

NUTRA NEWS

AOÛT

Science, Nutrition, Prévention et Santé

2006

La technologie de l'immortalité : une interview du Dr Michael West

Par David Jay Brown

... « Nous sommes en train de créer, comme traitement du vieillissement, une technologie de remplacement des cellules et tissus endommagés par des cellules jeunes. »



Advanced Cell Technology, Inc.

P. 2

L'ipriflavone combat efficacement l'ostéoporose

P. 13

Des études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, ont montré que l'ipriflavone pourrait prévenir la perte de masse osseuse chez des femmes ménopausées.

La citrulline, un rôle fondamental dans le cycle de l'urée

P. 9

Une équipe de chercheurs français a récemment mis en évidence que la citrulline, chez le rat âgé dénutri, module de façon positive le métabolisme protéique musculaire.

La technologie de l'immortalité :

Une interview du D^r Michael West

Par David Jay Brown

Le D^r Michael D. West, PhD, est généticien, pionnier des cellules souches et entrepreneur. Il a une vaste expérience universitaire et commerciale de la recherche sur les maladies dégénératives liées au vieillissement, la biologie moléculaire de la télomérase et les cellules souches embryonnaires (SE) humaines. Il a créé la première société de biotechnologie centrée sur le contrôle des processus du vieillissement dans les cellules de l'homme et a passé les 20 dernières années à étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement. Il a fondé Geron Corporation, une société de biotechnologie, dans le Menlo Park, en Californie et est actuellement le président et directeur scientifique d'Advanced Cell Technology (ACT, technologie cellulaire avancée) à Alameda en Californie. Geron a créé la recherche qui a isolé les cellules SE humaines et ACT est à la pointe du clonage thérapeutique. ACT a cloné les premiers embryons humains dans l'objectif de faire avancer la recherche thérapeutique.



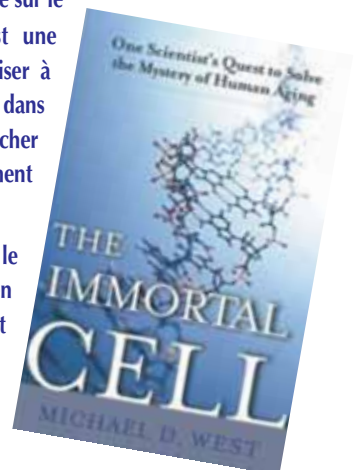
Advanced Cell Technology, Inc.

Les cellules SE humaines, les cellules primitives qui donnent naissance en fait à tous les types de cellules de l'organisme, sont maintenant développées en culture de façon routinière. Cette avancée technologique ouvre la porte à une étonnante gamme d'applications médicales possibles. Les cellules SE peuvent se différencier en tout type de tissus et être utilisées pour développer de nouveaux organes. Avec elles, les scientifiques peuvent littéralement faire croître de nouvelles cellules cardiaques ou rénales ou, peut-être bientôt, des organes entiers. Les cellules souches pouvant être fabriquées en utilisant son propre ADN, l'organisme acceptera le nouveau tissu comme le sien. Bien que la thérapie par les cellules SE soit encore à son balbutiement, notre compréhension des cellules SE progresse rapidement ; leur potentiel thérapeutique semble chaque jour plus prometteur.

Le D^r West a reçu son MS en biologie de l'université Andrews en 1982 et son PhD du collège de médecine Baylor en 1989, en se concentrant sur la biologie du vieillissement cellulaire. Les recherches du D^r West sur les mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement au début des années 1990 ont conduit à la création de Geron. De 1990 à 1998, il a été directeur et vice-président de Geron où il a initié et dirigé des programmes de recherche sur le

traitement de la télomérase. Celle-ci est une enzyme qui permet aux cellules de se diviser à l'infini. Inhiber la production de télomérase dans des cellules cancéreuses les tue, la déclencher dans des cellules saines les rend pratiquement immortelles.

Le D^r West a également organisé et géré le programme de Geron de 1995 à 1998 qui, en collaboration avec les D^{rs} James Thomson et John Gearhart, a conduit au premier isolement de cellules SE humaines et de cellules germinales embryonnaires.



SOMMAIRE

La technologie de l'immortalité : une interview du D ^r Michael West	2
La citrulline, un rôle fondamental dans le cycle de l'urée	9
La médecine antiâge aujourd'hui	12
L'ipriflavone combat efficacement l'ostéoporose	13
Nouvelles de la recherche	16

ACT applique la technologie des cellules SE humaines au domaine émergeant de la médecine régénératrice.

Elle centre ses recherches sur l'utilisation de la thérapie des cellules souches pour traiter des maladies liées à l'âge et sur la technologie de transfert nucléaire permettant la production de cellules souches génétiquement assorties au patient. ACT possède ou exploite plus de 300 brevets et applications de brevets dans le champ de la thérapie des cellules souches et une bibliothèque de cellules souches pour des applications cliniques urgentes. En novembre 2001, des chercheurs d'ACT ont annoncé qu'ils avaient cloné le premier embryon humain dans l'objectif de recherches thérapeutiques avancées. Ces résultats ont eu un succès limité. Bien que ce processus ait été exécuté sur 8 œufs, seuls 3 ont commencé à se diviser et un seul a été capable de se diviser en 6 cellules avant de s'arrêter. Malgré tout, cela a démontré de façon spectaculaire que le clonage humain était effectivement possible.

Le D^r West est actuellement président du conseil d'administration, président et directeur scientifique d'ACT ainsi que professeur adjoint de bioingénierie à l'université de Californie à Berkeley. Il est l'auteur du livre *The Immortal Cell* (la cellule immortelle) et l'histoire de sa quête de la résolution du mystère du vieillissement humain est retracée dans le livre de Stephen Hall, *Merchants of immortality* (marchands d'immortalité).

Lorsque je me suis entretenu avec le D^r West, j'ai fortement ressenti son réel enthousiasme pour ses recherches. Nous avons parlé des usages thérapeutiques potentiels des cellules SE, de la thérapie de la télomérase et de l'avenir de la biotechnologie.

Aidez **NUTRA NEWS** à remplir sa mission !

- Chaque mois, *Nutranews* fait le point sur les dernières recherches internationales concernant la supplémentation nutritionnelle et la santé préventive. Plusieurs milliers de praticiens de santé reçoivent déjà *Nutranews* chaque mois.
- Aidez-nous à diffuser ces informations indispensables. Si votre thérapeute ou votre pharmacien sont susceptibles d'être intéressés par *Nutranews*, communiquez-nous leurs coordonnées et nous leur enverrons *Nutranews* de votre part, gratuitement, pendant 6 mois.



Vos coordonnées

Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____

 Téléphone : _____
 E-mail : _____

NUTRA NEWS
 Science, Nutrition, Prévention et Santé

Les coordonnées du ou des intéressés

Nom : _____
 Prénom : _____
 Adresse : _____

 Téléphone : _____
 E-mail : _____

NUTRA NEWS
 Science, Nutrition, Prévention et Santé

David : Comment vous êtes-vous impliqué dans la recherche sur les cellules SE ?

D^r West : Cela remonte à l'intérêt fondamental que j'ai eu pour la base cellulaire de ce qui est appelé « l'immortalité des espèces ». Comme vous le savez, la vie continue, génération après génération, d'une manière apparemment immortelle. C'est parce que les cellules germinales (nos cellules sexuelles) proviennent de générations antérieures de cellules germinales. Il existe un lignage immortel de ces cellules qui connecte les générations de tous les êtres vivants de la planète. Il est immortel dans le sens où les cellules n'ont pas d'ancêtres morts et qu'elles ont survécus à toutes les injures de la vie – dommages radicalaires, rayons cosmiques et toutes les

pour le faire. La télomérase est une enzyme, une pièce essentielle dont est faite une protéine par un gène communément appelé « gène de la télomérase ». Son nom exact est transcriptase inverse de la télomérase humaine, ou hTERT. Mais ce gène particulier est « éteint » (inactivé) dans les cellules mortelles qui vieillissent et « allumé » (activé) dans les cellules immortelles. Le gène est allumé dans nos cellules germinales et éteint dans la plupart des cellules somatiques.

David : Et malheureusement, notre corps est fondamentalement constitué de cellules somatiques !

D^r West : Oui. Vous savez probablement que vers 1992, nous avons commencé à

cerveau en sont deux illustrations. Elles pourraient vieillir en conséquence du vieillissement d'autres cellules.

Par exemple, les cellules du muscle cardiaque ne se divisent pas et donc ne vieillissent pas. Mais des lésions peuvent se produire à cause d'infarctus, d'arythmie ou d'autres maladies. Des lésions sur ce muscle pourraient aussi résulter du vieillissement de cellules d'autres structures biologiques, comme les cellules constituant les vaisseaux allant au cœur ou d'autres cellules ayant une durée de vie définie et dont il dépendrait pour fonctionner sainement. Lorsque des tissus deviennent malades et que le vaisseau sanguin ne peut plus nourrir le muscle cardiaque, celui-ci est endommagé. Mais vous avez beau y penser, le point essentiel est

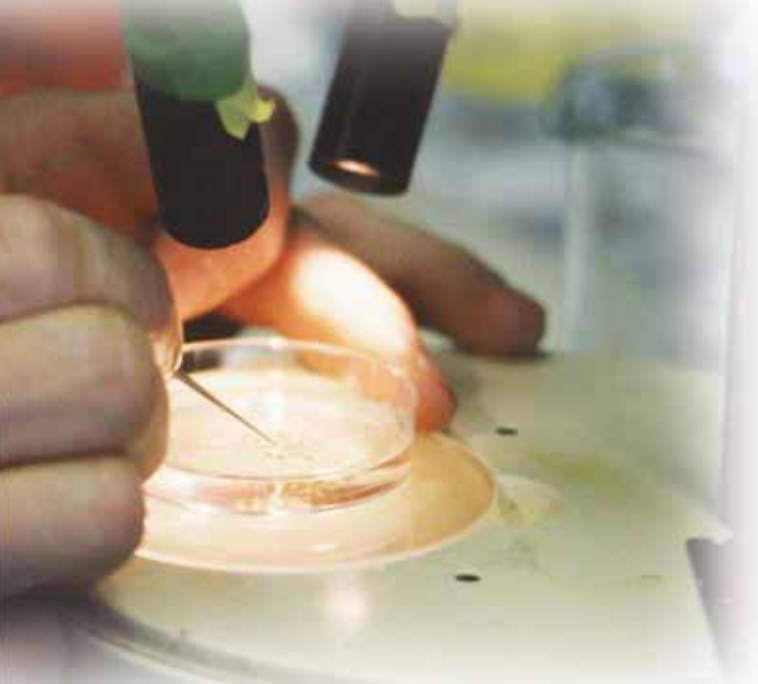


autres choses capables de blesser des choses vivantes.

Ces cellules ont survécu à toutes ces sources de blessures et, selon certaines estimations, ont évolué pendant plus de 4 milliards d'années comme une forme de vie ininterrompue. Ce lignage immortel de cellules qui connecte les générations et fait que les bébés naissent jeunes est bien sûr d'un grand intérêt pour un gérontologue. C'est parce que les cellules qui composent le reste de notre corps – ce que l'on appelle les lignages somatiques de cellules – ne partagent manifestement pas l'immortalité des cellules germinales. Notre objectif a été de tirer la leçon de l'immortalité de la lignée germinale et de transférer ces caractéristiques aux cellules somatiques. La télomérase a été la première tentative

essayer de retrouver le gène de la télomérase et avons finalement réussi à le cloner. Ayant fait cela, nous avons trouvé que la télomérase est utile pour empêcher les cellules somatiques de vieillir. Il y a nettement des cellules de notre organisme qui ne vieillissent pas, simplement parce qu'elles ne se divisent pas. Les cellules du muscle cardiaque et les neurones du

qu'il existe dans notre corps des cellules et des tissus vieillissants ou endommagés qui doivent être remplacés. La recherche sur les cellules SE est une tentative de trouver un nouveau moyen de traiter les maladies liées à l'âge. C'est avant tout une thérapie de transplantation, remplaçant les cellules et tissus endommagés, en revenant à la lignée immortelle de



cellules germinales. Ces cellules SE sont tellement primitives qu'elles sont encore dans la lignée immortelle. Aussi, lorsque vous fabriquez une cellule somatique à partir d'une cellule SE, celles qui en résultent naissent jeunes tout comme un bébé. Nous sommes en train de créer, comme traitement du vieillissement, une technologie de remplacement des cellules et tissus endommagés par des cellules jeunes.

David : Les cellules SE sont-elles actuellement utilisées pour aider à réparer des tissus endommagés ?

D^r West : Non. C'est une technologie toute neuve. C'est tellement nouveau que le premier rapport sur l'isolation de cellules SE ne date que de quelques années.

David : Quelles applications futures prévoyez-vous ?

D^r West : La cellule SE, est dite « totipotente », ce qui littéralement signifie « toute puissante ». Ces cellules ont la capacité de devenir n'importe quelle autre cellule ou tissu dans le corps ; les applications sont infinies. Le D^r Harold Varmus, directeur de l'Institut national de santé, a dit qu'il n'existait pas un seul domaine de la médecine que ces nouvelles technologies ne toucheront pas. Je pense que c'est probablement une déclaration juste, car elles peuvent potentiellement être fabriquées dans n'importe quoi.

David : Combien de temps pensez-vous qu'il faudra avant que nous soyons capables d'utiliser les cellules SE pour cultiver n'importe quel tissu ou organe dont nous avons besoin ?

D^r West : Je pense que ce sera une gamme d'opportunités. Certaines choses seront relativement faciles à faire et d'autres plus difficiles. Je suppose que certaines des premières applications pourraient être des choses comme le cartilage pour l'arthrite et des cellules sanguines pour la leucémie ou d'autres troubles sanguins. Peut-être des neurones pour les troubles neurologiques.

David : Comme la maladie de Parkinson ?

D^r West : La maladie de Parkinson, certainement, c'est une maladie classique, dans

laquelle nous avons simplement besoin du retour de cellules. Mais n'importe quelle maladie dans laquelle il y a une perte cellulaire ou de fonction tissulaire est une cible évidente. Il y a toutes sortes d'autres applications possibles. Dans les maladies cardiaques, lorsque vous perdez du muscle cardiaque, vous avez besoin de le remplacer. Beaucoup d'arythmies pourraient être traitées de cette façon. Avec juste un peu d'imagination, vous pouvez voir qu'il y a littéralement des milliers d'applications. Jusqu'à l'année dernière, nous n'avons jamais eu la capacité de fabriquer un tel type de cellule dans le laboratoire. C'est réellement un développement tout à fait passionnant.

David : La découverte que les extrémités de nos chromosomes, les télomères, deviennent plus courtes à chaque division d'une cellule somatique pourrait avoir d'importantes implications pour la compréhension de notre vieillissement. Quelle possibilité de prolonger la vie de l'homme pensez-vous possible en empêchant les télomères d'être raccourcis au cours de la division cellulaire ?

Dr West : Nous ne connaissons pas encore la véritable réponse à cette question. C'est amusant. Je pourrais accuser de notre manque de connaissance simplement l'insuffisance d'argent investi dans la recherche sur le vieillissement. Comme vous le savez, Geron a pu lever un capital important pour promouvoir la recherche sur le vieillissement. Maintenant, à ACT, nous avons trouvé un peu d'argent.

L'Institut national du vieillissement sponsorise certaines recherches sur le vieillissement. Mais si vous mettez ensemble toute la biotech, accompagnée par le gouvernement fédéral, ce n'est qu'une petite fraction de ce qui est dépensé pour

le sida et, bien sûr, le budget du sida est trop petit. Nous dépensons probablement davantage en une semaine à bombarder des pays étrangers que nous n'avons jamais dépensé dans la recherche sur le vieillissement. C'est cela que je reproche. Nous ne savons pas, tout simplement. Ce que nous savons, c'est que la télomérase supprime le vieillissement au niveau cellulaire – ce que nous appelons le vieillissement cellulaire –, au moins pour des cellules, nous avons résolu le problème du vieillissement. L'absence de télomérase est ce qui fait vieillir les cellules. Lorsque le gène immortalisant de la télomérase (hTERT), directement synthétisé par la télomérase, est éteint, les cellules deviennent mortelles.

Nous sommes constitués de cellules. Cela devrait donc avoir une implication sur la médecine humaine. Je parierais que cela en a une.

Mais nous ne savons simplement pas quel pourcentage du vieillissement est causé par celui des cellules. Si vous m'obligez à m'engager là-dessus, je dirais qu'il se situe quelque part entre 5 et 100 %. Je ne sais pas si c'est plus proche de 5 que de 100, c'est quelque part entre les deux. De récentes études indiquent la limite la plus élevée. Mais, même si ce n'est que 5, il est remarquable que nous ayons retrouvé la cause moléculaire

fondamentale d'au moins une partie du vieillissement et un moyen d'intervenir et de le changer. Ainsi, même si ce n'est qu'une petite partie du vieillissement de l'homme, c'est déjà une avancée.

David : Avez-vous trouvé un gène qui déclenche la libération d'enzymes endogènes susceptibles d'être bénéfiques à travers certaine supplémentation ?

D^f West : Non, je n'en connais aucun. On a rapporté que certains gènes induisent la télomérase mais aucun d'eux ne nous donne d'indice sur une supplémentation utile – c'est peut-être ce que vous auriez espéré. Il y a des milliards de gens sur la planète mangeant différents types d'aliments et supplémentant leur alimentation de différentes manières. Jusqu'à présent, il n'existe aucun cas connu de quelqu'un ayant affecté de façon importante sa durée de vie – peut-être parce qu'il n'existe aucun moyen alimentaire d'altérer fondamentalement cette biologie.

La raison pour laquelle nous pensons que cette biologie est en place est qu'elle pourrait être un puissant mécanisme antitumoral. Le cancer est une cellule incontrôlée – une cellule qui croît sans limite de façon inadéquate, comme une voiture incontrôlée ne s'arrête pas à un stop. Mais toutes les cellules de notre corps ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Ainsi, la « voiture » a seulement un huitième de réservoir d'essence. De cette façon, si elle devient incontrôlée, elle n'ira pas trop loin. Le corps est, en fait, jonché de cellules qui ont commencé à démarrer. Si vous regardez votre peau, vous allez voir de petits grains de beauté et des taches, représentant souvent des cellules pigmentées où vous pouvez observer des cellules commencer à partir dans une croissance incontrôlée. Mais le grain de beauté ou la tache pigmentée sur votre peau, vous vous apercevrez qu'elle croît jusqu'à une certaine taille puis s'arrête.

Nous pensons que c'est un reflet de la mortalité des cellules – elles ont une durée de vie limitée. S'il existait un simple moyen nutritionnel de libérer l'immortalité

répliquative, il permettrait à ces cellules de continuer à croître. Ainsi, l'inhibition de la télomérase pourrait être un mécanisme antitumoral. Maintenant, ce n'est pas la même chose que de dire que la télomérase induirait le cancer. La capacité de ravitailler le réservoir d'essence d'une voiture ne va pas la rendre incontrôlable. Mais il se pourrait que permettre à toutes les cellules de notre corps d'être immortelles augmente le risque de cancer. Pendant des milliards d'années, la sélection naturelle a eu tendance à « mortaliser » notre corps et dans les temps anciens nous vivions rarement très longtemps. L'être humain moyen vivait peut-être 20 ans. Aussi, pourquoi auriez-vous besoin que vos cellules se divisent sans limite, si le risque de cancer ou d'être mangé par un lion était bien plus important ?

David : Pouvez-vous parler des recherches sur le clonage à ACT ?

D^f West : C'est sur le transfert nucléaire ou le clonage que nous avons travaillé ici le plus récemment. Avoir des cellules SE est important, mais elles ne sont pas « vous » – elles sont quelqu'un d'autre.

David : Je pensais que l'idée globale était d'utiliser votre propre ADN ?

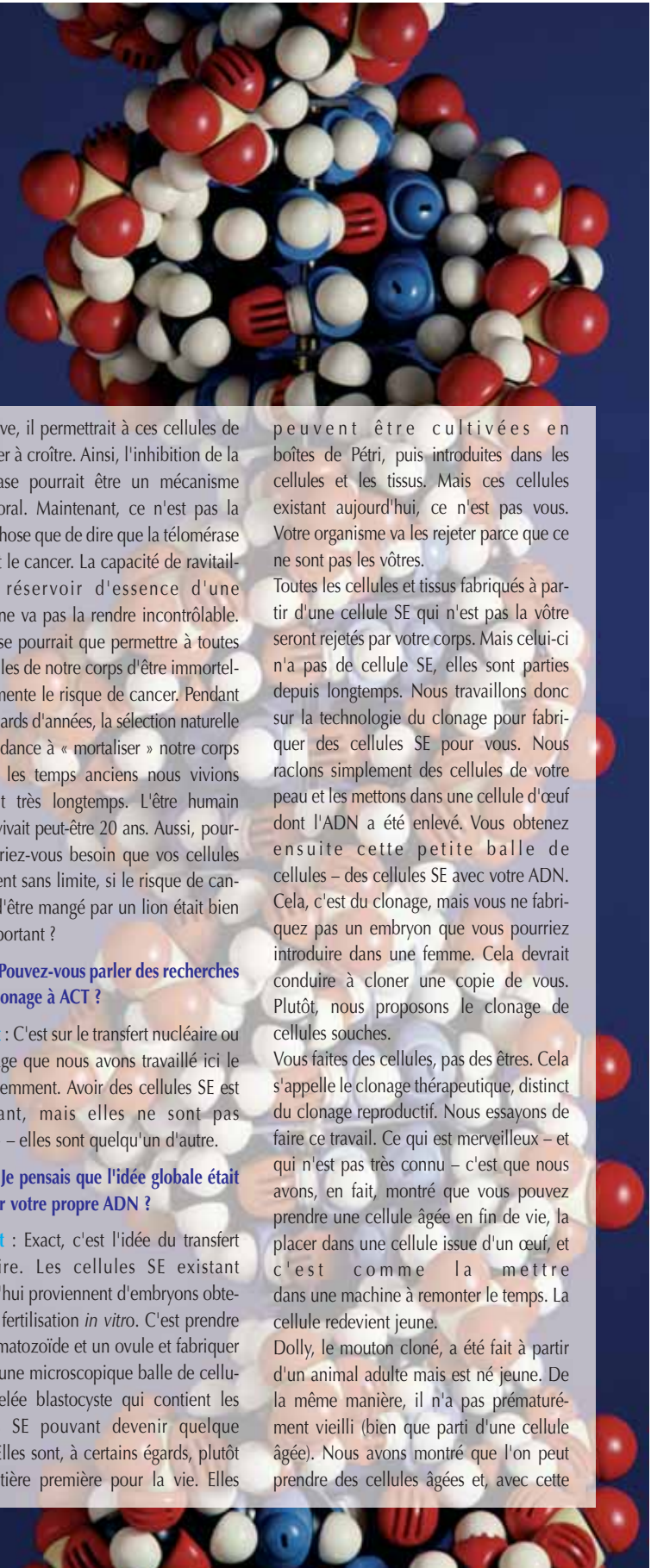
D^f West : Exact, c'est l'idée du transfert nucléaire. Les cellules SE existant aujourd'hui proviennent d'embryons obtenus par fertilisation *in vitro*. C'est prendre un spermatozoïde et un ovule et fabriquer ensuite une microscopique balle de cellules appelée blastocyste qui contient les cellules SE pouvant devenir quelque chose. Elles sont, à certains égards, plutôt une matière première pour la vie. Elles

peuvent être cultivées en boîtes de Pétri, puis introduites dans les cellules et les tissus. Mais ces cellules existant aujourd'hui, ce n'est pas vous. Votre organisme va les rejeter parce que ce ne sont pas les vôtres.

Toutes les cellules et tissus fabriqués à partir d'une cellule SE qui n'est pas la vôtre seront rejetés par votre corps. Mais celui-ci n'a pas de cellule SE, elles sont parties depuis longtemps. Nous travaillons donc sur la technologie du clonage pour fabriquer des cellules SE pour vous. Nous raclons simplement des cellules de votre peau et les mettons dans une cellule d'œuf dont l'ADN a été enlevé. Vous obtenez ensuite cette petite balle de cellules – des cellules SE avec votre ADN. Cela, c'est du clonage, mais vous ne fabriquez pas un embryon que vous pourriez introduire dans une femme. Cela devrait conduire à cloner une copie de vous. Plutôt, nous proposons le clonage de cellules souches.

Vous faites des cellules, pas des êtres. Cela s'appelle le clonage thérapeutique, distinct du clonage reproductif. Nous essayons de faire ce travail. Ce qui est merveilleux – et qui n'est pas très connu – c'est que nous avons, en fait, montré que vous pouvez prendre une cellule âgée en fin de vie, la placer dans une cellule issue d'un œuf, et c'est comme la mettre dans une machine à remonter le temps. La cellule redevient jeune.

Dolly, le mouton cloné, a été fait à partir d'un animal adulte mais est né jeune. De la même manière, il n'a pas prématurément vieilli (bien que parti d'une cellule âgée). Nous avons montré que l'on peut prendre des cellules âgées et, avec cette



technique de clonage, obtenir des cellules jeunes : elles ont à nouveau toute leur durée de vie devant elles. Nous pensons que, d'une manière ou d'une autre, cette étape de remettre une cellule dans celle d'un œuf remonte à nouveau la pendule et ramène la cellule au début de sa vie. Ainsi, théoriquement, cela donne l'impression que nous pourrions prendre une personne très âgée et fabriquer pour elle de nouveaux tissus, jeunes, transplantables, exactement comme ceux qu'elle avait à la naissance.

David : Et leur donner un nouveau cœur ?

D^f West : Potentiellement. Dans certaines conditions, nous avons observé des cellules SE formant des tissus complexes comme les intestins.

David : À quel rythme pensez-vous que progressera notre compréhension des cellules SE ?

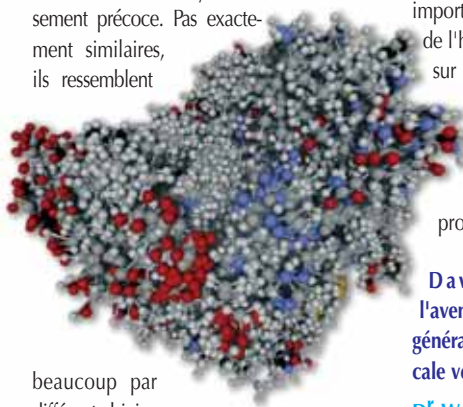
D^f West : Je suis heureux de dire que ce domaine avance rapidement en dépit du peu de financement fédéral et c'est grandement un résultat de simple ingénuité scientifique. Je connais de nombreuses avancées remarquables dans ce domaine. Nous sommes, en fait, plus avancés, je dirais, que nous aurions pu le prévoir. Bien sûr, nous pourrions être beaucoup plus loin si le gouvernement fédéral avait financé cette recherche. Comme vous le savez, l'État de Californie a voté un crédit de 3 milliards de dollars – appelé la « proposition 71 » – pour la financer et l'on s'attend qu'il se matérialise finalement. Aussi, bien que nous n'ayons pas eu beaucoup de financements fédéraux, ce qui est la manière normale d'entreprendre des recherches médicales, je suis heureux de dire que nous avons plutôt fait de remarquables progrès.

David : Quelle est la principale cause du vieillissement ?

D^f West : Je pense depuis quelque temps que le vieillissement a de multiples facettes et composantes. Mais il n'est pas aussi complexe ni difficile à comprendre que de nombreuses personnes l'ont envisagé. Dans les premiers temps, pour beaucoup de gens, le diabète semblait une

maladie très complexe. Vous avez du sucre dans les urines. Vous avez des problèmes aux yeux, une maladie rétinienne. Vous avez des ulcères cutanés, une maladie de cœur et vous avez toutes les complications associées à la maladie. Cela semble compliqué et difficile à résoudre. Bien, nous savons bien sûr maintenant que le diabète est causé par la simple perte d'une unique protéine – l'insuline – et sa régulation. C'est la seule cause ; toutes les autres manifestations compliquées de la maladie sont largement explicables, reliées à cette simple cause.

Nous nous référons fréquemment à des maladies, telles la progérie ou le syndrome de Werner, comme syndromes d'un vieillissement précoce. Pas exactement similaires, ils ressemblent



beaucoup par différents biais au vieillissement de l'homme.

Le grisonnement des cheveux, les rides de la peau, la cataracte, les maladies coronaires, l'ostéoporose... Nombre de ces manifestations du vieillissement sont causées par une seule mutation génétique. Ce que je crois dans ce cas, c'est que ce que nous appelons le vieillissement est dû à des lésions de l'ADN. En particulier, je défends l'idée que nombre de ces dommages sont dans la région télomérique de l'ADN. Je pense qu'à l'avenir nous reviendrons à ces temps-ci et verrons cela au moment où nous arriverons à comprendre qu'au moins une grande partie, un vaste pourcentage de ce que nous appelons le vieillissement de l'homme est dû à des lésions de l'ADN.

J'ai mentionné plus tôt que c'est quelque part entre 5 et 90 % du vieillissement de l'homme ; de récentes données suggèrent que les télomères sont plus proches de

95 %. Il y a maintenant des études dans lesquelles des télomères humains sont insérés dans des rongeurs. La mutation de Werner a été introduite chez ces animaux et, maintenant, pour la première fois, les rongeurs ont tendance à vieillir comme des êtres humains. Cela suggère fortement que nous commençons à comprendre une partie de la biologie fondamentale du vieillissement. Des scientifiques se dépêchent de souligner que je ne dis pas 100 % du vieillissement de l'homme mais une grande partie.

David : Quels sont les meilleurs moyens de ralentir le processus du vieillissement ?

D^f West : Je pense que le seul moyen important d'intervenir sur le vieillissement de l'homme sera une intervention fondée sur la biologie moléculaire, une approche d'ingénierie fortement scientifique. Je ne pense pas qu'un supplément, un exercice physique ni un cours de yoga ralentiront le processus de vieillissement.

David : Que pensez-vous de l'avenir de la médecine occidentale en général et quelle sorte d'avancée médicale voyez-vous poindre à l'horizon ?

D^f West : Je crois en la science et en la méthode scientifique. Je crois qu'en dépit de ce que je remarque comme une méfiance très répandue de la médecine traditionnelle, la médecine scientifique tiendra ses engagements au-delà des attentes de tout le monde dans la prochaine décennie. Je ne peux exprimer à quel point je suis enthousiasmé par ces nouveaux développements, comme les cellules souches embryonnaires, et par le rapide accroissement de notre capacité à travailler avec l'ADN et de voir toute la biologie moléculaire. Comme je viens juste de le dire, j'ai en face de moi un tableur avec 40 000 gènes sur l'axe vertical et, sur l'axe horizontal, un grand nombre des lignées cellulaires sur lesquelles nous travaillons. En quelques secondes, je peux vous donner le niveau d'expression de n'importe quel gène de n'importe laquelle de ces lignées cellulaires. La capacité analytique que je possède

maintenant me permet de faire des recherches cent à mille fois plus vite que je ne pouvais le faire dix ans plus tôt. Cela m'aide à répondre à des questions fondamentales. Je m'intéresse au gène du collagène qui fabrique la protéine à partir de laquelle un grand nombre de tissus cutanés est composé. Si je veux savoir ce que le gène du collagène fait lorsque des cellules souches embryonnaires se différencient, je peux avoir la réponse maintenant en 5 secondes. La rapidité avec laquelle nous répondons à des questions scientifiques fondamentales aujourd'hui est tellement grande que nous nous demandons comment nous y répondions dans le passé. Sans que le public le sache, la recherche médicale a changé de façon tellement importante en dix ans, qu'il est tout simplement difficile de faire une comparaison.

David : Sur quoi travaillez-vous actuellement ?

D' West : La médecine régénératrice. Je suis intéressé par l'immortalité de la lignée des cellules germinales et j'en tire des leçons. Je m'intéresse également au transfert nucléaire et à d'autres techniques pour remonter l'horloge du vieillissement et fabriquer des cellules jeunes pour des

personnes âgées. La boîte à outils que le gérontologue de demain apportera à ses patients et aux problèmes du vieillissement comportera plusieurs de ces outils. Il n'y aura pas un outil qui les réparera en entier. Dans certains cas, nous aurons besoin d'introduire des cellules jeunes dans des personnes âgées pour reconstruire des tissus et restaurer des fonctions perdues à cause de l'âge. Il y aura certaines approches dans lesquelles la médecine régénératrice, comme elle est sommée, sera appliquée et probablement d'autres utilisant des médicaments traditionnels. Il y aura donc plusieurs outils dans la boîte à outils. ■

Cette interview est un extrait du prochain livre de David Jay Brown intitulé **Les Francs-Tireurs de la médecine** (Mavericks of Medicine) qui sera publié par Smart publications à l'automne prochain. David Jay Brown a une maîtrise de psychobiologie de l'université de New York et est l'auteur de quatre volumes d'interviews de penseurs marginaux de premier plan.

Pycnogérol et trouble de l'hyperactivité

Dans un essai en double aveugle, 61 enfants (âge moyen : 9,5 ans) avec un déficit d'attention/un trouble d'hyperactivité ont reçu de façon aléatoire pendant 4 semaines 1 mg par kg d'un extrait d'écorce de pin ou un placebo. Les enfants ont subi des tests au début de l'étude, un mois après le début du traitement et un mois après la fin du traitement.

Les résultats ont montré, dans le groupe d'enfants supplémentés en pycnogérol, une réduction de l'hyperactivité, une amélioration de l'attention, de la coordination visio-motrice et de la concentration alors qu'aucun effet positif n'était observé dans le groupe sous placebo. Un mois après l'arrêt du traitement, les symptômes sont réapparus. Par rapport aux garçons, le traitement n'était pas significativement efficace chez les filles mais il n'y avait que 6 filles dans le groupe supplémenté. (May 13 online 1st issue of *European Child & Adolescent Psychiatry*.)

Bulletin d'abonnement

- La lettre d'information *Nutranews* est éditée par la Fondation pour le libre choix (FLC).
- La FLC a pour objet d'informer et d'éduquer le public dans les domaines de la nutrition et de la santé préventive.
- *Nutranews* paraît 12 fois par an.



Communauté européenne et Suisse : 30 euros
Autres pays et Outre-mer : 38 euros

Abonnement de soutien
montant supérieur, à votre convenance

Coupon à retourner à
Nutranews - BP 30512 - 57 109 THIONVILLE CEDEX

Nom : _____
Prénom : _____
Adresse : _____
Pays : _____
Téléphone : _____
E-mail : _____

La citrulline est un acide aminé non essentiel, ce qui veut dire que l'organisme peut le fabriquer à partir d'autres acides aminés présents dans le corps. Avec l'ornithine et l'arginine, elle joue un rôle fondamental dans ce que l'on appelle le cycle de l'urée, au cours duquel l'ammoniac en excès dans l'organisme est éliminé.

La citrulline, un rôle fondamental dans le cycle de l'urée

Le métabolisme de la citrulline est divisé en deux champs : la citrulline libre et les protéines citrullinées. Le métabolisme de la citrulline libre implique trois enzymes clés : la NO synthétase (Nos), l'ornithine carbamoyltransférase (OCT) qui produit la citrulline et l'arginosuccinate synthétase (ASS) qui la convertit en arginosuccinate. La distribution de ces enzymes dans les tissus permet de distinguer trois voies métaboliques pour la citrulline. D'abord, dans le foie, la citrulline est localement

synthétisée par l'OCT et métabolisée par l'ASS dans la production de l'urée. Ensuite, dans la plupart des tissus produisant du NO, la citrulline est recyclée en arginine à travers l'ASS pour augmenter la disponibilité de l'arginine pour produire du NO. Enfin, la citrulline est synthétisée dans l'intestin à partir de la glutamine (avec l'OCT) libérée dans le sang et à nouveau convertie en arginine dans les reins (par l'ASS). Dans cette dernière voie, la citrulline circulante est en fait une

forme masquée de l'arginine pour éviter sa captation par le foie. Chacune de ces voies est associée à des pathologies et le plus intéressant est que la citrulline pourrait peut-être être utilisée pour gérer ou traiter certaines d'entre elles. La citrulline a longtemps été administrée pour traiter des troubles héréditaires du cycle de l'urée et, plus récemment, des études suggèrent qu'elle pourrait être utilisée pour contrôler la production d'oxyde nitrique¹.

Élimination de l'ammoniac en excès

L'azote représente 78 % de l'air et constitue la principale source de cet élément. On le trouve sous forme gazeuse ou minérale. Son incorporation dans les molécules biologiques se fait par fixation soit biologique soit non biologique. Quelle que soit sa forme initiale, l'azote est finalement converti en ammoniac ou en ion ammoniac qui est ensuite transformé en fonction amine ou amide.

L'ammoniac qui dérive de la fixation biologique de l'azote atmosphérique, de la réduction des nitrates ou de l'absorption de l'ion ammonium est toxique pour l'organisme. Le catabolisme d'un grand nombre de composés azotés conduit à la production de l'ammoniac, toxique pour l'organisme à partir d'une certaine concentration.

Les acides aminés, provenant de l'hydrolyse des protéines, sont quantitativement les producteurs majeurs d'ammoniac à travers l'action combinée des aminotransférases (qui transfèrent le groupement

amine d'un acide aminé sur l'alpha-cétoglutarate pour former le glutamate) et de la glutamate déshydrogénase.

La glutamine est la forme de transport non toxique de l'ammoniac. Elle est formée dans les muscles, le foie ainsi que dans le système nerveux. Elle est ensuite excrétée dans le sang où son taux est supérieur à celui des autres acides aminés. Dans les reins et l'intestin, la glutamine circulante subit l'action de la glutaminase qui l'hydrolyse en glutamate et ammoniac.

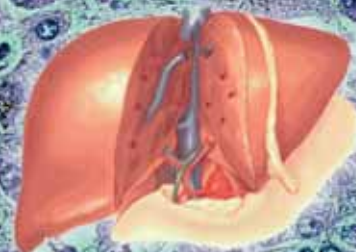
La dégradation des purines, des pyrimidines, des catécholamines et autres amines est également une source de formation d'ammoniac. Le transport de l'ammoniac se fait sous deux formes privilégiées :

- la glutamine formée par fixation de l'ammoniac sur

le glutamate avec consommation d'énergie ;

- l'urée formée exclusivement dans le foie, qui contribue à l'élimination de l'ammoniac.

La séquence de réactions conduisant à la formation de l'urée constitue le cycle de l'urée ou uréogénèse.



Le cycle de l'urée

La séquence des réactions conduisant à l'élimination de l'excès d'ammoniac ou d'ion ammonium comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique et ne se déroule que dans le foie.

- La phase mitochondriale

Dans les mitochondries, la carbam(o)ylphosphate synthétase utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP pour former le carbam(o)ylphosphate. Ce dernier est rejoint par l'ornithine. Sous l'action de l'ornithine carbam(o)yltransférase (transcarbamylase), le radical carbamoyle est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.

- La phase cytosolique

La citrulline ainsi obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'arginosuccinate synthétase, la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'arginosuccinate. Celle-ci est catalysée par une arginosuccinate lyase qui assure le clivage en L-arginine et fumarate. Cette réaction intervient également dans la synthèse de l'arginine. Le fumarate est transporté dans les

aspartate. Ainsi se crée le lien entre le cycle de Krebs et celui de l'urée.

L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle avec la formation de l'urée et de l'ornithine. L'urée est excrétée pour être éliminée dans les urines tandis que l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitialiser le cycle.

Une augmentation de l'ammoniac (ion ammonium) dans le sang conduit à l'hyperammoniémie. L'excès d'ammoniac peut provoquer des dommages irréversibles dans le cerveau, le coma et la mort. Il entraîne une élévation excessive du glutamate et de la glutamine. Cette hyperammoniémie peut être le résultat de déficiences acquises ou héritées portant sur les enzymes du cycle de l'urée.

Tout dysfonctionnement du foie causé par l'alcoolisme, une hépatite, une obstruction des canaux biliaires, s'il n'est pas traité, altère le rôle de détoxification du foie et, par suite, le cycle de l'urée. Cela a pour conséquence une élévation de l'ammoniac dans la circulation sanguine.

Une supplémentation en L-citrulline et/ou L-arginine fait partie intégrante du traitement des perturbations du cycle de l'urée.



mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en oxaloacétate qui sera transaminé en

La citrulline, précurseur de l'arginine

Une supplémentation en arginine semble logique dans des situations où cet acide aminé devient essentiel comme après une résection intestinale importante. L'arginine est absorbée et métabolisée par le foie dans une large mesure.

La citrulline n'est pas capturée par le foie et passe librement jusqu'aux reins où elle est métabolisée en arginine. C'est donc une bonne candidate pour générer de l'arginine et améliorer le statut nutritionnel.

Une étude sur des rats a montré que compléter l'alimentation en citrulline est un moyen efficace d'augmenter les niveaux d'arginine et d'améliorer l'équilibre de l'azote après une résection importante de l'intestin².

Production d'acide nitrique

L'oxyde nitrique aide à réguler la pression sanguine lorsqu'il est synthétisé dans l'endothélium vasculaire, la couche de cellules lisses (les cellules épithéliales) qui tapissent l'intérieur des parois des vaisseaux sanguins. À cet endroit, il exerce un effet vasodilatateur, diminuant ainsi la pression sanguine et augmentant le flux sanguin.

Les bénéfices de l'arginine dérivent essentiellement de sa capacité à libérer de l'oxyde nitrique. À ce niveau, la L-arginine et la L-citrulline travaillent de concert comme carburant pour produire l'oxyde nitrique dans les vaisseaux sanguins. La L-arginine est le seul précurseur de l'oxyde nitrique.

Cependant, à elle seule, elle ne peut maximiser sa production et doit pour cela travailler en synergie avec la L-citrulline. La conversion de la L-arginine en oxyde nitrique fabrique comme produit dérivé de la L-citrulline qui est à son tour convertie en L-arginine qui peut alors produire davantage d'acide nitrique.

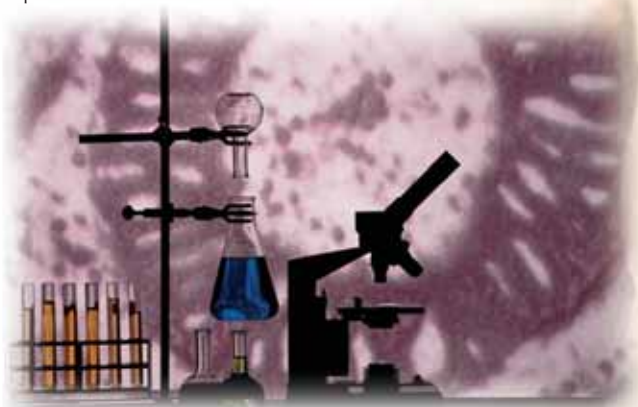
Diminue la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires

Des lésions de l'endothélium jouent un rôle important dans l'athérosclérose. Des dommages sur l'endothélium ont pour résultat la prolifération de cellules de muscles lisses vasculaires. Des travaux ont déjà montré que la L-citrulline pourrait, chez le lapin, détendre l'anneau aortique. Une étude a examiné l'effet de la L-citrulline sur la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires. Les résultats suggèrent que la L-citrulline diminue la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires³.

Une étude a examiné l'influence de l'ingestion de L-arginine, L-citrulline et d'antioxydants (vitamines E et C) sur la progression de l'athérosclérose chez des lapins nourris avec une alimentation riche

en cholestérol. Chez les lapins, les caractéristiques d'une athérosclérose induite par une alimentation riche en cholestérol se traduisent par un dysfonctionnement des cellules vasculaires endothéliales avec une perturbation de la vasodilatation de l'aorte et du flux sanguin artériel, le développement de lésions athéromateuses et une augmentation de la production de l'anion superoxyde dans l'aorte thoracique et de l'expression des gènes sensibles à l'oxydation. Les lapins ont été traités pendant 12 semaines avec de la L-arginine, de la L-citrulline et/ou des antioxydants. La L-arginine et la L-citrulline, seules ou associées à des antioxydants, ont entraîné une amélioration de la vasodilatation liée à l'endothélium

et du flux sanguin ainsi qu'une régression très importante des lésions athéromateuses et une diminution de la production de l'anion superoxyde et de l'expression de gènes sensibles à l'oxydation. Ces effets sont apparus de façon concomitante avec une augmentation dans l'endothélium aortique de l'expression de la synthèse NO, de NO₂ + NO plasmatiques et des niveaux de cGMP. Ces observations indiquent que l'ingestion de certaines substances stimulant le NO, incluant la L-arginine, la L-citrulline et des antioxydants peut abroger l'état de stress oxydant et inverser la progression de l'athérosclérose⁴.



Module le métabolisme protéique musculaire

Une équipe de chercheurs français a récemment mis en évidence que la citrulline, chez le rat âgé dénutri, module le métabolisme protéique musculaire. 30 rats âgés (19 mois) ont été soumis à une alimentation restreinte (50 % de la prise alimentaire habituelle) pendant 12 semaines. Ils ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes : 10 animaux ont été sacrifiés et les 20 autres ont été

réalimentés pendant une semaine avec une alimentation standard ou une alimentation supplémentée en citrulline. L'alimentation normale n'a eu aucun effet sur la synthèse des protéines ou le contenu musculaire en protéines. La supplémentation en citrulline a par contre entraîné une synthèse plus élevée des protéines et un contenu musculaire en protéines plus important.

Un régime enrichi en citrulline a, en effet, permis une augmentation significative de l'accrétion protéique au niveau musculaire liée à une forte augmentation de la protéosynthèse. Des études préliminaires obtenues *in vitro* suggèrent que la citrulline pourrait stimuler directement la protéosynthèse. On pensait jusqu'à présent que seule la leucine possédait un tel effet⁵.

1. Curis E. et al., Almost all about citrulline in mammals, *Amino Acids*, 2005 Nov, 29(3): 177-205.

2. Osowska S. et al., Citrulline increases arginine pools and restores nitrogen balance after massive intestinal resection, *Gut*, 2004 Dec, 53(12): 1781-6.

3. Ruiz E. et al., L-citrulline, the by-product of nitric oxide synthesis, decreases vascular smooth muscle cell proliferation, *Pharmacology*, July 1999, vol. 290, issue 1: 310-313.

4. Hayashi T. et al., L-citrulline, and L-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol diet induced atherosclerosis in rabbits, *PNAS*, September 20, 2005, vol. 102, n° 38: 13681-13686.

5. Osowska S. et al., Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006 April, (epub ahead of print).

La médecine antiâge est devenue aujourd'hui une réalité. De plus en plus de gens veulent devenir des acteurs de leur santé et donc de la qualité de leur vieillissement. Car bien évidemment, on ne peut espérer augmenter sa longévité qu'en optimisant sa santé. L'enjeu aujourd'hui est donc de savoir comment conserver ou rendre à son organisme un fonctionnement optimum.

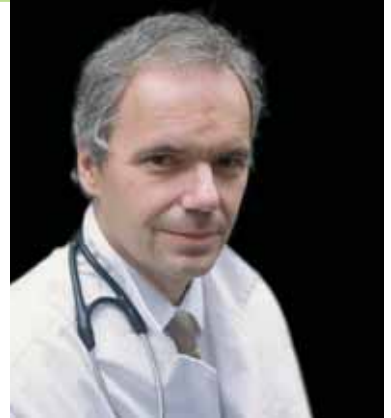
La médecine antiâge aujourd'hui

Par le D^r Christophe de JAEGER

Président de l'Institut européen du vieillissement à Paris

Président de la Société française de médecine et physiologie du vieillissement

Président de l'European Society of Anti Aging Medicine (ESAAM)



12

Qu'est ce que la médecine antiâge ?

C'est avant tout une médecine de la santé et donc de l'optimisation des différents systèmes physiologiques qui nous composent. Pour bien vieillir, pour vivre le plus longtemps possible, le mieux possible, il faut être – et rester – en bonne santé. Mais rester en bonne santé ne veut pas simplement dire ne pas être malade ! Nombre de nos contemporains ne sont pas malades, mais ne sont également pas en bonne santé. C'est un concept difficile à comprendre pour les gens en général. Et pourtant, il est capital.

La médecine antiâge est donc avant tout une médecine de l'optimisation physiologique. C'est donc une médecine globale. Sa pratique nécessite la connaissance approfondie de la physiologie humaine. Seuls quelques praticiens en France et en Europe ont cette connaissance.

Pourquoi la médecine antiâge a-t-elle si mauvaise réputation ?

La réponse est simple. Actuellement, la « médecine antiâge » est totalement galvaudée. On la voit à toutes les sauces et elle n'est pour beaucoup qu'un argument marketing. Certains ne font que quelques dosages biologiques et tirent des conclusions simplistes. D'autres encore confondent médecine antiâge et médecine esthétique...

La médecine du vieillissement est en fait

une spécialité extrêmement complexe, qui s'appuie sur des tests physiologiques et des dosages spécifiques. Elle implique des conseils basés sur des diagnostics précis et un suivi rigoureux. Nous avons ainsi contribué à créer un Institut de formation à la médecine antiâge, réservé aux professionnels de santé francophone. Les choses avancent et j'espère que prochainement les gens intéressés par un vieillissement différent feront la différence entre l'équivalent d'un panneau publicitaire « antiâge » et une réelle prise en charge physiologique de haut niveau.

Quels sont les rapports entre la médecine antiâge et la médecine esthétique ?

Nos rapports sont excellents, car nos pratiques sont complémentaires. Nous avons de nombreux correspondants (chirurgiens plasticiens et médecins esthétiques) qui nous confient leurs patients pour leur prise en charge biologique et physiologique. Ceci permet d'obtenir les meilleurs résultats. Car n'oublions pas que le vieillissement de la peau n'est que le reflet du vieillissement physiologique de l'organisme. Il s'agit

donc de pratiques différentes et complémentaires.

Le vrai problème de la médecine antiâge est son caractère « révolutionnaire ». On demande à l'individu d'être actif. Au plan purement médical, on s'appuie sur les connaissances de la physiologie et sur des raisonnements différents de ceux employés habituellement en médecine de soins (celle qui traite les maladies). Ces objectifs différents (gérer la santé et non pas traiter la maladie), ces méthodes différentes de diagnostic et de suivi, font que la plupart des autres professionnels de santé sont désarçonnés. Certains restent attentifs, reconnaissant qu'il ne s'agit pas là de leur domaine de compétence, d'autres, malheureusement, ont des réactions plus conservatoires, voire franchement hostile. En revanche, il est certain que cette nouvelle médecine nécessite des compétences que seuls quelques médecins en France ou en Europe ont. ■

Institut européen du vieillissement

7, rue de l'Yvette - 75016 PARIS - Tél. +33 (0)1 42 30 59 96

www.vieillessement.org

L'ipriflavone, un isoflavone synthétisé à partir de la daïdzéine du soja, a montré son efficacité à combattre l'ostéoporose dans plus de 60 études sur l'homme.

L'ipriflavone combat efficacement l'ostéoporose

Les isoflavones de soja ont des effets quelque peu similaires à ceux des œstrogènes. Ils peuvent être bénéfiques mais également présenter certains risques, tout comme les œstrogènes.

En 1969, un projet de recherche a été initié pour produire un isoflavone qui posséderait les effets stimulants sur les os sans aucune activité similaire à celle des

œstrogènes dans d'autres parties du corps. Un tel produit pourrait aider à prévenir l'ostéoporose sans provoquer d'autres risques pour la santé. L'ipriflavone avait été synthétisé pour la première fois en Hongrie par le D^r Laszlo Feuer.

L'ipriflavone est le résultat de ce projet. Après 7 années d'expérimentations réussies sur les animaux, les recherches sur l'homme ont

débuté en 1981. Aujourd'hui, l'ipriflavone est disponible dans plus de 22 pays comme supplément nutritionnel. Il est accepté comme traitement de l'ostéoporose dans de nombreux pays incluant l'Italie, la Turquie, le Japon ou l'Argentine.

De nombreuses études ont montré son efficacité

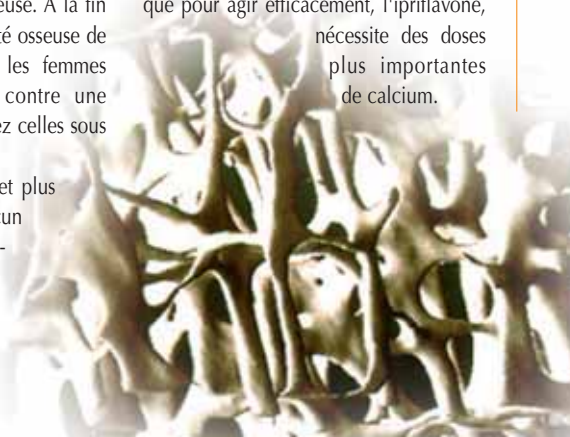
Au cours des années 1980 et 1990, des études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, ont montré que l'ipriflavone pourrait prévenir la perte de masse osseuse chez des femmes ménopausées.

Selon la presque totalité des études, l'ipriflavone, associé au calcium, peut ralentir et peut-être légèrement inverser la dégradation osseuse. Il semble également aider à diminuer la douleur des fractures causées par l'ostéoporose. N'ayant aucun effet œstrogénique sur d'autres parties du corps, il n'augmenterait pas le risque de cancer du sein ou de l'utérus. D'un autre côté, il ne réduit pas non plus les autres symptômes associés à la ménopause, comme les bouffées de chaleur, les suees nocturnes, les changements d'humeur ou la sécheresse vaginale, pas plus qu'il n'interfère sur le risque cardiovasculaire.

De nombreuses études en double aveugle contrôlées contre placebo et impliquant un total de plus de 1 700 participants ont examiné les effets de l'ipriflavone sur différentes formes d'ostéoporose. Dans l'ensemble, il apparaît que l'ipriflavone peut ralentir la progression de l'ostéoporose et peut-être dans une certaine mesure l'inverser. Ainsi par exemple, une étude¹ de deux ans en double aveugle a suivi 198 femmes ménopausées montrant des preuves d'une perte osseuse. À la fin de l'étude, un gain de densité osseuse de 1 % a été observé chez les femmes prenant de l'ipriflavone, contre une perte osseuse de 0,70 % chez celles sous placebo.

Cependant, une plus vaste et plus longue étude² ne trouve aucun bénéfice à une supplémentation en ipriflavone. Dans un essai de 3 ans portant sur 474 femmes ménopau-

sées, aucune différence sur l'étendue de l'ostéoporose n'a pu être observée entre le groupe prenant de l'ipriflavone et celui sous placebo. Ces résultats, qui viennent après ceux de plusieurs études montrant un effet bénéfique de l'ipriflavone, peuvent peut-être s'expliquer par le fait que, dans cette étude, les femmes n'ont pris que 500 mg quotidiens de calcium. Dans toutes les autres études, la dose était de 1 000 mg quotidiens. Il est possible que pour agir efficacement, l'ipriflavone, nécessite des doses plus importantes de calcium.



Prévient la perte osseuse et les fractures

D'autres travaux de recherches ont montré que la prise quotidienne d'une dose de 600 mg d'ipriflavone pourrait augmenter la densité osseuse de 9 % en trois à neuf mois et entraîner une diminution significative du nombre de fractures au bout de

deux ans de traitement. Depuis lors, près de 500 patientes traitées avec de l'ipriflavone dans des études en double aveugle contrôlées contre placebo ont noté des gains significatifs de 5 à 7,1 % dans la densité minérale osseuse de

l'ensemble du corps, des avant-bras et des vertèbres. La supplémentation avec de l'ipriflavone a également eu pour résultats une diminution de la douleur et une augmentation de la mobilité³.

Une structure et des fonctions similaires à celles des œstrogènes

Les chercheurs ont montré que la structure chimique de l'ipriflavone est similaire à celle d'un œstrogène. Ce qui explique qu'il imite l'action des œstrogènes dans la prévention de la perte osseuse. Les œstrogènes inhibent l'activité des ostéoclastes qui dégradent les os et provoquent la résorption osseuse.

L'ipriflavone agit de manière similaire. En dépit de cette capacité de l'ipriflavone à renforcer l'activité des œstrogènes de l'organisme et de ceux qui sont administrés, l'ipriflavone n'a pas d'effet œstrogénique sur l'hypothalamus ou l'hypophyse. Il n'a pas non plus d'action œstrogénique sur les tissus des

seins ou de l'utérus. Chez des femmes ménopausées génétiquement prédisposées à des cancers féminins, ces actions œstrogéniques pourraient être dangereuses. L'ipriflavone, simplement, améliore la structure osseuse et prévient la perte osseuse sans effet secondaire néfaste.

Construire de nouveaux os

Des chercheurs ont montré que l'ipriflavone active les ostéoblastes. Lorsque ces derniers sont exposés à de l'ipriflavone et à ses métabolites, le processus cellulaire de fabrication des protéines de la matrice osseuse et le

dépôt de minéraux osseux sont stimulés. Des essais cliniques sur l'homme ont montré une augmentation significative de la densité minérale osseuse après un traitement avec de l'ipriflavone. De plus, les recherches indi-

quent que les actions de construction osseuse de l'ipriflavone sont plus prononcées lorsqu'il est administré conjointement avec d'autres nutriments soutenant les os, comme le calcium, la vitamine D et la vitamine K.

Ipriflavone et calcium

On a montré que l'ipriflavone agit avec des suppléments de calcium pour aider à conserver des os plus forts. L'ipriflavone améliore le métabolisme du calcium dans les os en amalgamant lui-même à des sites spécifiques de liaison dans des cellules que l'os digère, des cellules précurseurs et des ostéoclastes matures. Ainsi, l'ipriflavone altère le flux du calcium osseux et inhibe la résorption osseuse⁴.

Une étude de deux ans a évalué les effets de l'ipriflavone sur la construction osseuse des vertèbres de femmes ménopausées avec une faible densité vertébrale osseuse. Les femmes ont pris 200 mg d'ipriflavone trois fois par jour avec 1 g de calcium ou juste du calcium ou un placebo. Après six mois de supplémentation avec l'ipriflavone associé au calcium, la densité des osseuses des vertèbres a augmenté de 1,4 %, une augmentation cliniquement significative, tandis que dans le groupe placebo, la densité osseuse

a diminué de 1,2 % au bout de deux ans. De plus, 20 femmes récemment ménopausées enrôlées dans le groupe placebo ont expérimenté une perte de densité osseuse de 4,9 % après la seconde année. Cela s'explique probablement par le fait que la perte osseuse la plus rapide se produit dans les 5 premières années de la ménopause⁵. Un autre groupe de chercheurs a examiné la capacité de l'ipriflavone à prévenir la perte osseuse qui se produit peu de temps après la ménopause. 56 femmes ménopausées avec une faible densité osseuse vertébrale ont reçu 200 mg d'ipriflavone ou un placebo. Toutes ont reçu également 100 mg de calcium chaque jour. Au bout de deux ans, les chercheurs ont constaté qu'il n'y avait pas de perte de densité osseuse vertébrale chez les femmes recevant de l'ipriflavone et du calcium alors que celles ne prenant que du calcium avaient perdu 4,9 % de densité osseuse⁶.





Vitamine D et ipriflavone

La vitamine D et ses métabolites stimulent l'absorption du calcium de l'intestin et sa résorption dans les os. En fait, une déficience en vitamine D et une défaillance de la métabolisation de la vitamine D dans le foie sont des facteurs connus du développement de l'ostéoporose. On a montré que l'ipriflavone et la vitamine D agissent de façon synergique pour augmenter la densité minérale osseuse. Dans des recherches, l'association de vitamine D3 et d'ipriflavone exerçait une action plus importante de construction osseuse que l'ipriflavone seul. L'association des

deux augmentait la densité minérale osseuse sur toute la longueur du fémur alors que l'administration de vitamine D3 seule n'avait aucun effet.

Une étude de 18 mois a montré qu'une association d'ipriflavone et de vitamine D3 stoppait efficacement la perte osseuse de femmes ménopausées. La perte osseuse dans le groupe prenant le traitement combiné était de 0,33 % versus 2,37 % dans le groupe prenant seulement de l'ipriflavone, 1,15 % dans celui prenant de la vitamine D3 seule et 3,70 % pour le groupe placebo ⁷.

Prévention de l'ostéoporose induite par la chirurgie ou des médicaments

Un certain nombre de médicaments induisent de façon temporaire un état similaire à celui de la ménopause caractérisé par une perte osseuse rapide, des bouffées de chaleur et d'autres symptômes associés à la ménopause. Des chercheurs ont étudié l'effet de l'ipriflavone dans la restriction de la perte osseuse induite par ces médicaments.

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 78 femmes traitées avec un GnRH-A (3,75 mg de leuprorelina pendant six mois) ont reçu de façon aléatoire 600 mg quotidiens d'ipriflavone ou un placebo. Les deux

groupes ont reçu quotidiennement 500 mg de calcium. Chez les sujets sous placebo, les marqueurs du renouvellement osseux étaient significativement élevés tandis que la densité minérale osseuse avait nettement diminué au bout de six mois. Par contre, dans le groupe supplémenté il n'y avait aucune modification de la densité osseuse ni des marqueurs osseux ⁸.

Généralement, une ovariectomie a pour résultat une rapide perte osseuse. Dans l'objectif d'examiner l'effet de l'ipriflavone dans la prévention de cette perte osseuse, 32 femmes récemment ovariectomisées

ont reçu pendant douze mois 500 mg de calcium, 500 mg de calcium et 600 mg d'ipriflavone. Dans le groupe ne prenant que du calcium, les marqueurs de la perte osseuse ont augmenté de façon significative en même temps que la densité minérale osseuse diminuait nettement six mois après l'opération chirurgicale. Dans le même temps, dans le groupe supplémenté avec le calcium et l'ipriflavone, la densité osseuse et les marqueurs de la perte osseuse n'ont montré aucun changement significatif, suggérant que l'ipriflavone protège les femmes d'une soudaine perte osseuse après une ovariectomie ⁹.

Sécurité de l'ipriflavone

Plus de 3 000 personnes ont pris de l'ipriflavone dans le cadre de plus de 60 études cliniques et aucun effet secondaire significatif n'a été observé, sauf dans deux d'entre elles.

Dans ces études, la supplémentation en ipriflavone a diminué le nombre de lymphocytes (des globules blancs) d'un certain nombre de sujets. Il est donc recommandé, lors d'un traitement de

longue durée, de surveiller régulièrement sa formule sanguine.

L'ipriflavone interfère avec certains médicaments, comme la théophylline utilisée dans le traitement de l'asthme. ■

1. Agnusdei D. et al., A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss, *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 61: 142-147.

2. Alexandersen P. et al., Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2001, 285: 1482-1488.

3. Agnusdei D. et al., Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long-term safety, *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 61 Suppl 1: S23-7.

4. Miyauchi A. et al., Novel ipriflavone receptors couple to calcium influx regulate osteoclast differentiation and function, *Endocrinology*, 1996 Aug, 137(8): 3544-50.

5. Gennari C. et al., Effect of ipriflavone - a synthetic derivative of natural isoflavones - on bone mass loss in the early years after menopause, *Menopause*, 1998 Spring, 5(1): 9-15.

6. Agnusdei D. et al., Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established postmenopausal osteoporosis, *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1989, 15(2): 97-104.

7. Ushiroyama T. et al., Efficacy of ipriflavone and 1 alpha vitamin D therapy for cessation of vertebral bone loss, *Int. Gynaecol. Obstet.*, 1995 Mar, 61 Suppl 1(1): 283-8.

8. Gambacciani M. et al., Ipriflavone prevents the loss of bone mass in pharmacological menopause induced by GnRH-agonists, *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 61: 15-18.

9. Gambacciani M. et al., Effects of ipriflavone administration on bone mass and metabolism in ovariectomized women, *J. Endocrinol. Invest.*, 1993; 16: 33-337.

Vitamine K et prévention des fractures

Des données observationnelles et expérimentales suggèrent qu'une faible consommation de vitamine K pourrait être associée à une augmentation du risque de fractures. Une méta analyse a passé en revue les essais randomisés contrôlés dans lesquels des adultes ont reçu des suppléments de phytonadione et de ménaquinone pendant plus de six mois. 13 essais ont été identifiés avec des données concernant la perte osseuse et 7 des fractures.

Toutes les études sauf une ont montré un

intérêt de la phytonadione et de la ménaquinone dans la réduction de la perte osseuse. Les sept études faisant état d'effets sur les fractures étaient japonaises et ont utilisé de la ménaquinone.

Six de ces études ont utilisé une supplémentation quotidienne avec 45 mg de ménaquinone-4 et la 7^e, 15 mg. 5 études portaient sur des femmes âgées et deux sur des hommes et des femmes.

La supplémentation en ménaquinone a eu pour résultat une diminution de 70 % des fractures de la hanche, de 60 % des fractures vertébrales et de 81 % de toutes les fractures non vertébrales.

Cette revue systématique suggère qu'une supplémentation avec de la phytonadione et de la ménaquinone-4 réduit la perte minérale osseuse. Il y a également un solide effet sur l'incidence des fractures parmi les patients japonais.

(*Arch. Intern. Med.*, 2006 Jun 26, 166 (12) : 1256-61.)



16

Isoflavones, humeur et fonction cérébrale

La présence de récepteurs à œstrogènes dans le système nerveux central suggère qu'ils jouent un rôle dans la fonction cognitive. Pour tester les effets de phytoœstrogènes de soja, des chercheurs ont divisé 76 femmes ménopausées pour recevoir quotidiennement 60 mg d'isoflavones (40 à 45 % de daïdzéine, 40 à 45 % de génistéine, 10 à 20 % de glycitéine sous forme d'aglycone) ou un placebo.

Après six mois de supplémentation, les sujets ont arrêté leur traitement pendant un mois, avant que les suppléments ne soient interverties pour six mois supplémentaires.

Une évaluation psychologique des sujets a été réalisée. Une batterie de tests a été utilisée pour mesurer la fonction cognitive et l'humeur, y compris la dépression. Les chercheurs ont observé que chez les femmes prenant des suppléments d'isoflavones, les scores de 6 des

17 échelles utilisées étaient significativement améliorés. Les chercheurs ont conclu de ces résultats que les phytoœstrogènes pourraient améliorer la qualité de vie de la plupart des femmes ménopausées, en termes d'humeur et de fonction cognitive.

(*Fertility and Sterility*, June 2006, vol. 85, 972-978.)



Chardon Marie et cancer

Dans les suppléments nutritionnels, l'extrait de chardon Marie contient généralement 80 % de silymarine, lui-même apporte environ 40 % de silibinine. Des chercheurs ont réparti 90 souris en 6 groupes. Ils ont injecté de l'uréthane, un carcinogène (le cancer se développant en deux à trois semaines), à 75 d'entre elles et une solution saline aux 15 autres animaux.

Après deux semaines d'une alimentation normale, les animaux traités par l'uréthane (5 groupes de 15) ont reçu une alimentation supplémentée avec différentes doses de silibinine (0 ; 0,033 ; 0,10 ; 0,33 ; 1,0 %).



Après 18 semaines, les groupes supplémentés en silibinine avaient de 32 à 38 % moins de tumeurs que le groupe non supplémenté. Après 29 semaines, les groupes supplémentés avaient 64 à 70 % moins de tumeurs que le groupe non supplémenté. Les animaux recevant la dose de 1,0 % de silibinine avaient 93 % moins de grosses tumeurs que les animaux du groupe non supplémenté.

Concernant la diffusion du cancer, chez les animaux supplémentés, les tumeurs avaient 41 à 74 % moins de cellules testées positives à des marqueurs de prolifération. La formation des vaisseaux sanguins (angiogénèse) était également réduite dans les groupes supplémentés, cette réduction pouvant atteindre 89 % chez certains animaux.

(*Journal of the National Cancer Institute*, June 2006; 98: 846-85.)