Le risque du Béta carotène pour les fumeurs

Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et risque de cancer
(WCRF/AICR, 2018)

Niveau de preuve convaincant

Poumon (à forte dose, chez les fumeurs et ex-fumeurs
et les personnes ayant été exposées à l'amiante)

Diet, Nutrition, Physical Activity
and Cancer: a Global Perspective
Third Expert Report



Vitamine A , que faire en cas de déficit ?

Sources : produits animaux, foie et abats, beurre, laits et fromage, œuf

Stockage dans le foie

Besoins journaliers de 650 µg pour les femmes à 750 µg pour les hommes

Complémentation

- 1 ER (équivalent rétinol) = 1 µg de rétinol = 3.33 UI vitamine A = 6 µg ou 20 UI de bêta-carotène
- Jusqu'à 10 000 UI/JOUR de vitamine A
- 800 µg ou 2600 UI de rétinol par jour

Risque

- Tératogène, fumeurs !

Attention au foie d'ours

- Le foie de l'ours est toxique !

Rodahl K, Moore T. The vitamin A content and toxicity of bear and seal liver. Biochem J. 1943 Jul;37(2):166-8. doi: 10.1042/bj0370166. PMID: 16747610; PMCID: PMC1257872.



Vitamine D,



Vitamine D

Quelle méthode biologique ?

- Dosage plasmatique de la forme 25 (OH) D3
- 1-25(OH)-vitamine D, sauf lorsque l'on suspecte un rachitisme héréditaire, une pathologie du phosphate ou dans le cadre d'une insuffisance rénale.

Valeur biologique de référence

- 30-100 ng/mL ou 75-300 nmol/l

Valeur santé

- > 60 ng/ml et < 100 ng/ml (Risch) soit 150 nmol/l – 250 nmol/l

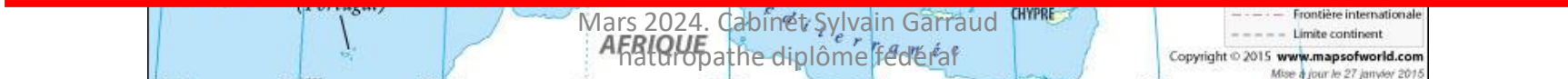
Valeur déficitaire

- Insuffisance 21-29 ng/ml et 52,5-78 nmol/l
- Carence < 20 nmol/l et <50 nmol/l

Rôle principal

- Impliqué dans le métabolisme du calcium en lien avec la PTH
- Immunité : effet de régulation des cytokines inflammatoires
- Régulateur épigénétique

DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S. PMID: 15585789.



Vitamine D

exposition, peau, latitude

- Forte variabilité selon la latitude, l'ensoleillement (saison, brouillard, pays, habillement), l'épaisseur et la pigmentation de la peau.
- Une exposition de 15 à 30 minutes deux fois par semaine au soleil garantit, chez la plupart des personnes, une bonne réserve en vitamine D.
- Une exposition de 12 minutes par jour au soleil à une latitude de 38° (Californie ou Espagne) sur 50 % de la surface cutanée équivaldrait à un apport de 3 000 UI par jour.
- les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé pouvant aller jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair.
- Attention à la surexposition : dangers d'une exposition excessive de la peau aux rayons solaires.
- Pas de surdosage à craindre en vitamine D lors d'une exposition au soleil, cette dernière contribuant également à la destruction de la vitamine.

Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer : Pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:708-11

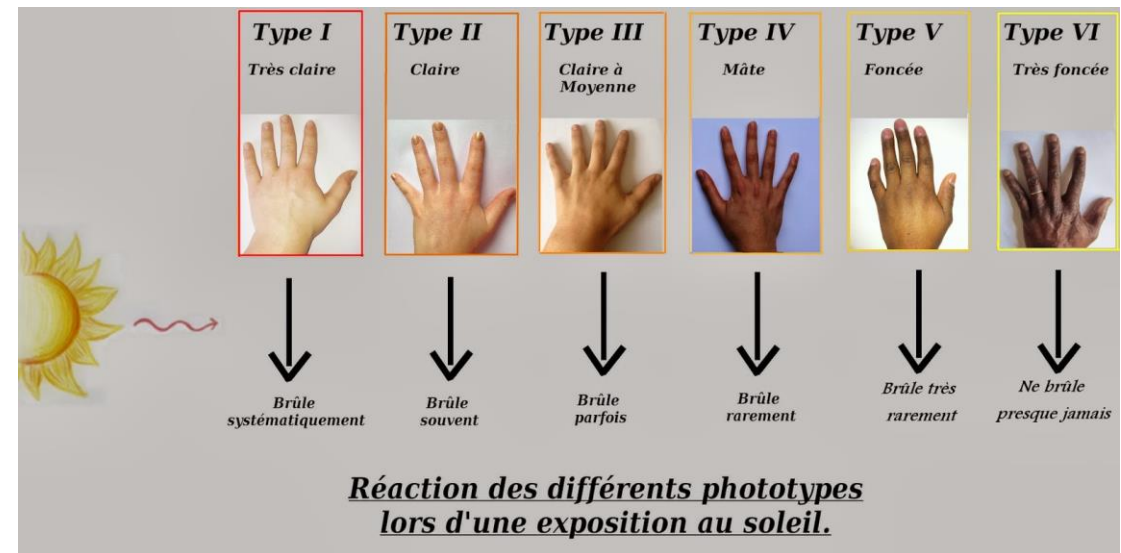
Vincent Amstutz, Bernard Favrat, Jacques Cornuz, Marc-Antoine Krieg. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse 2011; volume 7. 2332-2338

Vitamine D, phototype et mondialisation

- l'évolution du phototype suit un gradient qui correspond aux latitudes.
- exception : les Inuits du Grand Nord qui ont probablement pu garder un phototype foncé grâce à leur alimentation riche en huile de poisson et en graisse.
- La mondialisation, avec l'augmentation des flux migratoires, influence également l'évolution des recommandations qui doit prendre en compte les différences liées aux origines et au type de peau.

Vincent Amstutz, Bernard Favrat, Jacques Cornuz, Marc-Antoine Krieg. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse 2011; volume 7. 2332-2338

- Évolution : La peau des Européens a blanchi pour pouvoir absorber plus de vitamine D et lutter contre le rachitisme .



Vitamine D, soleil mais...

- la présence de nuages diminue de moitié cette quantité
- l'application d'écrans solaires inhibe également cette synthèse endogène
- les vitres modernes bloquent la plupart des rayons UVB
- les peaux à pigments foncés par contre nécessitent une durée d'exposition au soleil nettement plus longue pour obtenir les mêmes effets.
- Ce n'est ni normal ni sain de recouvrir de vêtements notre usine à faire de la vitamine D : la peau. Au Canada comme en Europe du nord les populations immigrées lorsque leur peau est foncée, souffrent de carences en vitamines D. Leur couleur de peau leur permet de recevoir ce qu'il faut de vitamine D dans leur région d'origine, mais plus assez à nos latitudes.

VITAMINE D épidémiologie

- Une enquête sur plus de 1900 patients a montré qu'en été une carence relative en vitamine D était présente chez 39,4% des patients étudiés et en hiver, où il y a peu de rayonnement UV, ce taux atteignait 73,4%

Heine G Lahl A Müller C Worm M Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. Br J Dermatol. 2010; 163: 863–865.

- Si l'évolution de la société continue d'aller vers une urbanisation et une diminution du temps passé en plein air, la synthèse endogène pourrait être négligeable
- Des données épidémiologiques aux Etats-Unis -> le pourcentage de personnes avec un taux sanguin de 25(OH)D dans la norme a diminué de 45 à 23% entre 1988 et 2004

Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. Arch Inter Med 2009;169: 626-32.

Vitamine D, épidémiologie quelques données supplémentaires...

- 48% des préadolescentes blanches présentent un déficit en vit D (<50nmol/L) dans le Maine aux USA.
- 42% d'étudiants sains à Boston

Holick MF, Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357 (3); 266–81.

- En France, une étude lyonnaise a montré que 75% d'enfants âgés de 11 ± 4 ans étaient carencés en vitamine D, dont 30% avec une insuffisance et 45% avec un déficit

Bacchetta J et al, Vitamin D revisited: a cornerstone of health?. Arch Pediatr 2010; 17 (12); 1687–95.

- Et en Suisse? 15-17% des enfants de 11-16 ans ont une vit D <30 nmol/L

Ginty F, Cavadini C, Michaud PA, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra GD, Barclay DV. Effets of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents, Eur J Clin Nutr. 2004 Sep;58(9):1257-65

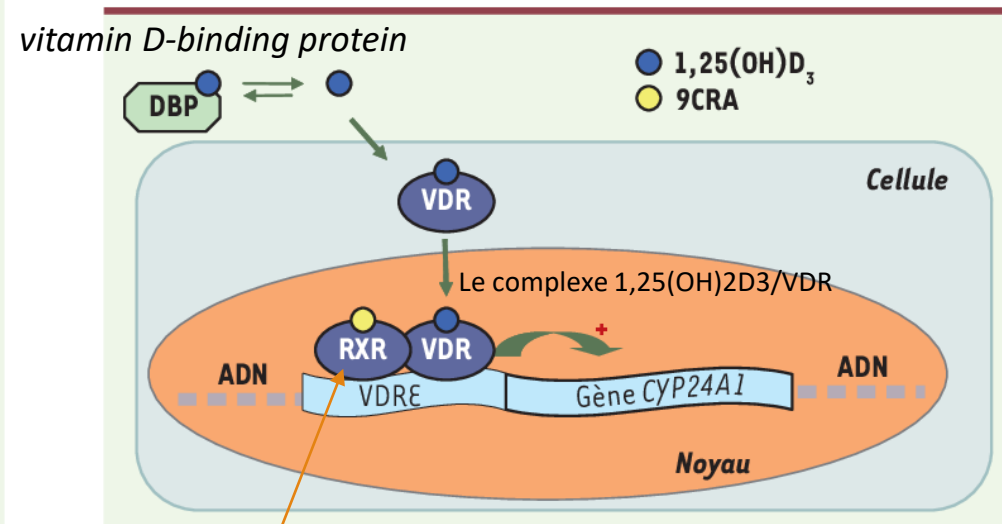
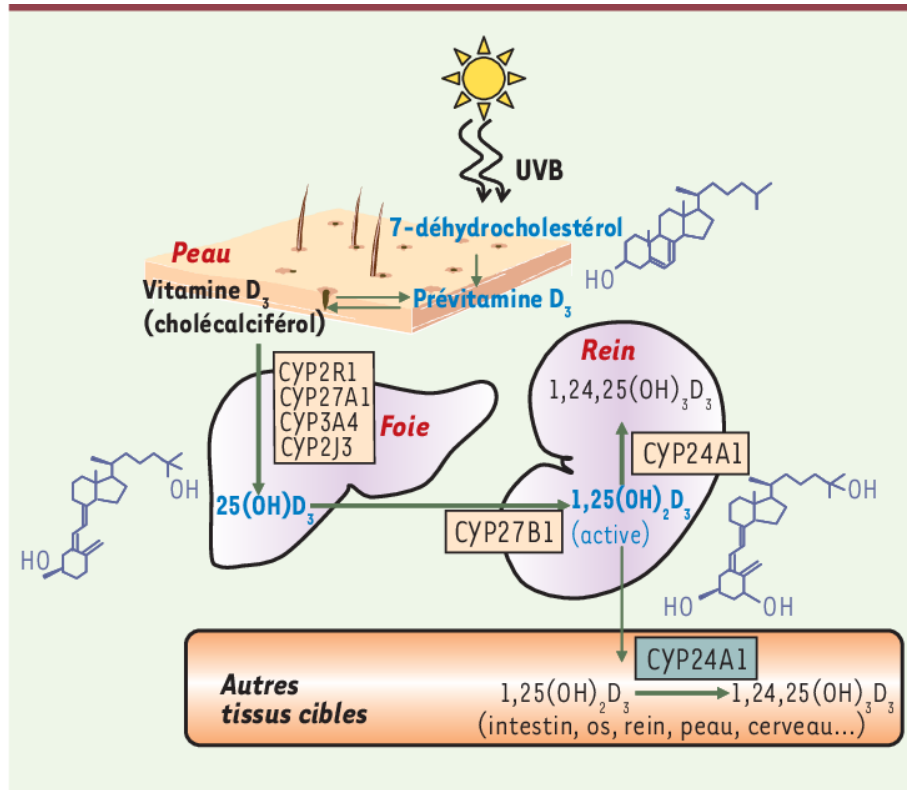
- La minéralisation est quasi réalisée à l'âge de 16 ans : A optimiser avant cet âge
- Probable que la qualité du pic de masse osseuse acquise à la puberté constitue l'une des préventions de survenue trop précoce de l'ostéoporose de l'âge mûr avec son risque de fracture dont celle du col fémoral

Mallet E. Vitamine D: le retour. mt pédiatrie 2013 ; 16(4) : 293-9 doi:10.1684/mtp.2013.050

- La qualité de la minéralisation des dents et la prévention des caries par la vitamine D

Hujoel P. VitaminD and dental caries in controlled clinical trials : systematic review and meta-analysis. Nutr Rev 2012 ; 71 : 88-97.

Le métabolisme de la vitamine D



Capacité individuelle de métabolisation variable

Vitamine A

Fedirko V, Mandle HB, Zhu W, Hughes DJ, Siddiq A, Ferrari P, Romieu J, Riboli E, Bueno-de-Mesquita B, van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Tjønneland A, Olsen A, Perduca V, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Johnson T, Krasimira A, Trichopoulou A, Makrythanasis P, Thanos D, Panico S, Krogh V, Sacerdote C, Skeie G, Weiderpass E, Colorado-Yohar S, Sala N, Barricarte A, Sanchez MJ, Quirós R, Amiano P, Gylling B, Harlid S, Perez-Cornago A, Heath AK, Tsilidis KK, Aune D, Freisling H, Murphy N, Gunter MJ, Jenab M. Vitamin D-Related Genes, Blood Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk in Western European Populations. *Nutrients*. 2019 Aug 20;11(8):1954. doi: 10.3390/nu11081954. PMID: 31434255; PMCID: PMC6722852.

Le métabolisme de la vitamine D

le polymorphisme génétique

- Un mauvais statut en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) est un facteur de risque largement répliqué pour le développement de la sclérose en plaques (SEP), et plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) associés à la vitamine D ont été associés à un risque plus élevé de SEP. Les SNP liés à la vitamine D affectent la réponse sérologique à une supplémentation en vitamine D à forte dose.

Mimpen M, Rolf L, Poelmans G, van den Ouweland J, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. Vitamin D related genetic polymorphisms affect serological response to high-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis. PLoS One. 2021 Dec 2;16(12):e0261097. doi: 10.1371/journal.pone.0261097. PMID: 34855907; PMCID: PMC8638856.

- Des études prospectives ont montré que des taux plus élevés de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) en circulation étaient associés à un risque plus faible de cancer colorectal (CCR). La question de savoir si cette association est modifiée par des variations génétiques dans les gènes liés au métabolisme et à l'action de la vitamine D n'a pas été bien étudiée chez l'homme
- L'analyse de la voie 25(OH)D-gène suggère que les variantes génétiques dans les gènes liés à la formation du complexe VDR et à l'activité transcriptionnelle sont associées au CCR en fonction des niveaux de 25(OH)D

Fedirko V, Mandle HB, Zhu W, Hughes DJ, Siddiq A, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Bueno-de-Mesquita B, van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Tjønneland A, Olsen A, Perduca V, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Johnson T, Krasimira A, Trichopoulou A, Makrythanasis P, Thanos D, Panico S, Krogh V, Sacerdote C, Skeie G, Weiderpass E, Colorado-Yohar S, Sala N, Barricarte A, Sanchez MJ, Quirós R, Amiano P, Gylling B, Harlid S, Perez-Cornago A, Heath AK, Tsilidis KK, Aune D, Freisling H, Murphy N, Gunter MJ, Jenab M. Vitamin D-Related Genes, Blood Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk in Western European Populations. Nutrients. 2019 Aug 20;11(8):1954. doi: 10.3390/nu11081954. PMID: 31434255; PMCID: PMC6722852.

Le métabolisme de la vitamine D

le polymorphisme génétique

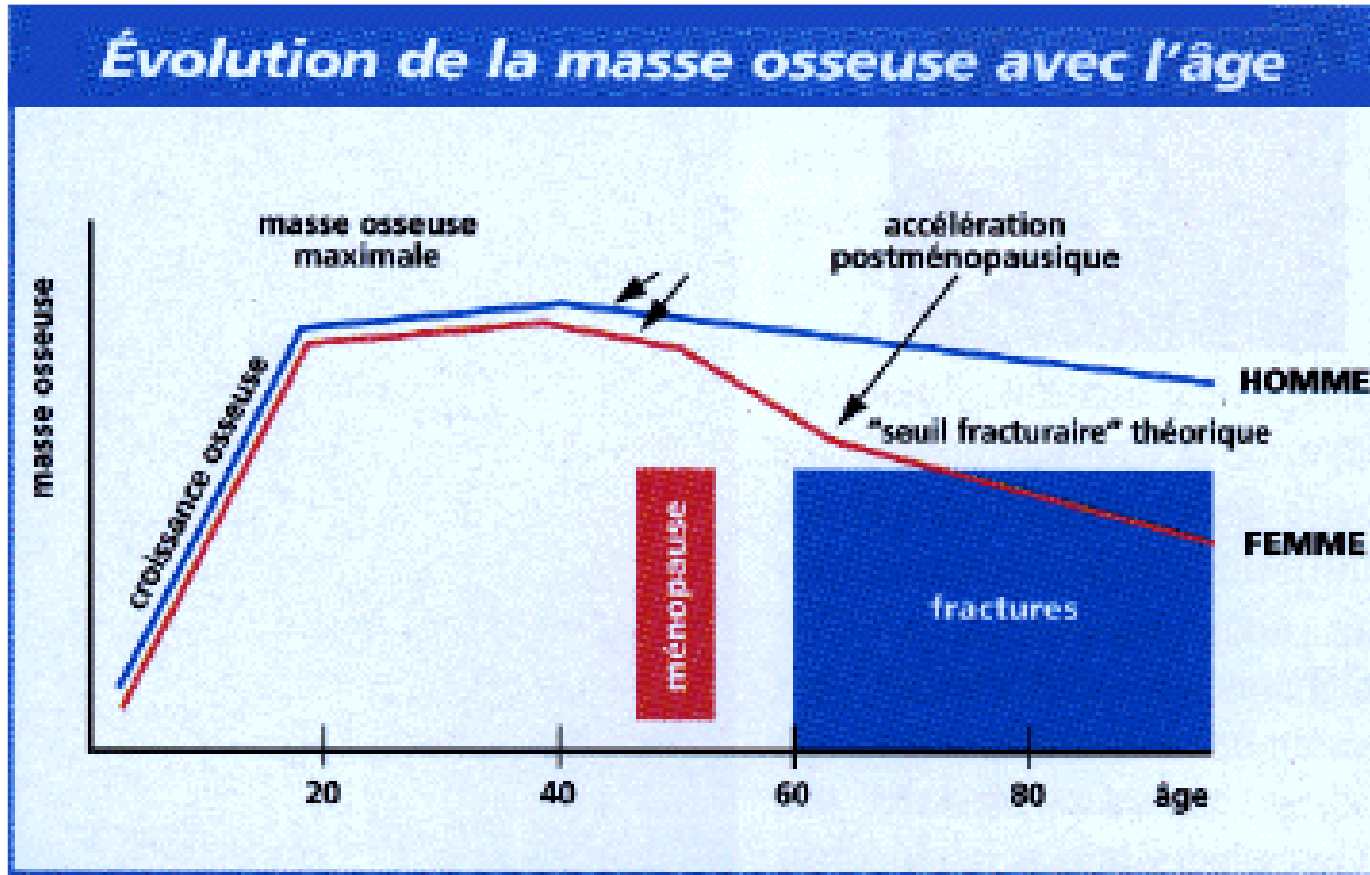
- Un essai randomisé sur 484 individus a mis en évidence une différence de concentration plasmatique en vitamine D d'environ 60 ng/ml après 12 mois de supplémentation à 20 000 UI par semaine

Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Joakimsen RM, Jorde R. Large Individual Differences in Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D Supplementation: Effects of Genetic Factors, Body Mass Index, and Baseline Concentration. Results from a Randomized Controlled Trial. Horm Metab Res. 2016 Jan;48(1):27-34. doi: 10.1055/s-0034-1398617. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25702786.

- Le gène contribuant à concentrer et à synthétiser la vitamine D3 (DHRCR7) est impliqué dans l'augmentation des risques de maladies auto-immunes comme le diabète type 1 et la sclérose en plaques

Alloza I, Otaegui D, de Lapuente AL, Antigüedad A, Varadé J, Núñez C, Arroyo R, Urcelay E, Fernandez O, Leyva L, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Oliver-Martos B, Alcina A, Saiz A, Blanco Y, Comabella M, Montalban X, Olascoaga J, Matesanz F, Vandenbroeck K. ANKRD55 and DHCR7 are novel multiple sclerosis risk loci. Genes Immun. 2012 Apr;13(3):253-7. doi: 10.1038/gene.2011.81. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22130326.

Vitamine D, métabolisme osseux



sujets âgés ou chez la femme ménopausée. En effet, dans cette dernière population, l'absorption intestinale du calcium passe de 45 à 65% lorsque les taux de 25 OH vitamine D sont optimisés à 75 nmol/L.

CE QUI EST UN MINIMUM !!!

VITAMINE D –immunité COVID

- La Vit D paraît interférer directement **avec la réplication virale par son action immunomodulatrice et anti-inflammatoire.**
- Elle agit sur l'axe de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2)/Angiotensine (1-7)/MasReceptor, avec comme effet l'augmentation de l'expression de l'ECA2 qui agit sur la protection des lésions pulmonaires aiguës, protège et a un impact bénéfique sur les infections des voies respiratoires, les paramètres associés à la pneumonie, à l'hyperproduction de cytokines et au syndrome de détresse respiratoire aigu.

Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-Dose Vitamin D3 During Intensive-Phase Antimicrobial Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Double-Blind Randomised Controlled Trial. Lancet 2011;377:242-50

Action de la VitD sur	Effets
Barrière physique	• La VitD aide à maintenir la qualité des jonctions d'adhérence des cellules épithéliales
Immunité innée	• La production de peptides antimicrobiens (cathélicidines et défensines) → action contre les agents pathogènes en perturbant leurs membranes cellulaires et en neutralisant les endotoxines • La VitD a des propriétés antibactériennes • La VitD affecte la maturation des cellules T et réduit ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires
Immunité adaptative	• La VitD favorise l'induction des cellules T régulatrices qui aident à inhiber les processus inflammatoires • La VitD joue un rôle dans la régulation des réponses immunitaires médiées par les macrophages et les cellules dendritiques (première ligne de défense de l'hôte → limitation de la libération des cytokines + chimiokines inflammatoires et ↑ de l'expression des cytokines anti-inflammatoires + ↑ phagocytose des monocytes. Cela amène à l'autophagie des macrophages)

VITAMINE D –immunité COVID

- En 2021, une étude sur des patients de tout âge hospitalisés à l'Hôpital de Bâle indique que seulement 22,1 % des valeurs recensées montrent un statut de VitD adéquat (> 75 nmol/l).

Benhamou J, Schindler C, Rutishauser J. Prevalence of vitamin D deficiency in an inpatient population in the Swiss Canton of Basel-Country. Swiss Med Wkly. 2021 Mar 11;151:w20470. doi: 10.4414/smw.2021.20470. PMID: 33714209.

- La carence en VitD concerne particulièrement les personnes âgées de plus de 60 ans, aussi bien celles vivant à domicile que résidant dans des institutions.

Quack Lötscher K, Bischoff-Ferrari H, Burckhardt P. Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Zurich: Federal Office of Public Health, 2012.

VITAMINE D –immunité COVID

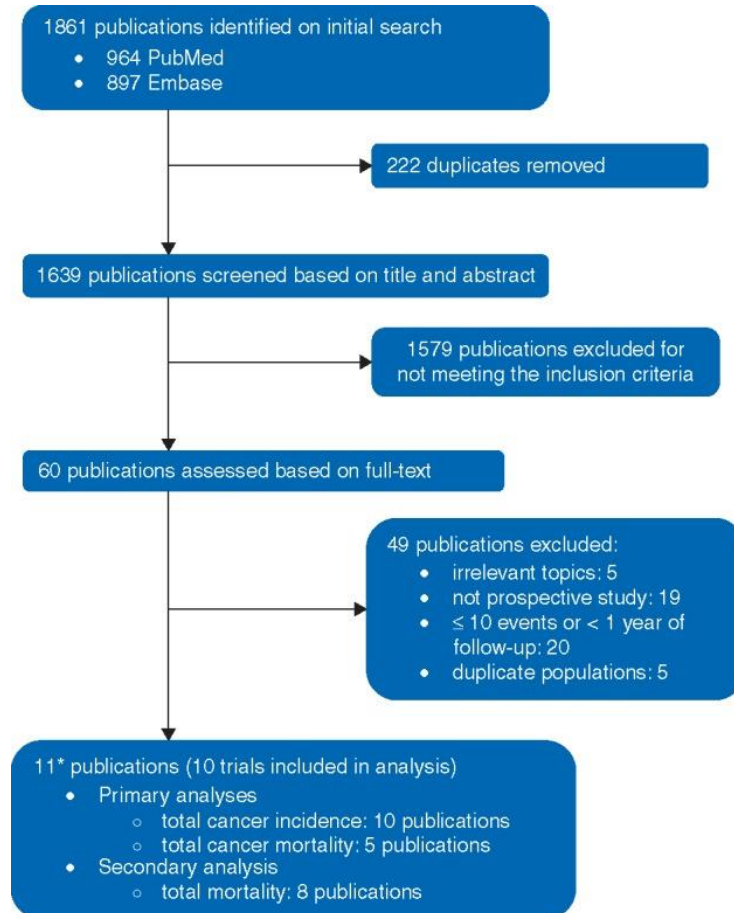
- **La corrélation entre le statut en Vit D et la gravité de la maladie semble clairement établie**
- La supplémentation en VitD en pré ou en postdiagnostic Covid-19 pourrait avoir des effets bénéfiques sur la gravité de la maladie ainsi que sur la mortalité.
- Les personnes supplémentées en VitD semblent avoir moins de risque de développer un Covid-19
- **Des actions pour prévenir la carence en VitD sont donc nécessaires. Nous estimons en effet que la littérature amène déjà des données suffisamment étayées pour motiver l'ensemble des professionnels de la santé à s'allier pour prévenir la déficience/carence en VitD de la population suisse, surtout en période épidémique.**
- la VitD n'exprime sa pleine efficacité qu'en synergie avec d'autres micronutriments comme le magnésium, le calcium, le phosphate et la VitB12.

Carence en vitamine D et immunité
sous-optimale : un défi en période
de Covid

CAMILLE DESPLAND^a, MORGANE GILLIAND^b et CORINNE SCHAUB^c

Rev Med Suisse 2021; 17: 1711-9

VITAMINE D – cancer



- Dans une méta-analyse actualisée des ECR, la supplémentation en vitamine D a réduit de manière significative la mortalité totale par cancer, mais n'a pas réduit l'incidence totale du cancer.

Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):733-743. doi: 10.1093/annonc/mdz059. PMID: 30796437; PMCID: PMC6821324.

VITAMINE D – MCV

- Le calcitriol est reconnue comme un bon facteur de bon fonctionnement du système cardiovasculaire avec un effet positif sur la régulation de la tension artérielle via la modulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone.

Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. 2015;2015:109275. doi: 10.1155/2015/109275. Epub 2015 Apr 27. PMID: 26000280; PMCID: PMC4427096.

- Réduction des cytokines inflammatoires chez des patients souffrants d'insuffisance cardiaque chronique

Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, Scott D, de Courten B. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2018 Jan 18;8(1):1169. doi: 10.1038/s41598-018-19708-0. PMID: 29348609; PMCID: PMC5773527.

- Corrélation entre un faible taux plasmatique de vitamine D, l'élévation de la CRP et des risques d'AVC (sans confirmer un lien de causalité)

Zhang B, Wang Y, Zhong Y, Liao S, Lu Z. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency predicts poor outcome among acute ischemic stroke patients without hypertension. Neurochem Int. 2018 Sep;118:91-95. doi: 10.1016/j.neuint.2018.05.001. Epub 2018 May 3. PMID: 29729873.

VITAMINE D – pathologies neurodégénératives

- Évidence de corrélation entre l'augmentation des pathologies neurodégénératives et le statut déficitaire en vitamine D

Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, Zhang Y. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. BMC Neurol. 2019 Nov 13;19(1):284. doi: 10.1186/s12883-019-1500-6. PMID: 31722673; PMCID: PMC6854782.

Lv L, Tan X, Peng X, Bai R, Xiao Q, Zou T, Tan J, Zhang H, Wang C. The relationships of vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and vitamin D supplementation with Parkinson's disease. Transl Neurodegener. 2020 Sep 1;9(1):34. doi: 10.1186/s40035-020-00213-2. PMID: 32867847; PMCID: PMC7460797.

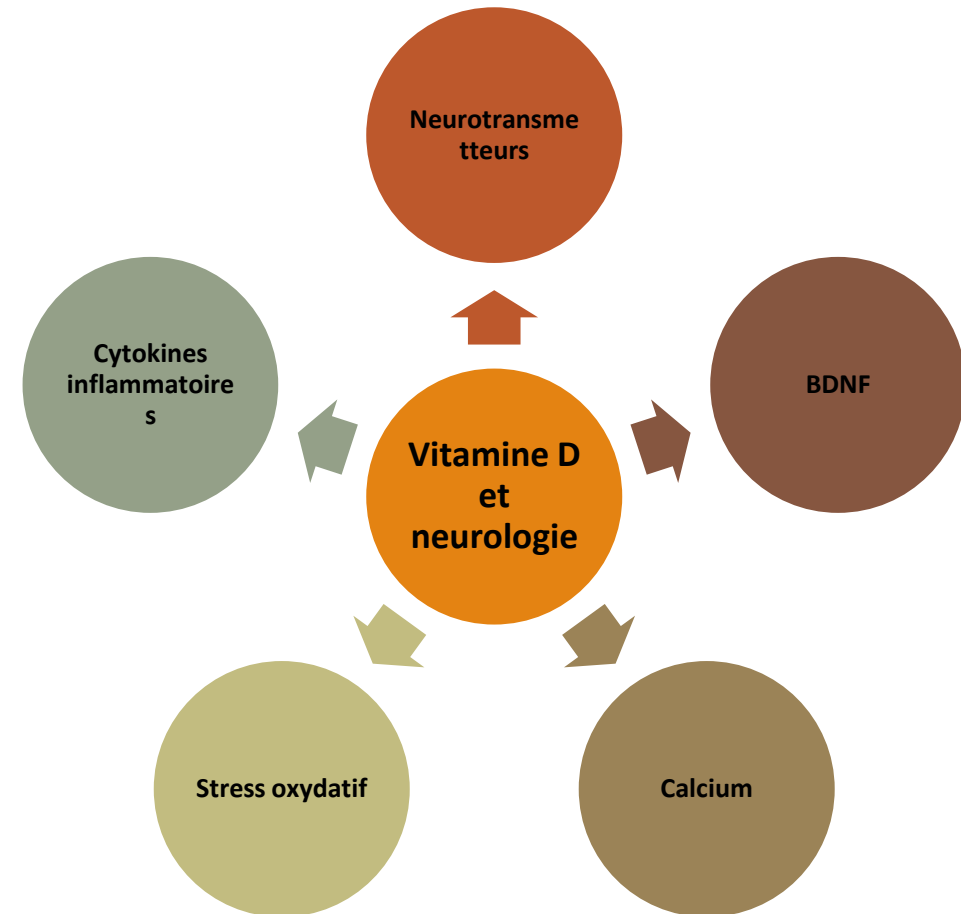
VITAMINE D – pathologies neurodégénératives

La vitamine D module la neurogénèse et le métabolisme des neuromédiateurs comme le GABA, la sétonine et la dopamine

Lv L, Tan X, Peng X, Bai R, Xiao Q, Zou T, Tan J, Zhang H, Wang C. The relationships of vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and vitamin D supplementation with Parkinson's disease. Transl Neurodegener. 2020 Sep 1;9(1):34. doi: 10.1186/s40035-020-00213-2. PMID: 32867847; PMCID: PMC7460797.

- Elle participe à la neuroprotection en favorisant la libération de BDNF (un composé favorisant la neuroplasticité et le développement neuronal par stimulation de la biogénèse mitochondriale) et le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique
- Diminution de l'activité des canaux voltages-dépendant du calcium à l'origine d'une mort neuronale de l'hippocampe
- Amélioration du système de protection contre le stress oxydatif
- Diminution de la production des cytokines inflammatoires : IL-1 β et une augmentation des IL-10
- Limite l'infiltration des TH-17 et TH-1 lors de maladies auto-immunes

Jafarzadeh A, Azizi SV, Arabi Z, Ahangar-Parvin R, Mohammadi-Kordkhayli M, Larussa T, Khatami F, Nemati M. Vitamin D down-regulates the expression of some Th17 cell-related cytokines, key inflammatory chemokines, and chemokine receptors in experimental autoimmune encephalomyelitis. Nutr Neurosci. 2019 Oct;22(10):725-737. doi: 10.1080/1028415X.2018.1436237. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29447086.



VITAMINE D – rôle systémique

Le système VDR

Calcitriol se lie au récepteur VDR

-> activateur de facteurs de transcription de 3 % du génome humain

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 : genomic and non-genomic mechanisms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010. PMID: 21872797.

-> Plus de 1200 régions de chromatine réagissent à une supplémentation en vitamine D

-> cellule immunitaire : très nombreux sites de récepteurs VDR

Activation ou la répression de la transcription des gènes impliqués se réalise via la liaison de VDR à un second récepteur, RXR. Ce complexe est impliqués dans de très nombreuses voies de transcriptions clés activées par l'insuline -> lien avec le métabolisme énergétique

- Régulation du stress oxydatif mitochondriale. Le récepteur VDR active le facteur de transcription NRF2 à l'origine de la stimulation des gènes de synthèse des enzymes de protection, contre les espèces radicalaires oxygénées dont SOD, GPX, CATALASE et cytochrome P450

Berridge MJ. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Aug 5;371(1700):20150434. doi: 10.1098/rstb.2015.0434. PMID: 27377727; PMCID: PMC4938033.

- Modulation de nombreux processus cellulaires : apoptose, autophagie, cycle cellulaire...

Jin D, Zhang YG, Wu S, Lu R, Lin Z, Zheng Y, Chen H, Cs-Szabo G, Sun J. Vitamin D receptor is a novel transcriptional regulator for Axin1. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Jan;165(Pt B):430-437. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.002. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27601169; PMCID: PMC5180453.

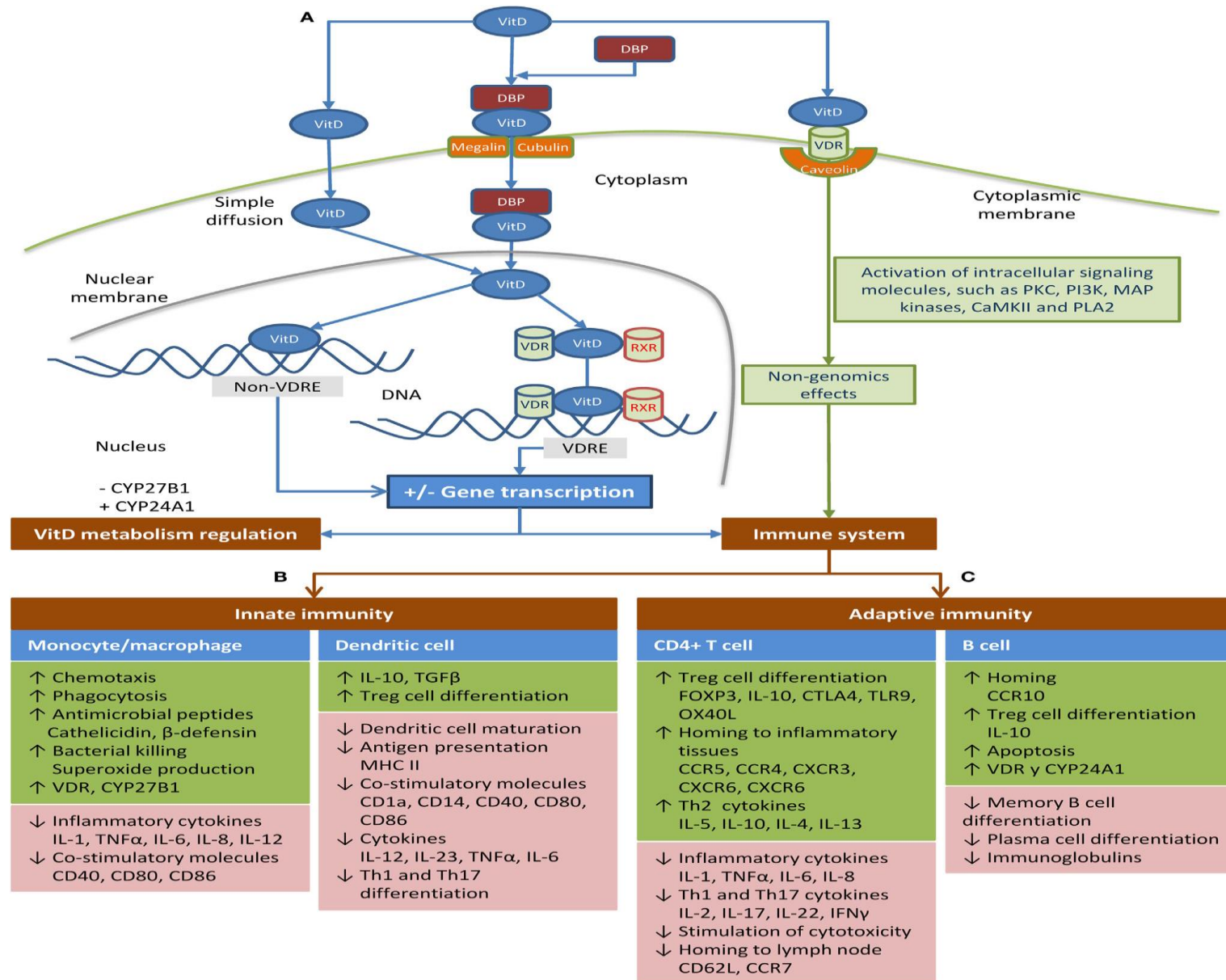
- Implication forte dans les risques de cancer, MCV, neurodégénérescence, diabète type 2

Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem J. 2017 Mar 24;474(8):1321-1332. doi: 10.1042/BCJ20170042. PMID: 28341729.

Vitamine D, Immunité

Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection: Influence on Immunity and Disease

Maria Ángeles Jiménez-Sousa¹, Isidoro Martínez², Luz María Medrano,
Amanda Fernández-Rodríguez and Salvador Resino³



Vitamine D, effets...

Amstutz V et al, Vitamin D: update and recommendations. Rev Med Suisse 2011; 7 (319); 2332,2334-7

	Quelques données	Niveau de preuve
Musculo-squelettique		
Fracture 😊	400-800 UI/j; indépendamment du calcium, le risque relatif est de 0,86 pour les fractures non vertébrales et 0,91 pour les fractures de hanche	Méta-analyse de 20 ERC ²²
Chute 😊	Réduction de 19% des chutes si 700-1000 UI/j, pas de réduction des chutes en dessous de 700 UI/j; population d'âinés	Méta-analyse de 8 études ²³
Force musculaire 😊	150 000 UI une fois par mois durant les deux premiers mois, suivi de 90 000 UI une fois par mois durant les quatre mois suivants; population d'âinés, amélioration significative de la force	ERC ²⁴
Cancer		
Côlon ?	Association entre déficit en vitamine D et cancer du côlon est admise, mais manque de données pour établir des recommandations des valeurs cibles. Certains recommandent 1000 UI par jour	Revue systématique et méta-analyses ²
Prostate ✖	Il n'est pas démontré que la 25(OH)D sérique soit associée à l'incidence du cancer de la prostate	Méta-analyse d'études longitudinales ²⁵
Sein ?	Données biologiques suggèrent un rôle, résultats inconstants concernant l'association, peu de données ERC	Méta-analyse et ERC ²
Pancréas 😊	Risque augmenté de cancer du pancréas si taux sanguin de vitamine D > 40 ng/ml	Etude prospective ²⁶
Immunité/infectiologie		
SEP, PR, arthrose, LED, asthme, diabète type I, ?	Association ou données in vitro mais manque de données par rapport à une relation de cause à effet ou ERC trop petits	Méta-analyse et ERC ²
Grippe 😊	Sous 1200 UI/j de décembre à mars, diminution des cas de grippe (RR entre 0,58 et 0,36) ²⁷	ERC
Tuberculose	L'augmentation de la vitamine D à > 30 ng/ml chez des patients tuberculeux accélère la négativation des expectorations à la culture uniquement chez les personnes porteuses d'un génotype particulier	ERC ²⁸

Vitamine D, effets...

Amstutz V et al, Vitamin D: update and recommendations. Rev Med Suisse 2011; 7 (319); 2332,2334-7

Cardiovasculaire		
Hypertension artérielle	 études; données faibles pour étayer une réduction de la TA Association confirmée mais réduction non significative lors de la substitution	Méta-analyse ²⁹ Synthèse critique
Risque cardiovasculaire	Le déficit en vitamine D est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant 52 études; pas de réduction de la mortalité cardiovasculaire; qualité des données mauvaise à moyenne	Cross sectional analysis ³⁰ Méta-analyse ³¹
Diabète type II	  Il n'y a pas de données suffisantes pour associer les niveaux de 25(OH)D avec l'incidence de diabète; il n'y a pas de données convaincantes dans les études sur le dosage concernant les bienfaits pour le contrôle de la glycémie	Synthèse critique ²¹
Neuro-psychiatrie		
Dépression, fonctions cognitives	 Plusieurs études observationnelles ont montré une association, mais résultats inconstants et la plupart sont des études transversales incluant de possibles biais de sélection. Peu de données ERC de qualité suffisante pour établir des recommandations ¹	
Dentaire		
Périodontie	 Réduction du nombre de dents perdues de 60% (IC 95%: 0.2-0.9) si vitamine D 700 UI + Ca++ 500 mg/j durant trois ans Une carence en vitamine D pourrait être associée à la maladie périodontique indépendamment de la densité minérale osseuse	ERC ³² Etude transversale ³³
Dermatologie		
Psoriasis	 Calcipotriol topique équivalent aux stéroïdes topiques; 80 patients pendant quatre semaines	ERC ³⁴
Mortalité		
Mortalité toutes causes confondues	Substitution entre 300-833 UI/j risque relatif 0,93	Méta-analyse de 18 études; 2007 ²⁵
Mortalité due au cancer	 1100 UI/j; 1179 femmes en postménopause à une latitude de 41,4°, supplément de calcium inclus; réduction de > de 60% du risque de cancer	ERC ³⁶

Vitamine D, facteurs de risque d'un déficit



Amstutz V et al, Vitamin D: update and recommendations. Rev Med Suisse 2011; 7 (319); 2332,2334–7

Facteurs de risque déficit en 25 OH vitamine D

Facteurs environnementaux et géographiques

- Tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire et crèmes solaires
- Enfants avec peau pigmentée
- Variation saisonnière
- Obésité car la vitamine D, liposoluble est séquestrée dans le tissu adipeux
- Enfants vivants sous des latitudes élevées

Déficit d'apport

- Pauvreté de l'alimentation occidentale en vitamine D
- Anciens prématurés (stocks non constitués sur le dernier trimestre de la grossesse)
- Enfants nés de mère déficitaire en vitamine D
- Allaitement maternel exclusif

Traitement augmentant la dégradation de la vitamine D

- Traitement anticonvulsivant, stéroïdien ou antifongique

Diminution de la biodisponibilité

- Pathologies associées à une malabsorption (coeliakie, Crohn, atresie des voies biliaires, mucoviscidose)

Perte rénale

- Syndrome néphrotique

Diminution de l'hydroxylation

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

Vitamine D, Quand envisager un dosage ?

- Le déficit en vitamine D est fréquent et sous-diagnostiqué

Caries/parodontoses

Maux de dos

Fragilité des os

Convulsions

Infections fréquentes

COVID long

MAI

Maladies neurodégénératives

Diabète 2

MCV

Cancer

Chute de cheveux

- Rachitisme
- Ostéoporose ou ostéomalacie connue
- Douleurs osseuses ou musculaires
- Pathologie rénale chronique (baisse de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase en cas de clairance en dessous de 50 ml/min)
- Insuffisance hépatique
- Diabète
- Port du voile ou faible exposition au soleil
- Maladie auto-immune
- Cancer (en particulier femme préménopausée avec un cancer du sein sous chimiothérapie)
- Transplantation d'organes
- Hyperparathyroïdie
- Syndrome de malabsorption (pathologie digestive inflammatoire, mucoviscidose, entérite postactinique)
- Traitements: antiépileptiques, corticoïdes, antirétroviraux, antifongiques, cholestyramine, millepertuis
- Peau foncée vivant sous nos latitudes
- Allaitement ou grossesse
- Age avancé en particulier si notion de chute
- Personnes âgées avec fracture de fragilité
- Obésité (mauvaise biodisponibilité)
- Pathologies granulomateuses: sarcoïdose, tuberculose, histoplasmose, coccidiomycose, béryllose

Vitamine D, que faire en cas de déficit ?

Sources nutritionnels

- Aliments d'origine animale 95 % des apports

Apport

- 600 à 4000 UI jusqu'à 5 000 UI selon le type de complémentation -> 40 UI de vitamine D = 1 µg
- Préférer la vitamine D3 (25-OH-cholécalciférol).
- 75 UI par kg de poids corporels
- Chez l'enfant , on essaie de ne pas dépasser 1500UI/jour
- De 1 à 5 ans : un apport de 400 UI/jour semble efficace pour une prévention des maladies hivernales

Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y, Laupacis A, Mamdani M, Macarthur C, Hoch JS, Mazzulli T, Maguire JL; TARGet Kids! Collaboration. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. JAMA. 2017 Jul 18;318(3):245-254. doi: 10.1001/jama.2017.8708. PMID: 28719693; PMCID: PMC5817430.

- Des doses de charges mensuelles et quotidiennes semblent avoir des effets similaires

Takács I, Tóth BE, Szekeres L, Szabó B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D₃. Endocrine. 2017 Jan;55(1):60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27718150.

→ Chez l'adolescent ou l'adulte, 4000UI/jour pour atteindre 80 000UI /mois, cela permet de remonter approximativement de 10nmol. Mais cela dépend de la capacité d'absorption individuelle et du niveau notamment de vitamine A...

- Risque ostéoporose avec vitamine K2 : 2-3 µg/ kg de poids corporels

Vitamine D

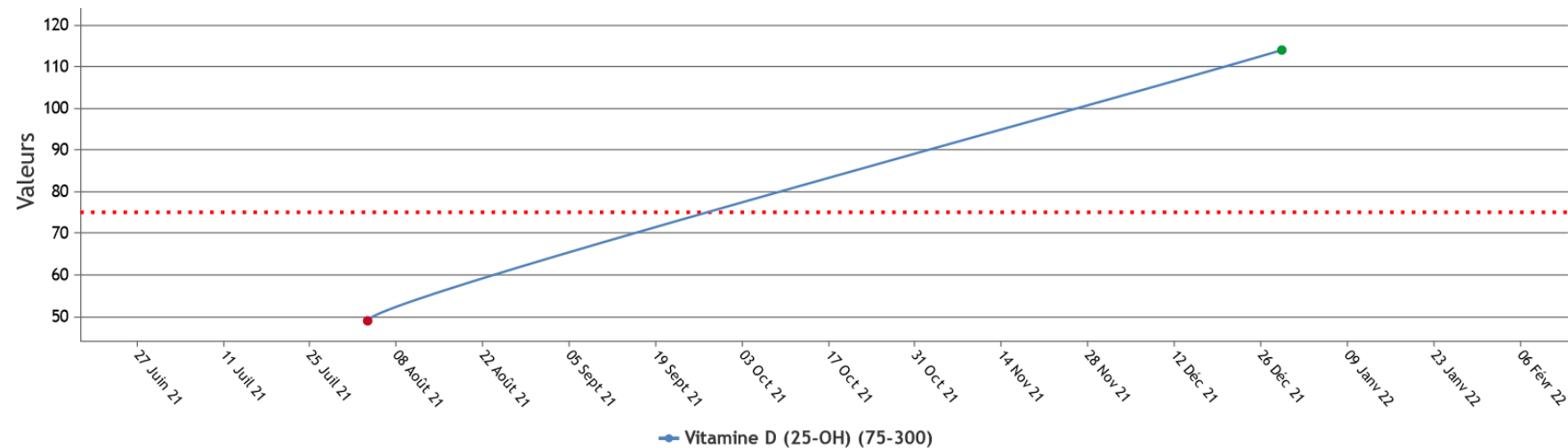
Le suivi biologique

- La mesure du taux de la 25(OH)D devrait être effectuée après trois mois de supplémentation. Par la suite, une personne substituée devrait avoir un contrôle du taux sanguin environ une fois par an.
- Les maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose), certaines atteintes fongiques chroniques et certains lymphomes sont à risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie lorsque le taux de 25(OH)D dépasse 30 ng/ml

Etude de cas

Marine

- Vit D : 4000 UI pendant 6 mois

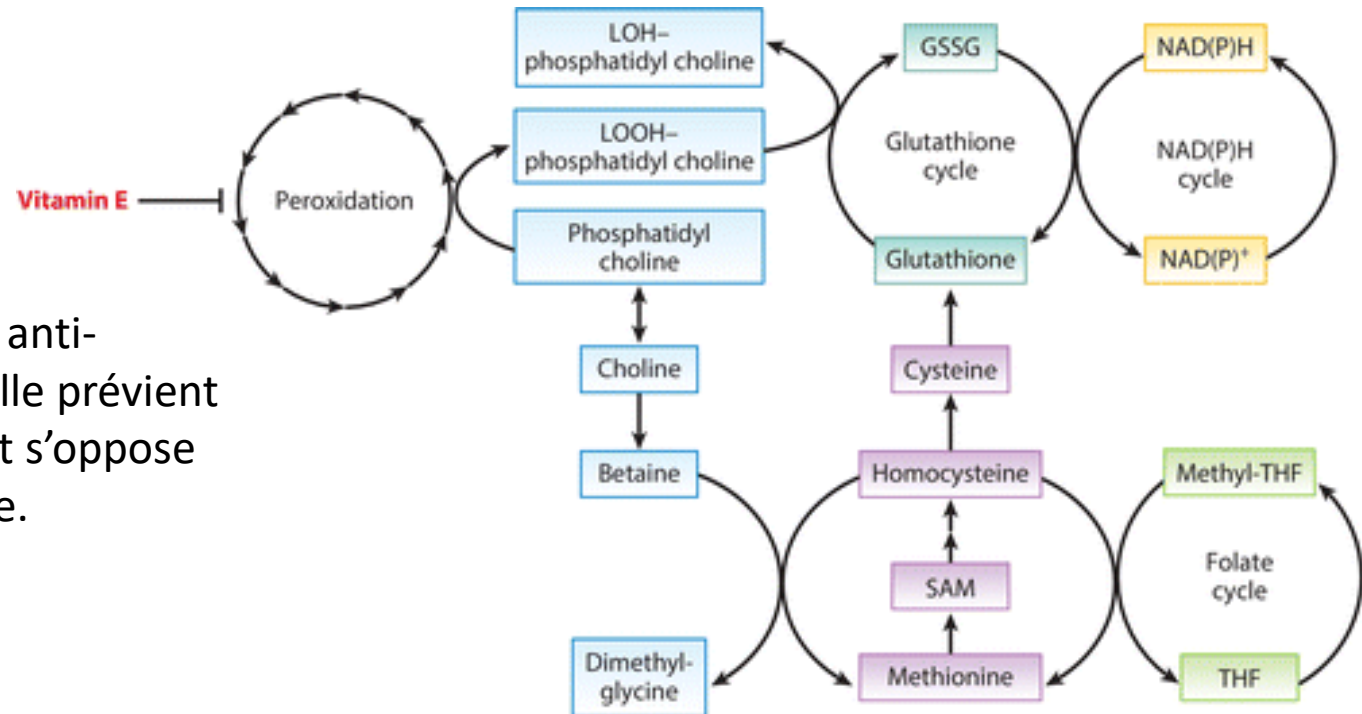


Vitamine E

Valeur biologique de référence

- 10-50 $\mu\text{mol/l}$

Au plan physiologique, la vitamine E est un anti-oxydant majeur des structures lipidiques. Elle prévient notamment l'oxydation des lipoprotéines et s'oppose au développement de la plaque d'athérome.



Blaner WS, et al. 2021
Annu. Rev. Nutr. 41:105-31

Vitamine E, un antioxydant métabolique

- Hypercholestérolémie-diabète
- Un statut optimal permet de réduire les LDL-oxydés, facteur de prévention cardio-vasculaire pour les personnes soumises à un stress oxydatif important

Meagher EA, Barry OP, Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. JAMA. 2001 Mar 7;285(9):1178-82. doi: 10.1001/jama.285.9.1178. PMID: 11231747.

- Une supplémentation de 100-600 mg pendant au moins deux semaines a permis de réduire le taux urinaire d'isoprostanés (marqueur de peroxydation lipidique) de plus de 34 % pour des personnes souffrant d'hypercholestérolémie et de diabète

Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. Free Radic Biol Med. 1999 Nov;27(9-10):1114-21. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00155-0. PMID: 10569644.

- Les marqueurs d'inflammation (CRP, IL-6) diminuent eux aussi après ingestion de 500-800 mg/j d'α-tocophérol par des individus souffrant d'inflammation chronique

Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. Circulation. 2000 Jul 11;102(2):191-6. doi: 10.1161/01.cir.102.2.191. PMID: 10889130.

Vitamine E, un antioxydant neurologique

- Pathologie neurodégénératives : alzheimer, ataxie de Friedrich, parkinson

Schirinzi T, Martella G, Imbriani P, Di Lazzaro G, Franco D, Colona VL, Alwardat M, Sinibaldi Salimei P, Mercuri NB, Pierantozzi M, Pisani A. Dietary Vitamin E as a Protective Factor for Parkinson's Disease: Clinical and Experimental Evidence. Front Neurol. 2019 Feb 26;10:148. doi: 10.3389/fneur.2019.00148. PMID: 30863359; PMCID: PMC6399121.

- Méta-analyse : concentration plus faible pour les personnes atteintes d'alzheimer

Dong Y, Chen X, Liu Y, Shu Y, Chen T, Xu L, Li M, Guan X. Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb;33(2):e257-e263. doi: 10.1002/gps.4780. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28833475.

- Effet neuroprotecteur
- Anti-inflammatoire et régulation de l'enzyme PKC

-> L'α-tocophérol semble en effet capable de réguler l'activité d'une enzyme (PKC) en charge de limiter l'inflammation et les complications vasculaires

Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A. The Effectiveness of Vitamin E Treatment in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2019 Feb 18;20(4):879. doi: 10.3390/ijms20040879. PMID: 30781638; PMCID: PMC6412423.

Vitamine E, risque

- Une étude randomisée et double aveugle dans JAMA sur 9541 patients âgés de plus de 55 ans et présentant des risques cardiovasculaires et diabète a démontré pas d'effets d'une supplémentation à 400 UI/jour ou 267 mg
- Augmentation de l'insuffisance cardiaque de 13 %

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 Mar 16;293(11):1338-47. doi: 10.1001/jama.293.11.1338. PMID: 15769967.

- Une étude randomisée inclant 35 333 hommes de plus de 50 ans (SELECT) a révélé une augmentation de 17 % des cancers de la prostate avec une supplémentation de 400 UI pendant 7 ans
- L'étude a été arrêté malgré une autre étude JAMA qui prouve ni effet négatif ou positif

Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011;306(14):1549–1556. doi:10.1001/jama.2011.1437

Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Sesso HD, Buring JE. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 2009 Jan 7;301(1):52-62. doi: 10.1001/jama.2008.862. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066368; PMCID: PMC2774210.

Vitamine E, risque

Hypothèse du rôle de la protéine $\alpha\alpha$ -TPP

- Lorsque la prise alimentaire, est faible, la protéine $\alpha\alpha$ -TPP facilite la disponibilité plasmatique en α -tocophérol alors que les autres tocophérols sont excrétés dans l'urine. A l'inverse, lorsque les apports via une supplémentation sont élevés à partir de 400 UI/jour, non seulement les concentrations plasmatiques plafonnent, mais les taux d'excrétion urinaire de son métabolite augmentent
- -> moins de disponibilité d' α -tocophérol et des autres tocophérols pour les tissus

Dimitrov NV, Meyer C, Gilliland D, Ruppenthal M, Chenoweth W, Malone W. Plasma tocopherol concentrations in response to supplemental vitamin E. Am J Clin Nutr. 1991 Mar;53(3):723-9. doi: 10.1093/ajcn/53.3.723. PMID: 2000827.

Imai E, Tsuji T, Sano M, Fukuwatari T, Shibata K. Association between 24 hour urinary α -tocopherol catabolite, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC) and α -tocopherol intake in intervention and cross-sectional studies. Asia Pac J Clin Nutr. 2011;20(4):507-13. PMID: 22094834.

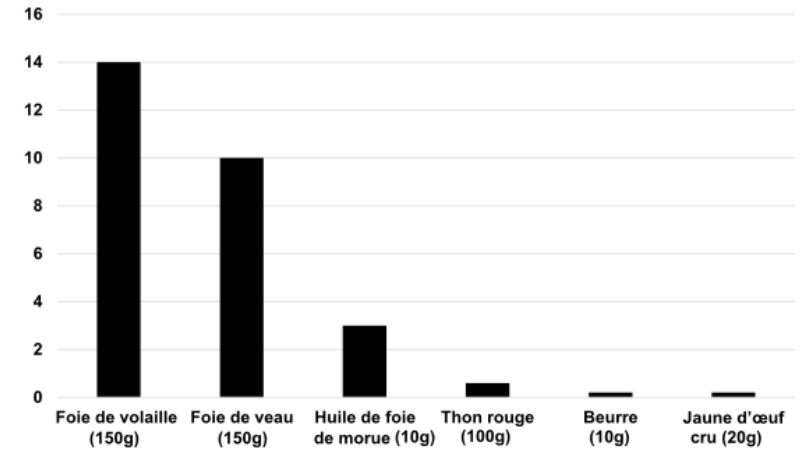
Vitamine E

Sources nutritionnels : Aliments d'origine animale 95 % des apports

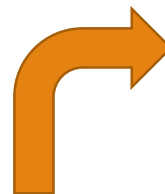
Apport journalier : 11 à 13 mg/jour (EFSA)

Complémentation

- 1 mg de vitamine E = 1,5 UI
- 12-30 à 40 mg/jour d'un complexe de vitamine E naturelle avec les différents isomères
- Action avec les autres anti-oxydants comme COQ10, caroténoïdes, vitamine C et polyphénols
- 400 UI/jour (?) : précaution d'usage surtout pour les fumeurs ou personnes à risques de MCV et cancer.
- Déconseillé à ce dosage en 3ème trimestre de grossesse, en phase péri-opératoire, troubles de la coagulation, antécédents d'AVC, hypertension artérielle non régulée, hémophilie et rectocolite hémorragique



COQ10 endogène



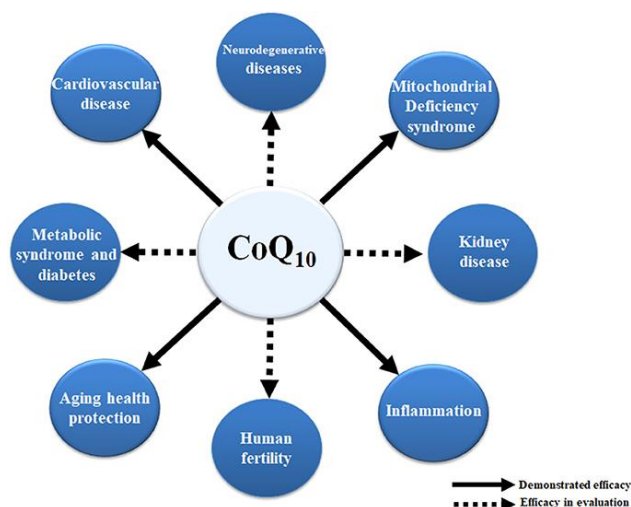
Valeur biologique de référence

637-1390 nmol/l

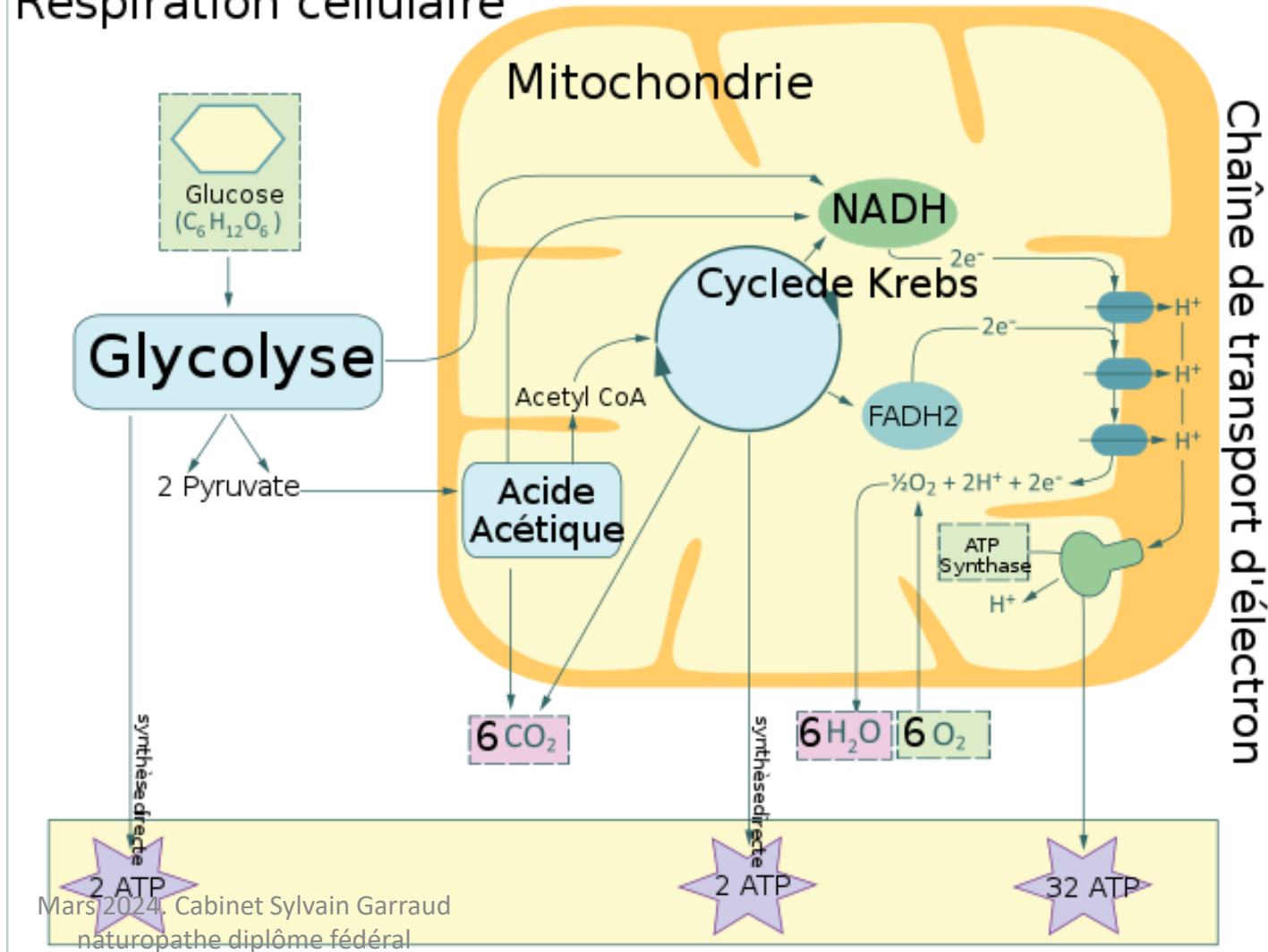
Valeur de santé

850 - 2800 nmol/l

Antioxydant lipophile et transporteur d'électrons dans la phosphorylation oxydative



Respiration cellulaire

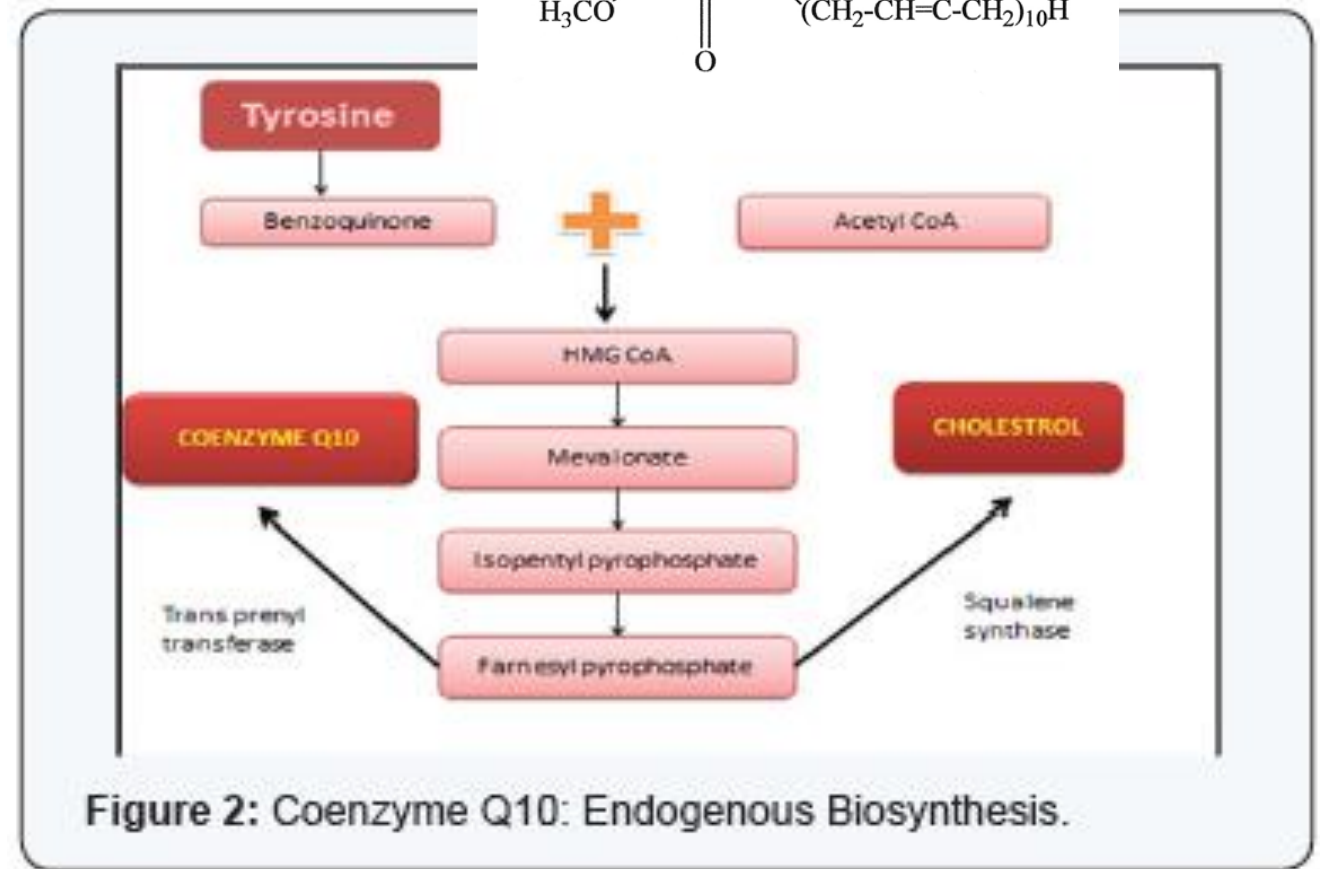
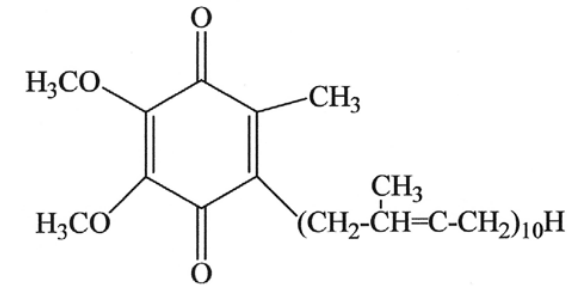
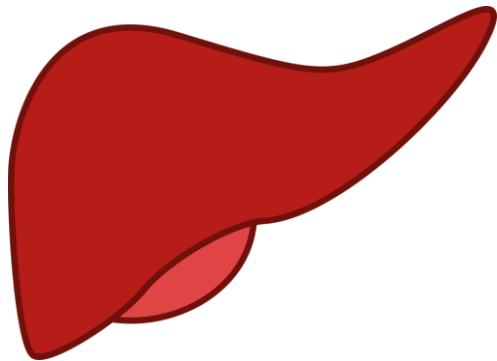


Les trois grandes fonctions du COQ10

- 1. Rôle dans la **production d'énergie mitochondriale**
- 2. Le rôle **d'antioxydant des graisses solubles**, protégeant les membranes cellulaires et autres structures (par exemple le cholestérol-LDL, les lipides, l'ADN et les protéines)
- 3. Rôle dans **l'inflammation**: il réprime l'expression des gènes de NF Kappa bêta

COQ10 endogène

- La majorité du Q10 est synthétisé par notre organisme dans le foie par la voie du mévalonate à partir de l'acétyl-CoA jusqu'à 70 %



Coenzyme Q10 - Alimentation

**Un apport alimentaire doit toujours être assuré
30 % des apports (environ 10 mg/jour)**

Sources : viande, poisson, épinards, soja et graines

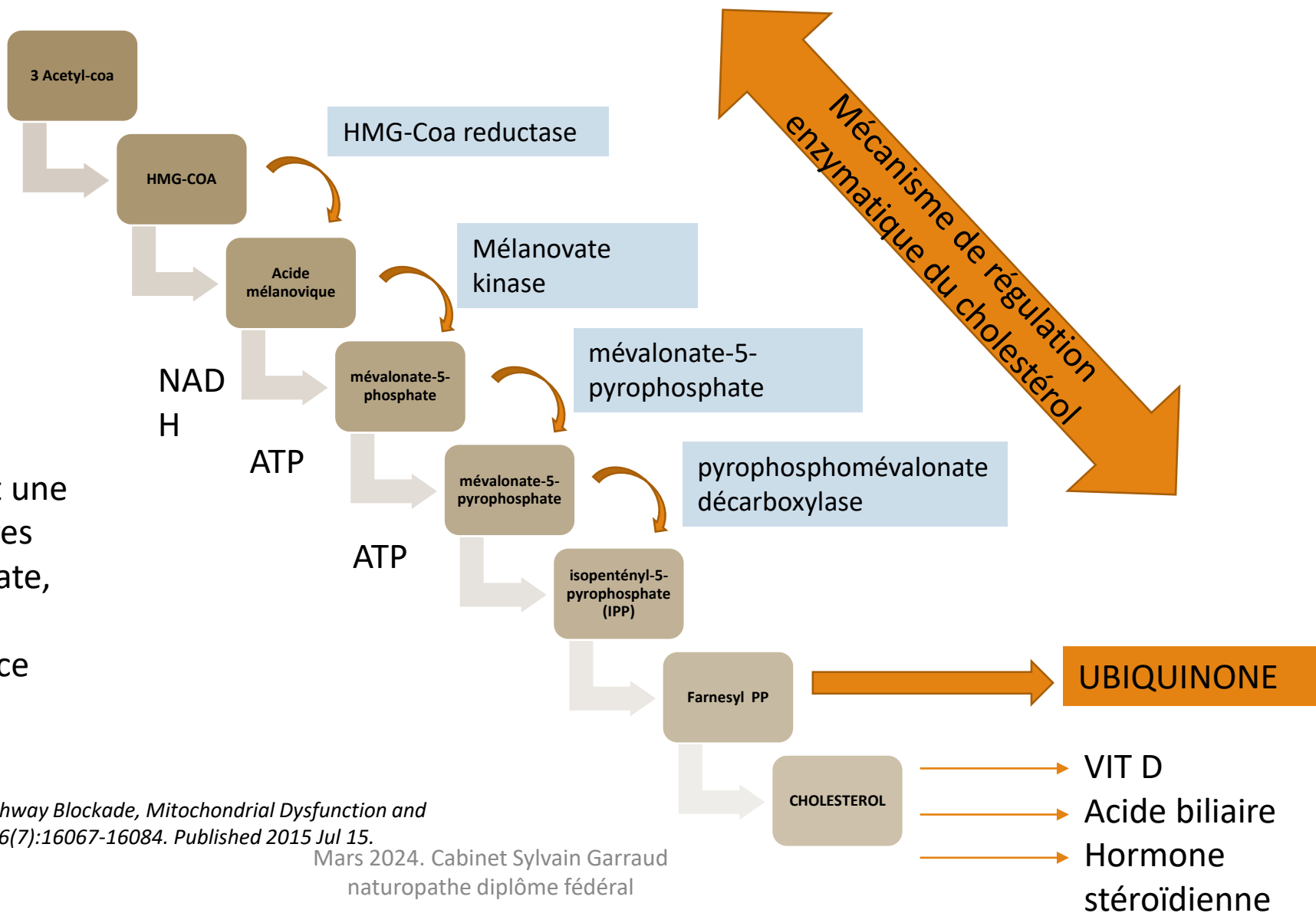


Aliment	Concentration en CoQ10 (mg/100 g)
Bœuf	3,1-3,65
Poulet	1,4-2,1
Sardine	6,43
Maquereaux	4,33
Huile de soja	9,23
Brocoli	0,86-0,66
Œuf	0,12-0,37

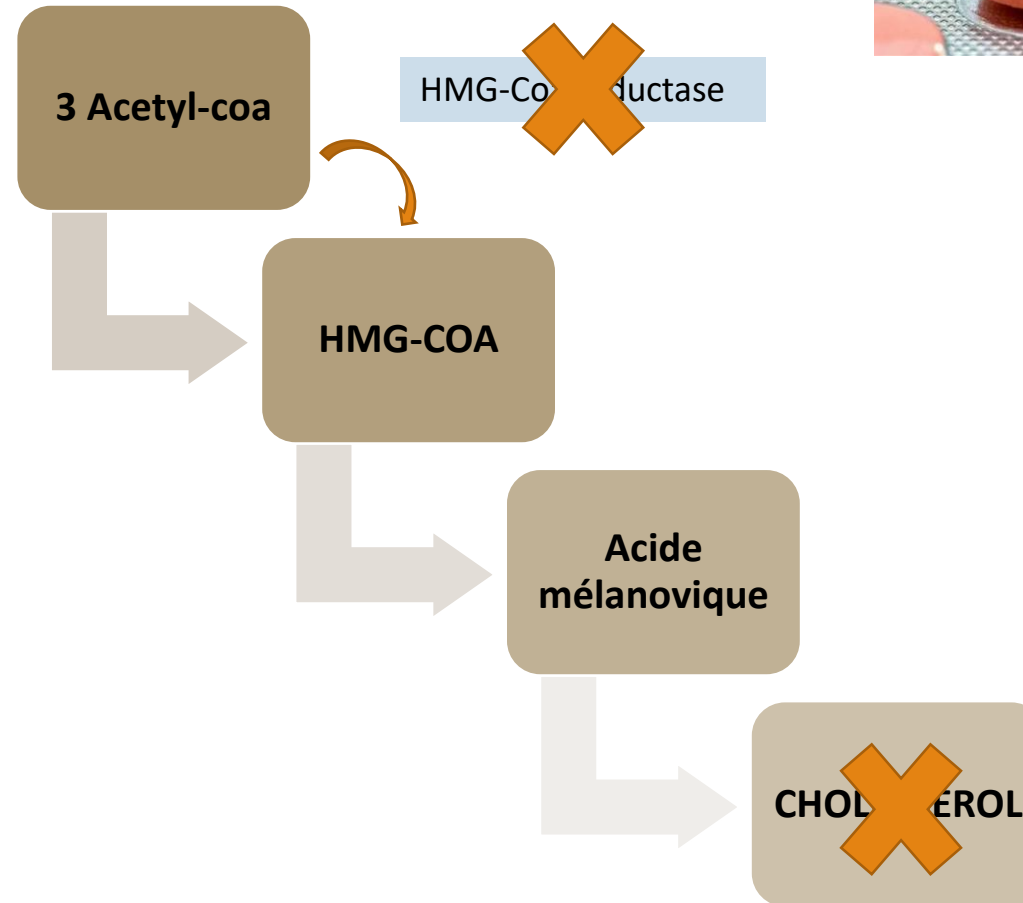
La voie du mélanovate-cholestérol

L'HMGR est l'enzyme limitant la vitesse de la voie du mévalonate et est l'une des enzymes les plus finement régulées

le manque de cholestérol induit une augmentation des trois premières enzymes de la voie du mévalonate, garantissant ainsi un approvisionnement continu de ce composant membranaire clé



CoQ10 et statines



UBIQUINONE

Coenzyme Q10

mitochondrie-oxydation

- Les statines inhibent la production de mévalonate, un précurseur du cholestérol et de la coenzyme Q10, un composé considéré comme crucial pour la fonction mitochondriale et la fourniture d'énergie pour les processus cellulaires.

Il a été démontré **qu'une supplémentation en coenzyme Q10 inverse les diminutions des concentrations de coenzyme Q10 circulant induites par les statines**, bien que l'effet de la supplémentation sur les concentrations tissulaires de coenzyme Q10 et tout bénéfice clinique qui en résulte n'ait pas été évalué de manière adéquate

Nawarskas JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. Cardiol Rev. 2005;13(2):76-79. doi:10.1097/01.crd.0000154790.42283.a1

- Le blocage de la voie du mévalonate, obtenu par un traitement aux statines, a été lié au dysfonctionnement mitochondrial, notamment en **abaissant le potentiel de la membrane mitochondriale et en augmentant la libération de facteurs pro-apoptotiques**. Le potentiel de la membrane mitochondriale diminue, entraînant la libération de facteurs pro-apoptotiques, le stress oxydatif puis la mort cellulaire

Tricarico PM, Crovella S, Celsi F. Mevalonate Pathway Blockade, Mitochondrial Dysfunction and Autophagy: A Possible Link. Int J Mol Sci. 2015;16(7):16067-16084. Published 2015 Jul 15. doi:10.3390/ijms160716067

- La coenzyme Q10 est un produit de la voie du mévalonate et est un important transporteur d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. **Une diminution des niveaux de coenzyme Q10, causée par le blocage de la voie du mévalonate, pourrait entraîner une fonction respiratoire mitochondriale anormale causant des dommages mitochondriaux et oxydatifs**

Tavintharan S., Ong C.N., Jeyaseelan K., Sivakumar M., Lim S.C., Sum C.F. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: A possible role in statin-induced hepatotoxicity? Toxicol. Appl. Pharmacol. 2007;223:173–179. doi:10.1016/j.taap.2007.05.013.

COQ10 myalgie et statine...pas une vérité absolue

- Sur un total de 302 patients, ont été évalués par méta-analyse (18). Aucune différence n'a été observée au niveau de la douleur musculaire ($P = 0,20$) ou des concentrations plasmatiques de CK ($P = 0,38$) entre les personnes ayant reçu ou non une supplémentation en CoQ10.

Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP et al.. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2015;90(1):24–34

COQ10 myalgie et statine ?

1 : déterminer les vrais myalgiques à statines

Seuls 35,8 % des patients ont ressenti des myalgies sous simvastatine et n'en ont pas ressenti sous placebo, ce que nous appelons myalgie vraie ou confirmée sous statines, et 17,5 % des patients n'ont présenté aucun symptôme sous simvastatine ou placebo, ce qui pourrait être dû au fait que la dose que nous avons choisie était trop faible. Cependant, 29,2 % des patients ont ressenti des douleurs sous placebo mais pas sous simvastatine et 17,5 % ont ressenti des douleurs à la fois sous simvastatine et sous placebo pendant la phase de confirmation.

→ les myalgiques confirmés ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit 600 mg de CoQ10/j.

2 : évaluer l'effet du COQ10

Nous avons cherché à garantir des concentrations tissulaires adéquates tout au long de l'essai, car il s'agissait d'une critique des études antérieures. Par conséquent, avant de commencer le traitement à la simvastatine dans le protocole CoQ10, nous avons "chargé" les sujets avec 600 mg/j de CoQ10 ou un placebo pendant 2 semaines avant la réinitialisation de la statine, afin de garantir des concentrations adéquates de CoQ10 avant le traitement. Les sujets ont continué à prendre cette dose de placebo ou de CoQ10 et ont reçu 20 mg de simvastatine par jour.

3 : Résultat ...

Les scores d'intensité et d'interférence de la douleur du Brief Pain Inventory ont augmenté avec le traitement par la simvastatine, indépendamment de l'affectation de la CoQ10. Il n'y a pas eu de changement dans la force musculaire ou la capacité aérobie avec la simvastatine, avec ou sans, et plus de sujets ont eu tendance à signaler la douleur avec la CoQ10 (14/20 par rapport à 7/18 ; P = 0,05).

Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... Adv Nutr. 2018 Jul 1;9(4):519S-523S. doi: 10.1093/advances/nmy010. PMID: 30032220; PMCID: PMC6054172.

COQ10 myalgie et statine...pas une vérité absolue

- Il est impossible de déterminer si le traitement par statines entraîne un appauvrissement en CoQ10, conduisant à un dysfonctionnement mitochondrial et à des SAMS (statin-associated muscle symptoms), ou si les SAMS conduisent à une réduction de l'activité physique, à une réduction des mitochondries musculaires et à une réduction des concentrations en CoQ10.
- Cette dernière hypothèse pourrait expliquer pourquoi seul un petit nombre de patients traités par statines souffrent de SAMS, malgré les diminutions beaucoup plus universelles de la CoQ10 circulante qui se produisent avec le traitement par statines.
- Sur un total de 302 patients, ont été évalués par méta-analyse (18). Aucune différence n'a été observée au niveau de la douleur musculaire ($P = 0,20$) ou des concentrations plasmatiques de CK ($P = 0,38$) entre les personnes ayant reçu ou non une supplémentation en CoQ10.

Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP et al.. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2015;90(1):24–34

COQ10 et insulino-résistance

- Améliore index HOMA

EJa-Young Yoo, Keun-Sang Yum, "Effect of Coenzyme Q₁₀ on Insulin Resistance in Korean Patients with Prediabetes: A Pilot Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study", *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 1613247, 6 pages, 2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/1613247>

COQ10 et métabolisme glucidique

- Nous avons synthétisé les résultats de 40 ECR impliquant 2427 participants pour en tirer une conclusion générale. Les principaux résultats de la méta-analyse ont montré que la supplémentation en CoQ10 réduisait statistiquement la glycémie à jeun, l'insuline à jeun, le HbA1c et le HOMA-IR.
- Nos résultats montrent également une courbe dose-réponse en forme de "U" du dosage de CoQ10 et des indicateurs de résultats du contrôle glycémique, indiquant ainsi que 100-200mg / jour de CoQ10 a une meilleure efficacité sur l'atténuation du niveau de la glycémie à jeun, de l'insuline à jeun, de HbA1c et de HOMA-IR.



COQ10 et métabolisme glucidique

- Les mécanismes antihyperglycémiques potentiels de l'action du CoQ10 pourraient plausiblement inclure les effets antioxydants et anti-inflammatoires du CoQ10 qui favorisent une meilleure sensibilité à l'insuline.
- Tarry-Adkins et.al ont démontré que le CoQ10 pouvait prévenir la réduction programmée du substrat-1 du récepteur de l'insuline et du p110- β et l'augmentation programmée de l'IL-6.
- En outre, une supplémentation en CoQ10 pourrait augmenter l'activité de la tyrosine kinase, de la phosphatidylinositol kinase et des récepteurs de l'adiponectine chez les souris diabétiques, et diminuer l'activité des isoformes des récepteurs de l'insuline et des transporteurs de glucose.

Tarry-Adkins JL, Fernandez-Twinn DS, Madsen R, Chen JH, Carpenter A, Hargreaves IP, McConnell JM, Ozanne SE. Coenzyme Q10 Prevents Insulin Signaling Dysregulation and Inflammation Prior to Development of Insulin Resistance in Male Offspring of a Rat Model of Poor Maternal Nutrition and Accelerated Postnatal Growth. Endocrinology. 2015 Oct;156(10):3528-37. doi: 10.1210/en.2015-1424. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214037; PMCID: PMC4869840.

COQ10 et hypertension

les effets d'un traitement oral à base de coenzyme Q10 (60 mg deux fois par jour) ont été comparés pendant 8 semaines chez 30 (coenzyme Q10 : groupe A) et 29 (complexe de vitamines B : groupe B) patients connus pour leur hypertension essentielle et présentant une maladie coronarienne (MC). Après 8 semaines de suivi, les indices suivants ont été réduits dans le groupe coenzyme Q10 : pression sanguine systolique et diastolique, insuline plasmatique à jeun et à 2 heures, glucose, triglycérides, peroxydes lipidiques, malondialdéhyde et conjugués diéniques. Les indices suivants ont été augmentés : Le cholestérol HDL, les vitamines A, C, E et le bêta-carotène (tous les changements $P < 0,05$). les seuls changements dans le groupe prenant le complexe de vitamines b étaient des augmentations de la vitamine c et du bêta-carotène ($P < 0,05$). **ces résultats indiquent que le traitement avec la coenzyme q10 diminue la pression artérielle probablement en diminuant le stress oxydatif et la réponse insulinaire chez les patients avec une hypertension connue recevant des médicaments antihypertenseurs conventionnels.**

*Singh, R., Niaz, M., Rastogi, S. et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. J Hum Hypertens **13**, 203–208 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000778>*

USA le Q10 est utilisé à grosses doses : jusqu'à 1 g/jour pour traiter l'hypertension artérielle

Coenzyme Q10

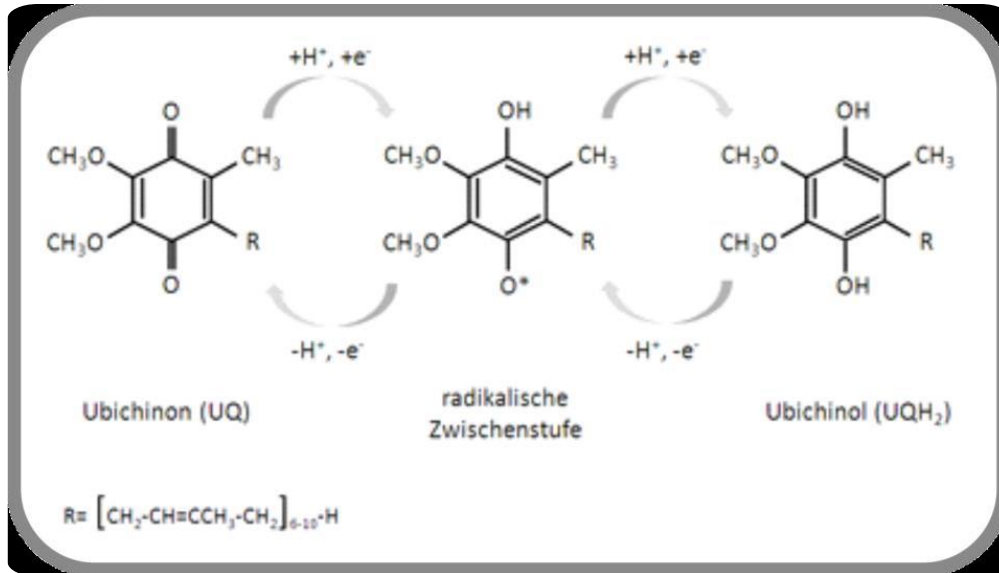
La molécule anti-âge, des troubles chroniques métaboliques et dégénératifs

Posologie : ubiquinol de 50 à 300 mg/jour

Précaution d'emploi

- Niveau de sécurité à 1200 mg/jour et 12 mg/kg admissible
- Maux de tête, fatigue et mouvements involontaires et pyrosis avec des apports entre 300 et 1200 mg/j
- Grossesse et allaitement
- Prudence avec les antivitamines K, pourrait inhiber l'action de la warfarine

Couleur
jaune



Ubiquinol-ubiquinone

- l'ubiquinol est la forme réduite de coenzyme Q10 et agit comme donneur d'électrons; L'ubiquinone est la forme oxydée de COQ10 et agit comme accepteur d'électrons.

--> l'ubiquinole des propriétés antioxydantes.

- Les électrons qui émettent de l'ubiquinol neutralisent les radicaux libres.
- Cela signifie que l'ubiquinone ne doit être réduite qu'à l'ubiquinol avant de pouvoir exercer son effet d'antioxydant

Coenzyme Q10 - indications

▪ Sénior

Impliqué dans le processus de vieillissement par ses propriétés antioxydantes

Dose de 30 à 90 mg/jour ou plus conseillées

Tian G, Sawashita J, Kubo H, et al. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. Antioxid Redox Signal. 2014;20(16):2606-2620. doi:10.1089/ars.20135406

▪ Troubles lipido-cardiovasculaires

Antioxydant de choix contre la lipopéroxidation des LDL, prévention athérosclérose et effet remarquable dans l'insuffisance cardiaque congestive

Rôle bénéfique dans les pathologies cardiaques entre 60-300 mg/j

Lee, B., Tseng, Y., Yen, C. et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J 12, 142 (2013). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-142>

Coenzyme Q10 - indications

▪ Fertilité

Une supplémentation de 200 mg/jour en Q10 pendant 3 mois a permis d'augmenter le taux de Q10 plasmatique et activité des Enzymes antioxydantes (Catalase et SOD) dans le liquide séminal.

Stress oxydant diminué -> augmentation de la qualité des spermatozoïdes

Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. Andrologia. 2014;46(2):177-183. doi:10.1111/and.12062

▪ Fonctions cognitives

Dysfonctionnements mitochondriaux en lien avec SO pourraient contribuer aux processus neurodégénératifs.

Une supplémentation de 500 mg/j de Q10 pendant 12 semaines améliore la fatigue et la dépression chez les patients souffrant de sclérose en plaques

Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. Nutr Neurosci. 2016;19(3):138-143. doi:10.1179/1476830515Y.0000000002

Coenzyme Q10 - indications

- **Myalgie**

150 mg/jour ou plus mais contradictoires

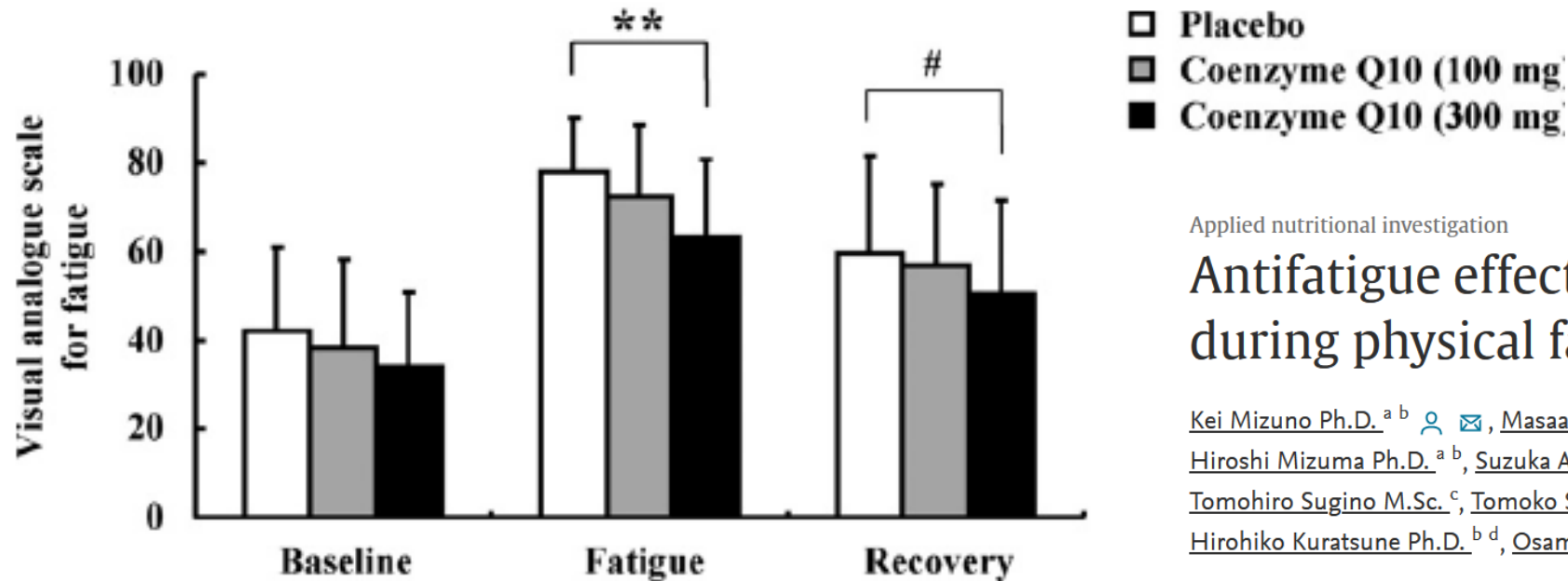
*Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2007;49(23):2231-2237.
doi:10.1016/j.jacc.2007.02.049*

- **Sport**

Intérêt du Q10 dans le domaine sportif pour améliorer l'endurance et les capacités de performance

Alf et al. Journal Inter Society sports nutrition; 2013

Coenzyme Q10 et sport



Applied nutritional investigation

Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue

Kei Mizuno Ph.D.^{a b}  , Masaaki Tanaka Ph.D.^{a b}, Satoshi Nozaki Ph.D.^{a b}, Hiroshi Mizuma Ph.D.^{a b}, Suzuka Ataka M.D.^{a b}, Tsuyoshi Tahara Ph.D.^{a b}, Tomohiro Sugino M.Sc.^c, Tomoko Shirai M.Sc.^c, Yoshitaka Kajimoto Ph.D.^c, Hirohiko Kuratsune Ph.D.^{b d}, Osami Kajimoto Ph.D.^{c e}, Yasuyoshi Watanabe Ph.D.^{a b}

L'apport de CoQ10 pendant 8 jours avant et juste après un effort intense réduit la sensation de fatigue juste après l'effort et à la fin de la période de récupération

Coenzyme Q10 et performance

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study

Dietmar Alf¹, Michael E Schmidt² and Stefan C Siebrecht^{3*}

Abstract

Background: To investigate the effect of Ubiquinol supplementation on physical performance measured as maximum power output in young and healthy elite trained athletes.

Methods: In this double-blind, placebo-controlled study, 100 young German well trained athletes (53 male, 47 female, age 19.9 ± 2.3 years) received either 300 mg Ubiquinol or placebo for 6 weeks. Athletes had to perform a maximum power output test and the performance in W/kg of bodyweight was measured at the 4 mmol lactate threshold on a cycling ergometer before the supplementation treatment (T1), after 3 weeks (T2) and after 6 weeks (T3) of treatment. In these 6 weeks all athletes trained individually in preparation for the Olympic Games in London 2012. The maximum power output was measured in Watt/kilogram body weight (W/kg bw).

Results: Both groups, placebo and Ubiquinol, significantly increased their physical performance measured as maximum power output over the treatment period from T1 to T3. The placebo group increased from 3.64 ± 0.49 W/kg bw to 3.94 ± 0.47 W/kg bw which is an increase of $+0.30 \pm 0.18$ W/kg bw or $+8.5\%$ (± 5.7). The Ubiquinol group increased performance levels from 3.70 W/kg bw (± 0.56) to 4.08 W/kg bw (± 0.48) from time point T1 to T3 which is an increase of $+0.38 \pm 0.22$ W/kg bw or $+11.0\%$ (± 8.2). The absolute difference in the enhancement of the physical performance between the placebo and the Ubiquinol group of $+0.08$ W/kg bodyweight was significant ($p < 0.03$).

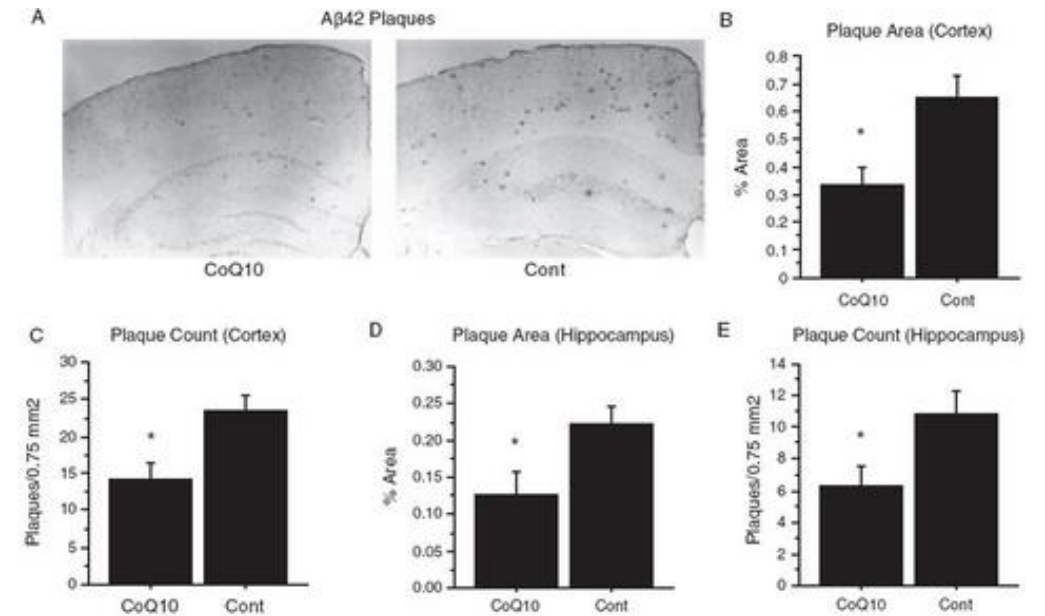
Conclusions: This study demonstrates that daily supplementation of 300 mg Ubiquinol for 6 weeks significantly enhanced physical performance measured as maximum power output by $+0.08$ W/kg bw ($+2.5\%$) versus placebo in young healthy trained German Olympic athletes. While adherence to a training regimen itself resulted in an improvement in peak power output, as observed by improvement in placebo, the effect of Ubiquinol supplementation significantly enhanced peak power production in comparison to placebo.

Keywords: Ubiquinol, Reduced CoQ10, Peak power output, Performance, Elite athletes

Coenzyme Q10

les pathologies dégénératives

- La coenzyme Q10 (CoQ10), un composant de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, est bien caractérisée comme un antioxydant neuroprotecteur dans les modèles animaux et les essais humains **de la maladie de Huntington et de la maladie de Parkinson.**
- la CoQ10 réduit le stress oxydatif et la pathologie amyloïde et améliore les performances comportementales chez la souris Tg19959, modèle de la maladie d'Alzheimer.
- Le traitement par la CoQ10 a réduit les niveaux cérébraux de carbonyles protéiques, un marqueur du stress oxydatif.
- Le traitement par la CoQ10 a entraîné une diminution de la surface et du nombre de plaques dans l'hippocampe et dans le cortex sus-jacent immunocolorés avec un anticorps spécifique de l'A β 42.
- Les niveaux d'A β 42 dans le cerveau ont également été réduits par la supplémentation en CoQ10. Les niveaux de précurseur de la protéine amyloïde- β (A β PP) β -fragments carboxyterminaux ont diminué.
- Les souris traitées à la CoQ10 ont montré une amélioration de leurs performances cognitives lors du test du labyrinthe aquatique de Morris.



Q10 et maladies

- Plusieurs formes de déficiences humaines en CoQ10 ont été caractérisées par une encéphalomyopathie infantile, une insuffisance rénale, une ataxie cérébelleuse ou une myopathie

Quinzii C, Naini A, Salviati L, Trevisson E, Navas P, Dimauro S, Hirano M. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. Am J Hum Genet. 2006;78(2):345–349. doi: 10.1086/500092.

Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A, Dimauro S, Hirano M. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. Am J Hum Genet. 2006;79(6):1125–1129. doi: 10.1086/510023.

DiMauro S, Quinzii CM, Hirano M. Mutations in coenzyme Q10 biosynthetic genes. J Clin Invest. 2007;117(3):587–589. doi: 10.1172/JCI31423.

« Take home message »