

NUTRANEWS

JUIN

Science, Nutrition, Prévention et Santé

2004

La benfotiamine :

et complications
du diabète



La benfotiamine, un dérivé liposoluble de la vitamine B1 ou thiamine, est utilisée avec succès depuis plus d'une décennie dans le traitement des neuropathies diabétiques sans qu'aucun effet secondaire n'ait été rapporté. Des études montrent qu'elle inhibe la formation des produits de glycation avancés, responsables entre autres de ces complications. **p.8**



Débat sur la DHEA

Une revue critique des
données expérimentales
et cliniques

(Dernière partie)

p.18



La révolution des oméga-3 : comment nourrir le cerveau émotionnel

par David Servan-Schreiber

Les données scientifiques actuelles permettent de recommander la prise d'acides gras oméga-3 à ceux qui souffrent de dépression. Dans 50 à 70 % des cas, ils provoqueront une réduction des symptômes. **p.2**

Sommaire

La révolution des oméga-3 : comment nourrir le cerveau émotionnel	2
La benfotiamine prévient certaines complications du diabète.....	8
Isoflavones de soja	11
Nouvelles de la recherche.....	15
Le débat sur la DHEA, une revue critique des données expérimentales et cliniques.....	18
Nouvelles de la recherche	24

La révolution des oméga-3 : comment nourrir le cerveau émotionnel¹



David Servan-Schreiber

Les oméga-3 ont une place de plus en plus restreinte dans notre alimentation

En général, les acides gras essentiels représentent approximativement 20 % de la masse du cerveau. Cela veut dire que 20 % de notre cerveau provient de substances que notre organisme ne peut pas fabriquer. Ces acides gras sont essentiels parce qu'ils doivent provenir de l'alimentation. Il en existe deux types, deux familles : oméga-3 et oméga-6. Les acides gras oméga-6 proviennent de légumes verts, de céréales et de la viande d'animaux nourris avec des céréales ; les oméga-3 sont abondants dans les légumes verts, les poissons des eaux froides et les fruits de mer, les graines de lin et de colza.

À l'ère paléolithique, lorsque le cerveau de l'homo sapiens s'est développé, le rapport oméga-6/oméga-3 apportés par l'alimentation était à peu près de 1 à 1. Dans l'alimentation moderne occidentale, ce rapport tourne autour de 1/10 ou 1/20.

Cette évolution dans la consommation des acides gras oméga-3 et oméga-6, qui fait que les oméga-3 ont presque disparu de la chaîne alimentaire humaine, que les oméga-6 y sont maintenant représentés de manière très prépondérante, amène à des distorsions qui se reflètent directement dans tout notre

corps et, aussi, naturellement, dans notre cerveau puisqu'il est constitué à 20 % de ces acides gras essentiels qui nous viennent uniquement de notre nourriture.

Ceci a des conséquences importantes. Pourquoi ? Parce qu'il faut comprendre qu'à l'intérieur de l'organisme, la famille des acides gras oméga-6 et la famille des acides gras oméga-3 sont des têtes de file de chaînes de réactions biochimiques qui mènent à des substances que l'on appelle les eicosanoïdes. Ce sont les cytokines, les leucotriènes, les thromboxanes, les prostaglandines,...

Tout est question d'équilibre

Ces deux familles, selon que les eicosanoïdes viennent des oméga-3 ou des oméga-6, ont des rôles très différents dans l'organisme. Aujourd'hui, on les appelle les bons et les mauvais eicosanoïdes. Les mauvais eicosanoïdes étant ceux qui viennent des oméga-6 et les bons venant des oméga-3. Ces mots

bons ou mauvais n'ont en réalité pas de sens. Ils sont tous importants. Mais, au départ, au cours de l'évolution, lorsque notre organisme s'est constitué, ils étaient en équilibre.

Les eicosanoïdes qui viennent des oméga-6 sont responsables de réactions

d'inflammation, de douleurs diffuses, de fièvres, de fatigues. Les réactions d'inflammation sont importantes, elles sont nécessaires à la limitation des bactéries, des virus, à la constitution des cicatrices, ... En face, à partir de la famille des oméga-3, vient toute une série d'autres eicosanoïdes qui eux, au contraire, ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-agrégation plaquettaire qui, donc, réduisent les phénomènes de constriction vasculaire et d'inflammation. Ils augmentent le flux sanguin.

Normalement, ces deux chemins biochimiques sont en équilibre et lorsqu'ils sont en équilibre, il n'y a pas de problèmes. Parce que l'inflammation peut être nécessaire, l'agrégation plaquettaire a un rôle important à jouer bien sûr, la

réduction de la circulation vasculaire peut aussi avoir un rôle important à jouer dans certaines circonstances.

Là où le problème commence, c'est lorsque l'on entre dans cet état où les oméga-6 et les oméga-3 ne sont plus en équilibre. Et, tout d'un coup, on se retrouve avec, d'un côté, un cheminement biochimique complètement hypertrophié alors que celui des bons eicosanoïdes qui viennent de la famille oméga-3 se trouve, lui, atrophié.

C'est cet état de déséquilibre qui est responsable de réactions d'inflammation excessives. Or, on sait aujourd'hui que les réactions d'inflammation excessives qui, en plus, s'accompagnent de réductions de circulation sanguine, sont une

des causes principales des cinq plus grandes causes de mortalité et morbidité en Occident que sont les maladies cardiovasculaires – on sait que c'est l'inflammation qui est responsable des décrochements des plaques de cholestérol et donc de l'infarctus –, des cancers qui ont besoin d'un contexte inflammatoire pour métastaser, de la maladie d'Alzheimer qui se développe, en particulier, dans un contexte inflammatoire, de l'arthrite, une maladie inflammatoire par excellence. Maintenant on est en train de comprendre les mécanismes sous-jacents à la dépression. Comme on le voit, les eicosanoïdes venant des oméga-6 sont responsables des réactions comme la fatigue, des douleurs diffuses, que l'on retrouve fréquemment associées aux états dépressifs.

Consommation de poisson et taux de dépression



Voilà ce que l'on constate dans le domaine de la dépression. Une des premières études qui a frappé les imaginations a été publiée dans *The Lancet*. Elle faisait cette constatation assez simple qui est que lorsque l'on regarde la consommation de poisson dans une population donnée, en terme de nombre de livres de poisson par personne et par an, et les taux de dépression qui varient de 1 à 40 entre les différentes populations du globe, on observe une corrélation absolument incroyable puisqu'elle est de 0,84.

Cela veut dire que la consommation de poisson pourrait expliquer 70 % de la variabilité dans les taux de dépression entre les différents pays du globe. Souvent, même, entre différentes populations.

On pourrait imaginer d'autres explications comme, par exemple, le fait que les Japonais ont peut-être moins tendance à parler de leurs symptômes de dépression. Mais, dans ce type d'études, on ne pose pas de questions très subjectives. On

pose des questions sur l'état physique, sur l'appétit, sur le sommeil, sur l'énergie. On ne demande pas s'ils sont tristes ou s'ils ont une perte d'estime de soi. Ce sont des symptômes très physiques qui ont servi de base à ces études.

Il existe aussi des études à l'intérieur même des populations. Par exemple, une étude, à l'intérieur de la population finlandaise, retrouve la même relation. À l'intérieur de la population finlandaise, plus les habitants ont une consommation élevée de poissons, moins ils ont de dépression. Dans les villes côtières, les taux de dépression sont bien inférieurs à ceux des villes du centre du pays où la consommation de poisson est beaucoup plus faible. On trouve le même type de relations à l'intérieur même du Japon. Il ne s'agit donc pas simplement d'un artefact lié à un biais de réponse dans les enquêtes épidémiologiques. On

1. D'après une conférence dans le cadre de L'Anti-aging world conference (Paris, 19 au 19 mars 2004).

Oméga-3 et symptômes dépressifs

Et puis, lorsque l'on regarde des patients déprimés et que l'on mesure les taux circulants d'oméga-3 dans les plaquettes, dans les érythrocytes, on constate, dans quatre études différentes, que les patients souffrant de symptômes dépressifs majeurs ont des taux d'oméga-3 inférieurs aux témoins. Non seulement cela, mais à l'intérieur d'un groupe de patients souffrant de dépression, la sévérité des symptômes dépressifs est inversement proportionnelle au taux d'oméga-3 dans les érythrocytes. C'est-à-dire que moins un patient dépressif a d'oméga-3, plus ses symptômes dépressifs sont sévères.

Tout cela ne serait pas bien concluant si on ne disposait pas aussi d'études cliniques randomisées qui permettent de comparer l'effet sur les symptômes dépressifs de la supplémentation, artificielle d'une certaine manière, par des concentrés d'acides gras de poissons très riches en oméga-3 comparés à un placebo (généralement fait à partir d'huile d'olive ou de tournesol). Cinq études différentes constatent une nette amélioration des symptômes dépressifs chez des patients qui prennent des suppléments alimentaires à base d'oméga-3 par rapport à ceux à

qui l'on donne un placebo. Ces cinq études ont été publiées dans des journaux aussi prestigieux que *The Archive of General Psychiatry*, probablement le journal le plus prestigieux en psychiatrie, ou *l'American Journal of Psychiatry*. Quatre des cinq études viennent de la faculté de médecine de Harvard.

Dans deux de ces études, il s'agissait de suppléments alimentaires qui étaient additionnés au dernier antidépresseur que les patients prenaient et auquel ils avaient résisté jusque-là. Les chercheurs ont constaté qu'au bout de deux semaines dans l'une et trois semaines dans l'autre, 50 % des patients avaient commencé à répondre à leur antidépresseur pour ceux qui prenaient des oméga-3. Cela ne se produisait pas pour ceux qui prenaient un placebo. Dans l'une de ces études, il s'agissait de patients bipolaires. Là, les résultats étaient tellement concluants qu'ils ont dû arrêter l'étude avant son terme. Il n'aurait, en effet, pas été éthique de continuer une étude avec une branche placebo dans la mesure où les résultats étaient aussi spectaculaires pour les patients prenant des oméga-3.

Une autre étude portait sur des patients avec des troubles de personnalité border-line qui, comme on le sait bien, en psychiatrie, souffrent fréquemment de symptômes dépressifs. Dans cette étude, en particulier, les oméga-3 étaient donnés seuls et n'étaient pas accompagnés d'un antidépresseur. On a constaté, là aussi, une réduction marquée des symptômes dépressifs dans le groupe prenant des oméga-3 et pas dans le groupe sous placebo.

L'échelle de dépression de Beck a permis de voir, au bout de quatre semaines et huit semaines, la différence entre l'administration d'un supplément alimentaire très riche en EPA, un des oméga-3. On constate, au bout de quatre semaines, une différence très nette dans l'échelle de dépression de Beck entre l'EPA et le placebo. Cette différence s'approfondit encore au bout de huit semaines.

Une étude, dont je n'ai pas parlé jusqu'à présent, qui a regardé l'administration de DHA seul, l'autre acide gras oméga-3 en provenance du poisson, ne constate pas de différence statistiquement significative au bout de six semaines dans la dépression. Il semble donc qu'il faille effectivement donner des suppléments alimentaires à base, en particulier, d'EPA avec un faible taux de DHA plutôt que du DHA pur qui ne semble pas être efficace. C'est important parce que la plupart des suppléments alimentaires à base d'acides gras de poisson que l'on trouve dans le commerce sont à peu près équilibrés 1 à 1 ou 1,5 à 1 en EPA et DHA alors qu'il semble que les plus efficaces devraient avoir une concentration d'EPA à peu près sept fois supérieure à celle de DHA.



Questions à David Servan-Schreiber

Professeur de psychiatrie, David Servan-Schreiber a fondé et dirigé un centre de médecine complémentaire à l'université de Pittsburgh aux États-Unis. Il est également l'auteur de *Guérir* (Robert Laffont 2003).

Quel supplément alimentaire oméga-3 choisir ?

Plus le produit est concentré en acides gras oméga-3, moins vous consommerez de calories possiblement inutiles et moins vous aurez de capsules à prendre dans la journée. Plus le rapport EPA/DHA est élevé, plus les effets sur l'humeur semblent être notables.

Quel que soit le produit, il faut prendre 1 à 2 g par jour d'EPA (avec ou sans DHA), en une ou deux fois, au début du repas, pour éviter un arrière-goût indésirable.

Une alimentation comprenant une proportion importante d'aliments riches en oméga-3, comme le maquereau, aura-t-elle le même effet qu'une supplémentation ?

Il est très difficile de dire, au point où nous en sommes des études scientifiques, si 2 à 3 g d'oméga-3 obtenus de sources naturelles ont des effets équivalents à ce que l'on peut attendre d'une dose équivalente sous forme de suppléments alimentaires. Les études qui ont quantifié les oméga-3 dans l'alimentation suggèrent qu'ils auraient un effet protecteur contre toute une gamme de maladies, dont la dépression. Par contre, elles ne disent pas si une modification de l'alimentation – sans supplément nutritionnel – est suffisante pour traiter une dépression établie. De ce point de vue là, nous n'avons que des études montrant que l'ajout d'un supplément permet effectivement de corriger les symptômes de la dépression.

Pendant combien de temps conseillez-vous de prendre des oméga-3 ?

Nous n'avons pas à ce jour de données scientifiques suffisantes pour répondre entièrement à cette question. On a observé que le renouvellement en oméga-3 des membranes des neurones se poursuit pendant deux années après le début de la prise de suppléments, après quoi les membranes semblent stabilisées. Je pense qu'il est sage de faire une cure d'au minimum deux mois pour voir si le traitement a un effet quelconque. Si le traitement est efficace, je recommanderais de le poursuivre pendant deux ans, puis d'essayer de l'interrompre tout en portant une attention particulière à l'équilibre oméga-3/oméga-6 de votre alimentation quotidienne. Si les symptômes dont vous souffriez auparavant revenaient alors, il faudrait envisager de recommencer la prise régulière de suppléments. S'ils ne revenaient pas, c'est sans doute que le traitement de fond et la correction de votre alimentation auront suffi.

Quels peuvent être les effets secondaires des oméga-3 ?

L'effet secondaire le plus courant des suppléments oméga-3 est l'arrière-goût de poisson, voire des éructations. Toutefois, il est possible d'éliminer ceci complètement simplement en divisant les doses (par exemple deux gélules avant chaque repas si vous prenez six gélules par jour) et en les prenant immédiatement en début de repas.

Certaines personnes voient leur transit intestinal s'accélérer et vont à la selle plus d'une fois par jour. Il arrive parfois que, dans la première semaine de traitement, les selles soient molles voire liquides. Dans ce cas, il faut simplement diminuer la dose pendant une semaine ou deux et essayer à nouveau la dose plus forte pour voir si elle est maintenant tolérée.

Dans de rares cas, les oméga-3 peuvent faciliter l'apparition d'ecchymoses (des bleus) dans la mesure où, comme l'aspirine, ils interfèrent avec certains mécanismes de coagulation (l'agrégation des plaquettes).

Existe-t-il des interactions médicamenteuses ?

La seule interaction médicamenteuse des oméga-3 est avec les anticoagulants dont ils rendent les effets plus puissants. Il faut donc avertir son médecin que l'on a l'intention de prendre des suppléments d'oméga-3 et lui demander d'ajuster le traitement anticoagulant en conséquence (généralement en réduisant la dose du médicament, sur la base du résultat des tests de coagulation).

En particulier, les oméga-3 sont parfaitement compatibles avec un traitement psychiatrique comme un antidépresseur (Prozac, Zoloft, Deroxat, Seropram, etc.), du lithium ou un neuroleptique (Zyprexa, Haldol et autres). ■

Ces études sont-elles probantes ?

La question qui se pose est de savoir si des études de cette taille, puisqu'elles sont toutes relativement limitées – il s'agit dans certaines études de 30 patients –, peuvent effectivement nous amener à porter une conclusion sur l'utilisation ou l'utilité des acides gras oméga-3 contre les syndromes dépressifs.

La réponse à une telle question serait plutôt non. Il s'agit d'études de petite taille. Il serait nécessaire d'avoir des études de beaucoup plus grande taille concernant des centaines voire des milliers de patients comme on en dispose pour les antidépresseurs classiques.

Mais il faut mettre cette réponse dans son contexte. On ne peut pas breveter les acides gras oméga-3 parce qu'il s'agit d'un produit naturel. Dans la mesure où cela ne peut pas être breveté, il n'y aura probablement jamais d'intérêt économique de taille suffisante pour justifier la mise en place de grandes études pour regarder l'effet des oméga-3 dans la dépression. On peut espérer que certaines institutions gouvernementales, comme le Centre national pour l'étude des médecines alternatives et complémentaires aux États-Unis qui dispose de 115 millions de dollars par an pour étudier les interventions naturelles dans les différents types de maladies, y compris la dépression, lance une telle étude de grande taille. Mais il faut bien voir qu'en l'absence de brevet, il n'y a pas de moteur économique pour pousser au développement de ces études. C'est le facteur à mettre dans le contexte.

Il est remarquable, à mon sens, que malgré cela il y ait déjà cinq études de très bonne qualité dans la meilleure littérature psychiatrique qui convergent pour refléter le fait que les oméga-3 seraient nettement plus efficaces que le placebo.

Dans chacune de ces études, il s'agit d'effets remarquablement significatifs

statistiquement malgré la petite taille. Donc, c'est le premier élément.

Un deuxième élément qui sert le contexte est qu'il ne s'agit pas d'études randomisées en l'absence d'informations sur les mécanismes biochimiques. On comprend assez bien les mécanismes biochimiques à travers lesquels les oméga-3 peuvent avoir un impact marqué sur le fonctionnement du cerveau et de l'humeur.

On a des études, chez l'animal, qui montrent qu'en présence d'oméga-3, la synthèse et la libération de sérotonine et de dopamine dans le cerveau sont bien supérieures qu'en leur absence. Ce qui pourrait être une explication.

On a aussi des études chez l'animal montrant que, lorsque leur régime est beaucoup plus riche en oméga-3, les animaux réagissent beaucoup mieux en circonstances de stress, en gardant leur capacité à résoudre les problèmes lorsqu'ils sont soumis à des situations difficiles et de pression de temps.

Comme je l'ai montré, il y a des études épidémiologiques qui confirment une relation entre oméga-3 dans l'alimentation et les taux de dépression. Il existe aussi des études biochimiques montrant la relation entre oméga-3 circulant et la sévérité des symptômes. C'est dans ce contexte qu'il me semble que cinq études cliniques randomisées peuvent nous permettre de suggérer fortement qu'il peut être utile d'utiliser les acides gras oméga-3 contre la dépression.

Un dernier facteur : s'il s'agissait d'un médicament avec des effets secondaires, je pense qu'il serait certainement important et même nécessaire d'avoir des informations supplémentaires avant de se permettre de recommander une substance de ce type à ses patients.

Mais il se trouve qu'en l'occurrence, on connaît la plupart des effets secondaires des oméga-3. Je passe rapidement sur les effets secondaires négatifs comme un arrière-goût de poisson que l'on retrouve parfois. Il peut se produire un amollissement des selles, ce qui chez la plupart des patients est généralement plus bon que mauvais puisque cela facilite le transit intestinal. Il y a l'effet sur l'agrégation plaquettaire qui est validée *in vitro*. On n'a jamais eu de problèmes de saignement dans les études qui sont publiées. On connaît très bien les effets des oméga-3 sur la prévention des maladies cardiovasculaires et leur effet favorable sur les troubles articulaires, et ainsi de suite. Dans ce contexte, le risque est extrêmement faible et les bénéfices considérables. Il me semble qu'il est légitime, à partir des données scientifiques qui sont à notre disposition, de recommander à nos patients souffrant de dépression ces substances, sans en attendre de miracle, naturellement, et en sachant que chez 50 à 70 % des patients on observera une réponse avec réduction des symptômes de dépression. ■

Bibliographie

- Connor W. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 74(1): 171S-175S (2000)
- Leaf A. Cardiovascular effects of fish oils: beyond the platelet. *Circulation.* 82; 524-628 (1990)
- Stoll et al. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder : a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 56(5) : 407-412 (1999)
- Nemets B. et al. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 159(3): 477-9 (2002)
- Peet M. et al. A dose-ranging study on the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 59(10):913-9 (2002)
- Marangell L.B. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 160(5):996-8 (2003)



ASSOCIATION ARIANE

« La biologie, fil d'Ariane de la médecine de demain »

NOTRE PROCHAINE CONFÉRENCE AURA LIEU LES 12 & 13 JUIN 2004 À PARIS
« NOUVEAU REGARD SUR L'AUTISME ET LES TROUBLES ENVAHISSANTS
DU DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE »

AVEC

LE D^r BOYD E. HALEY, Ph. D.

Fondateur et directeur exécutif de la fondation TEST, Lexington, Ky, États-Unis

« Toxicité du mercure et affections neurologiques liées : susceptibilité génétique et synergie des effets toxiques »

LE D^r KARL REICHEL, M.D., Ph. D.

Département de recherche pédiatrique, hôpital national Rikshospitalet, Oslo, Norvège

« Explication de la physiopathologie de l'autisme et de l'utilisation du régime alimentaire »

« Diagnostic et application du régime alimentaire dans l'hyperkinésie (hyperactivité avec déficit d'attention) »

M. PAUL SHATTOCK

Pharmacien, fondateur et directeur de l'Unité de recherche sur l'autisme, université de Sunderland, Royaume-Uni

« Les facteurs environnementaux dans les causes de l'autisme ; implications dans la thérapie et la prévention »

LE D^r WILLIAM J. WALSH, Ph. D.

Directeur scientifique, centre de traitement Pfeiffer, Warrenton, Il, États-Unis

« Perturbations du métabolisme des métaux dans les troubles du spectre autistique »

LE D^r ANDREW WAKEFIELD

Membre du Collège royal de chirurgie et pathologies Directeur scientifique médical, VISCERAL (fondation pour la recherche médicale en pathologies intestinales), Bath, Royaume-Uni

« L'axe intestin-cerveau dans les troubles envahissants du développement de l'enfant »

LE D^r DOMINIQUE RUEFF

Médecin, DU de cancérologie, président de l'Association pour le développement de la nutrition orthomoléculaire, Vallauris, France

« De l'autisme à Alzheimer, prévention du vieillissement prématuré du cerveau par la nutrithérapie »

LE D^r ROBERT NATAF

Médecin, biologiste, laboratoire Philippe-Auguste, Paris, France

« Intoxication, détoxification, méthylation, transsulfuration »

LE D^r ROBERT NATAF

Médecin, biologiste, laboratoire Philippe-Auguste, Paris, France assistés de M^{me} FABIENNE NJHIEN et de M. THIERRY JOURDRAIN Laboratoire Philippe-Auguste, Paris, France

« L'autisme serait-il associé à une masculinisation du cerveau durant la vie fœtale ?

L'androgénicité évaluée dans le plasma et l'urine des enfants et des mères »

LE D^r CORINNE SKORUPKA

Médecin à Paris, praticien du DAN et présidente de l'association Ariane, France

« Protocole des analyses à demander »
« Individualisation du traitement »

M^{me} Rosy KESSICK

Association « Allergy Induced Autism », Peterborough, Royaume-Uni

La benfotiamine est un dérivé liposoluble de la vitamine B1 ou thiamine. Elle est utilisée avec succès en Allemagne depuis plus d'une décennie dans le traitement des neuropathies diabétiques sans qu'aucun effet secondaire n'ait été rapporté. Des études montrent, en effet, qu'elle inhibe la formation intracellulaire des produits de glycation avancés, responsables des complications du diabète ainsi que d'autres pathologies du vieillissement.

La benfotiamine prévient certaines complications du diabète

8

La benfotiamine est une allithiamine, naturellement dérivée de la thiamine (la vitamine B1). On la trouve en très petites quantités dans l'ail rôti et écrasé ainsi que dans d'autres végétaux comme les oignons, l'échalote ou les poireaux. Elle a été développée par des scientifiques japonais pour traiter la neuropathie diabétique, la sciatique et d'autres douleurs liées à des maladies des nerfs.

La benfotiamine a une structure qui lui permet en effet de pénétrer aisément dans

les membranes cellulaires et de surmonter les difficultés d'absorption qui limitent les effets de la thiamine et du pyrophosphate de thiamine préformé (le pyrophosphate de thiamine agit comme coenzyme de plusieurs décarboxylases qui interviennent notamment dans des réactions essentielles du métabolisme des glucides). La biodisponibilité de la benfotiamine est bien supérieure à celle de toutes les allithiamines dérivées de la vitamine B1. Elle est pratiquement 3,6 fois plus élevée que celle du chlorhydrate de thiamine. Les

niveaux plasmatiques maxima de thiamine sont quatre fois plus élevés après la prise de benfotiamine qu'après celle de vitamine B1.

On pense que la benfotiamine renforce chez l'homme l'activité de l'enzyme transkétolase qui convertit de dangereux métabolites du glucose en des substances inoffensives, prévenant ainsi les lésions susceptibles d'endommager les cellules endothéliales tapissant les petites artères et capillaires des reins et de la rétine.

Les produits de glycation avancés (AGE ou en anglais Advanced glycation endproducts)

Les produits de glycation avancés ou AGE sont le résultat final d'un processus chimique complexe à travers lequel la structure des protéines est déformée par l'exposition à des sucres ou à des molécules encore plus réactives. Ils accélèrent le processus de vieillissement et favorisent les maladies dégénératives.

La chimie des AGE est la cause du brunissement que vous observez lorsque vous rôtissez un poulet ou faites griller un toast. Ce processus de brunissement travaille dans votre organisme chaque jour de votre vie. Dans vos artères, dans votre cœur, dans vos reins, dans vos yeux, votre peau, vos nerfs. Dans chaque cellule,

le sucre que votre organisme utilise comme carburant travaille ardemment, caramélisant votre organisme à travers un processus chimique exactement similaire à celui qui caramélise des oignons.

L'équation de la glycation est simple : davantage de sucre équivaut à davantage

d'AGE. Ainsi, les personnes souffrant d'un diabète vont commencer à ressentir les effets de la glycation beaucoup plus tôt que ceux ayant une glycémie normale. Doucement, imperceptiblement, les réactions des AGE créent des menottes chimiques qui collent vos protéines, désactivent vos enzymes, déclenchent des signaux biochimiques malsains et endommagent votre ADN avec comme résultat un vieillissement accéléré.



La benfotiamine prévient et ralentit le processus de glycation

La recherche de ces trente dernières années a identifié quatre chemins biochimiques par lesquels le diabète ou, plus précisément, les niveaux trop élevés de sucre endommagent les vaisseaux sanguins. Ces lésions faisant du diabète la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale, de crises cardiaques et d'amputations des jambes non liées à un traumatisme.

Une étude publiée début 2003 dans le journal médical *Nature Medicine* indique que la benfotiamine bloque complètement trois de ces chemins biochimiques lorsqu'elle est testée sur des rats diabétiques.

Chez des sujets diabétiques, toutes les cellules sont baignées dans du sang contenant des niveaux élevés de glucose. La plupart des cellules font en sorte de maintenir leur glucose interne à un niveau normal. Mais certaines cellules, en particulier les cellules endothéliales qui tapissent les parois des artères et des

capillaires de la rétine et des reins, en sont incapables. Elles développent alors des niveaux sanguins internes élevés de sucre qu'elles ne peuvent totalement métaboliser. Il en résulte des produits métaboliques intermédiaires dérivés du sucre qui s'accumulent à l'intérieur de ces cellules où ils activent des chemins de lésions cellulaires pouvant éventuellement conduire à la cécité ou à d'autres complications.

Les chercheurs se sont focalisés sur deux intermédiaires dérivés du glucose qui activent trois de ces dangereux chemins biochimiques. Ils savaient que deux de ces composants métaboliques (le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate) sont les produits finis d'un autre chemin biologique dépendant d'une enzyme appelée transkétolase.

En stimulant l'activité de la transkétolase, les chercheurs ont pensé qu'ils seraient peut-être capables d'inverser ce chemin –

essentiellement en convertissant ces deux métabolites du glucose déclencheurs de lésions en produits chimiques inoffensifs et en empêchant les trois chemins biochimiques dangereux d'être activés. Ils savaient également que la transkétolase, comme de nombreuses enzymes, pour être activée, avait besoin d'un cofacteur, une thiamine liposoluble.

Dans des études préliminaires impliquant des cellules endothéliales artérielles, ajouter de la thiamine standard stimulait l'activité de la transkétolase de seulement 20 %. Dans des cultures cellulaires, la benfotiamine augmente l'activité de la transkétolase de 300 à 400 %.

Cette forte activation de la transkétolase par la benfotiamine était suffisante pour bloquer simultanément trois des quatre principaux chemins métaboliques conduisant à des lésions des vaisseaux sanguins. De plus, la benfotiamine

9

Références bibliographiques

- Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2003 Mar; 9(3): 294-9.
- Obrenovich M.E. et al. Vitamin B1 blocks damage caused by hyperglycemia. *Sci Aging Knowledge Environ*; 2003(10): PEG. Print 2003 Mar 12.
- Pomero F. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol.* 2001; 38(3): 135-8.
- Sadekov R.A. et al. Diabetic polyneuropathy treatment by benfotiamine. *Arzneimittelforschung.* 1999 Mar; 49(3) : 220-4.
- Simeonov S. et al. Therapeutic efficacy of benfotiamine in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med (Plovdiv)* 1997; 39(4): 5-10.
- Winkler G. et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999 Mar; 49(3): 220-4.

bloque l'activation du facteur pro-inflammatoire de transcription, le facteur NF-kappa B. Cela suggère que la benfotiamine pourrait être cliniquement utile et prévenir le développement et la progression des complications du diabète.

L'équipe de chercheurs du collège de médecine Albert-Einstein de l'université Yeshiva à New York a ensuite démontré que la benfotiamine, en tubes à essais, prévient les lésions de cultures de cellules de vaisseaux sanguins dans des conditions d'hyperglycémie.

Ensuite, les chercheurs ont traité pendant 36 semaines des rats diabétiques avec de la benfotiamine et ont examiné les tissus de leur rétine (par comparaison, ils ont également examiné des rats diabétiques et des rats en bonne santé à titre de contrôle).

À la fin de l'étude, les chercheurs ont examiné tous les animaux. Ceux qui n'avaient pas de diabète avaient des vaisseaux sanguins normaux dans leurs rétines. Les rats atteints de diabète et n'ayant pas reçu de benfotiamine avaient des vaisseaux sanguins sérieusement endommagés et de nets symptômes de rétinopathie diabétique. Les rats atteints de diabète ayant reçu de la benfotiamine

n'avaient pas de rétinopathie. En fait, leurs rétines apparaissaient aussi saines que celles des animaux en bonne santé. « Ces données [...] indiquent que le traitement de patients diabétiques avec de la benfotiamine ou avec d'autres dérivés liposolubles de la thiamine pourrait prévenir ou retarder le développement des complications du diabète », ont conclu les auteurs du rapport.

De petites études sur l'homme conduites en Europe montrent également des résultats positifs. Ainsi, en Hongrie, 14 patients atteints de diabète de type II ont reçu un comprimé de benfotiamine trois fois par jour pendant six semaines. À la fin du traitement, des améliorations significatives de la polyneuropathie diabétique ont été observées dans 93 % des cas. La polyneuropathie est une maladie douloureuse qui apparaît lorsque le diabète endommage les extrémités nerveuses. L'intensité des douleurs avait nettement diminué. L'équipe de chercheurs a constaté que le traitement par la benfotiamine était à la fois sûr et efficace. Une autre étude clinique ouverte qui a duré également six semaines et a porté sur 36 patients souffrant d'une douloureuse polyneuropathie diabétique a testé l'efficacité de différentes doses de benfotiamine. Les

plus fortes améliorations ont été obtenues dans le groupe prenant les doses les plus élevées (4 x 2 comprimés par jour = 320 mg de benfotiamine).

Travaillant dans la même direction, une équipe de chercheurs bulgares a enrôlé 45 patients diabétiques dans une étude d'observation de trois mois pour déterminer l'efficacité de la benfotiamine dans le traitement de la polyneuropathie diabétique. Un groupe a reçu de la benfotiamine tandis que le groupe témoin recevait des suppléments conventionnels de vitamine B. Les patients supplémentés en benfotiamine ont expérimenté un soulagement significatif de leurs symptômes douloureux alors que les patients prenant des suppléments de vitamine B ne constataient aucune amélioration. L'efficacité du traitement était plus grande chez les patients à un stade débutant du diabète que chez ceux ayant une neuropathie diabétique avancée. Les chercheurs ont noté que leurs résultats « soulignent l'importance des comprimés de benfotiamine comme élément indispensable du régime thérapeutique de patients avec une polyneuropathie diabétique douloureuse ». Ils ont ensuite noté que le traitement par la benfotiamine ne provoquait aucun effet secondaire néfaste. ■

Des données en quantité très importante, provenant d'études épidémiologiques, d'essais in vitro, d'études chez l'animal et d'essais cliniques chez l'homme suggèrent que les phytoœstrogènes et, en particulier, les isoflavones de soja, pourraient avoir des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires, les cancers et les symptômes de la ménopause.



Isoflavones de soja

Les isoflavones sont des phytoœstrogènes ou, en d'autres termes, des nutriments d'origine végétale doués d'activités agonistes ou antagonistes des œstrogènes. La génistéine et la daidzéine sont les deux isoflavones de soja les plus étudiés.

Par leur structure, les isoflavones ressemblent aux œstrogènes humains. Cependant leur activité œstrogénique est faible : de 100 à 1000 fois moins importante que celle de l'œstrogène. Ils peuvent cependant être présents dans le plasma

sanguin à des concentrations 100 fois supérieures à celles de ce dernier.

L'intérêt pour les isoflavones s'est développé à partir de constatations épidémiologiques faites chez les femmes asiatiques à la fin des années soixante-dix. Ces travaux ont notamment constaté une incidence différente du cancer du sein chez les femmes asiatiques et les femmes nord-américaines. Si le taux de cancers du sein était très faible au Japon, plus les femmes migraient vers les États-Unis,

plus ce taux augmentait. Ces études ont également mis en valeur une plus faible incidence des cancers, en particulier de la prostate, chez les maris caucasiens de ces femmes asiatiques par rapport aux hommes de couples strictement caucasiens. L'hypothèse émise a été que ces différences d'incidences pouvaient être liées à des modifications du régime alimentaire. Les épidémiologistes se sont alors intéressés au rôle protecteur potentiel du soja et de ses dérivés.

Isoflavones de soja et maladie cardiovasculaire

En 1995, une méta-analyse¹ a passé en revue 38 études sur le soja et les maladies cardiovasculaires, pour conclure que le soja améliorait le profil du cholestérol. Les résultats montrent, dans les deux sexes et chez l'enfant, que la prise d'environ 47 g de protéines de soja diminue de 20 % le cholestérol total, de 24 % le LDL cholestérol et de 13 % les triglycérides.

Une étude² en double aveugle, plus récente, qui a enrôlé 66 femmes âgées, a constaté également des améliorations du cholestérol-HDL, le « bon cholestérol ». Les femmes ont été réparties en trois groupes. Le premier a reçu quotidiennement 40 g de protéines de lait, comme placebo, le deuxième la même quantité de protéines de soja et le troisième 40 g

de soja additionnés d'isoflavones de soja. Par rapport aux sujets sous placebo, ceux des deux groupes prenant du soja ont constaté une amélioration du cholestérol total et du cholestérol-HDL.

Des chercheurs ont demandé à 13 femmes en bonne santé, âgées de 18 à 35 ans, de consommer quotidiennement, pendant trois cycles menstruels, différentes quantités d'un extrait de soja riche en isoflavones. Toutes ces femmes avaient des niveaux normaux de cholestérol. Après qu'elles ont consommé des isoflavones de soja, on a constaté une réduction de 7,6 à 10 % d'une forme de cholestérol, les lipoprotéines basse densité (LDL), indiquant une diminution du risque de maladie des artères coronaires. De plus, le ratio cholestérol

total sur cholestérol lipoprotéine haute densité (HDL) était amélioré de 10 % tandis que le ratio LDL sur HDL était amélioré de 14 %. Cette étude montre que les isoflavones de soja améliorent le profil des graisses sanguines des femmes avec des niveaux normaux de cholestérol, indiquant que leur action ne bénéficie pas seulement aux personnes ayant des niveaux élevés de cholestérol (*Amer. J. of Clin. Nutr.*, 2000).

Un des mécanismes proposés pour expliquer cet effet hypolipidémiant implique une augmentation de l'activité des récepteurs des LDL, chez l'animal comme chez l'homme³. D'autres changements métaboliques observés chez l'animal et chez l'homme recevant une alimentation

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.

Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

Ville _____ Code postal _____ Pays _____

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 - B.P. 30 512 - 57 109 THIONVILLE CEDEX



contenant du soja incluent une augmentation de la synthèse du cholestérol et de l'acide biliaire, de l'apolipoprotéine B et de l'activité du récepteur E ainsi qu'une diminution de la sécrétion hépatique des lipoprotéines.

Certains effets cardioprotecteurs des isoflavones de soja peuvent également être reliés à leurs propriétés antioxydantes. Une étude a exploré cette théorie. Des sujets dont le niveau d'oxydation des LDL avait été mesuré ont reçu quotidiennement pendant deux semaines 60 mg d'isoflavones. Les isoflavones ont prolongé de façon significative le temps nécessaire à l'oxydation des LDL, un signe d'augmentation de l'activité antioxydante⁴.

Les isoflavones possèdent de nombreuses propriétés qui rendent possibles leur rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Ils contribuent notamment au maintien d'une réactivité vasculaire normale, inhibent la prolifération des cellules

endothéliales, l'agrégation plaquettaire et l'angiogénèse.

La formation d'un thrombus artériel trouve généralement son origine dans une lésion des cellules endothéliales tapissant les parois des vaisseaux sanguins. La formation de thrombine est le premier événement qui se produit après la lésion. Cela conduit à une cascade d'événements incluant l'activation des plaquettes et a pour résultat la formation du thrombus. On a montré que la génistéine inhibe la formation de thrombine et l'activation des plaquettes⁵. L'initialisation de la formation de la plaque d'athérome implique, outre l'accumulation de lipides, l'infiltration de monocytes et de lymphocytes-T dans la paroi artérielle qui contribue à son épaissement et à l'occlusion du vaisseau. Les monocytes et les lymphocytes peuvent adhérer à la surface des cellules endothéliales grâce à l'expression de certaines molécules d'adhésion. L'infiltration et la prolifération semblent être contrôlées par des facteurs de croissance.

L'augmentation des niveaux d'isoflavones et, en particulier, de ceux de génistéine, semble altérer l'activité de ces facteurs de croissance et inhibe l'adhésion et la prolifération cellulaires, nécessaires à la formation de la lésion dans l'intima du vaisseau sanguin.

Des études animales sur des guenons ont confirmé les effets cardioprotecteurs du soja. Un régime à base de protéines de soja a été comparé à un régime de caséine et a montré des améliorations significatives dans le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et une diminution de la peroxydation lipidique dans les artères⁶. De plus, les études animales indiquent que le contenu en isoflavones du soja est un facteur important. Des singes ont été alimentés avec un isolat du soja riche en isoflavones qui a été comparé, dans un essai croisé, à un isolat dont les isoflavones avaient été enlevés. Dans le groupe d'animaux prenant une alimentation riche en isoflavones, les ratios LDL/VLDL et cholestérol total/HDL ont été abaissés de façon significative⁷.



avaient diminué de 45 % contre 30 % dans le groupe placebo¹⁰.

Une amélioration des bouffées de chaleur et de différents autres symptômes liés à la ménopause, comme la sécheresse vaginale, a également été observée dans d'autres études utilisant du soja ou des isoflavones de soja.

80 femmes avec des symptômes de la ménopause durant depuis au moins un an et ne prenant pas de traitement hormonal substitutif ont été incluses dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo. Les femmes, âgées de 45 à 55 ans, ont reçu pendant quatre mois 100 mg d'isoflavones de soja contenant 23,3 mg

de génistéine, 6,2 mg de daidzéine et 3,8 mg de glyciteine trois fois par jour. L'évaluation a inclus 11 symptômes dont les bouffées de chaleur, la nervosité, la dépression, les maux de tête ou les vertiges. Par rapport à celles sous placebo, au bout de quatre mois de traitement, les femmes supplémentées en isoflavones de soja avaient des symptômes significativement plus faibles¹¹.

Cependant quelques études ne constatent pas de bénéfice. Il faut souligner que des résultats positifs sont principalement obtenus chez des femmes ayant des symptômes climériques importants (5 à 7 bouffées de chaleur quotidiennes au moment de l'inclusion dans l'étude).

Isoflavones et troubles de la ménopause (bouffées de chaleur)

Les femmes asiatiques ont moins de bouffées de chaleur que les femmes occidentales et moins de symptômes déplorables au moment de la ménopause. Une étude épidémiologique a, en effet, mis en évidence que près de 80 % des femmes européennes sont sujettes aux bouffées de chaleur contre seulement 15 % des Singapouriennes⁸. Une autre étude met en évidence

l'existence d'une corrélation négative entre la sévérité des bouffées de chaleur et la consommation de soja fermenté⁹.

Plusieurs études ont démontré une action bénéfique des phytoestrogènes sur les bouffées de chaleur avec une efficacité intermédiaire entre celle des œstrogènes et celle d'un placebo.

Un essai clinique en double aveugle contrôlé contre placebo impliquant 104 femmes âgées de 45 à 62 ans a montré que des protéines de soja riches en isoflavones apportaient une diminution significative des bouffées de chaleur par rapport à un placebo (protéines de lait). Après douze semaines de traitement, les bouffées de chaleur

Isoflavones et ostéoporose

Les œstrogènes exercent un puissant effet protecteur sur l'os. Les isoflavones de soja ont une faible activité œstrogénique qui pourrait être bénéfique en s'opposant aux causes sous-jacentes de l'ostéoporose. L'incidence des fractures liées à l'ostéoporose est particulièrement faible en Asie où la consommation de soja est très importante.

Chez l'animal, les effets bénéfiques du soja sur l'os sont démontrés. L'administration de protéines de soja, riches en isoflavones, prévient chez des rates la perte osseuse provoquée par une ovariectomie. La densité osseuse de la colonne vertébrale et du fémur est

augmentée. Mais dans cette étude, le soja ne modifie pas les marqueurs osseux¹². D'autres travaux seront donc nécessaires pour déterminer le mécanisme d'action des isoflavones dans ce cas.

Bien que les résultats d'études ne soient pas totalement homogènes, des données suggèrent que la génistéine et d'autres isoflavones de soja puissent aider à prévenir l'ostéoporose.

Ainsi, dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, 90 femmes âgées de 47 à 57 ans ont reçu pendant un an de la génistéine, un traitement hormonal substitutif (THS) ou un placebo. Les

résultats ont montré que la génistéine augmentait la densité osseuse approximativement de la même façon que le THS¹³.

Un autre essai clinique en double aveugle, contrôlé contre placebo, a porté sur 203 Chinoises ménopausées âgées de 48 à 62 ans. Elles ont été réparties en trois groupes de façon aléatoire et ont reçu quotidiennement un placebo, une dose moyenne d'isoflavones de soja (0,5 g d'extrait de soja et 40 mg d'isoflavones) ou une forte dose d'isoflavones (1 g d'extrait de soja et 80 mg d'isoflavones). Toutes ont reçu en plus 500 mg de calcium et 123 UI de vitamine D3.

Références

- 1 Anderson J.W. et al. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Eng J Med.* 1995; 333: 276-281.
- 2 Baum J.A. et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 545-551.
- 3 Potter S.M. Soy protein and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 260-264.
- 4 Tikkanen M.J. et al. Effect of soybean phytoestrogen intake on low-density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Nat Acad Sci* 1998; 95: 3106-10.
- 5 Wilcox J.N. et al. Thrombotic mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy protein. *J Nutr.* 1995; 125: 631S638S.

- 6 Wagner J.D. et al. Soy protein and estrogens replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkey. *Metabolism* 1997; 46: 698-705.
- 7 Anthony M.S. et al. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nut* 1996; 126: 43-50.
- 8 Knight D.C. et al. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 897-904.
- 9 Nagata C. et al. Hot flushes and other menopausal symptoms in relation with soy product intake in Japanese women. *Climateric* 1999; 2: 6-12.
- 10 Albertazzi P. et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstetric & Gynecology*, 1998; 91: 6-11.

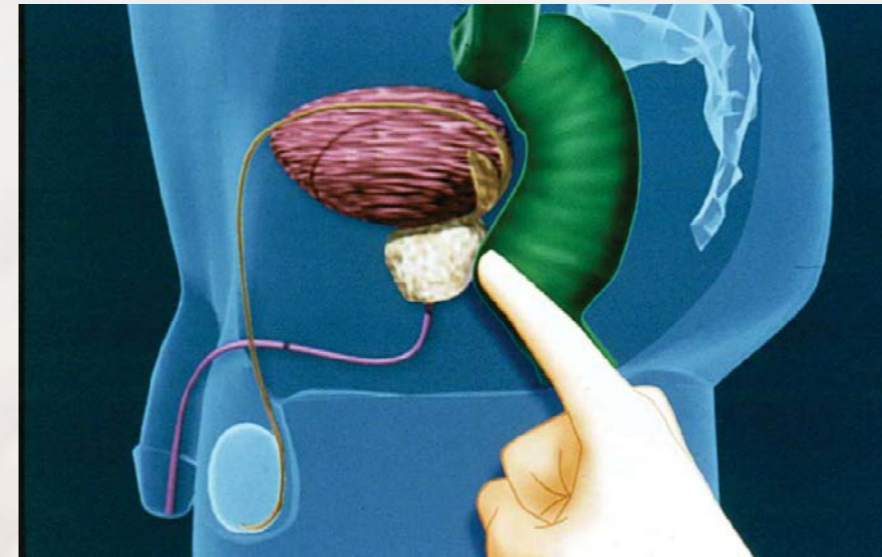


Au début de l'étude et après un mois de traitement, les chercheurs ont mesuré la densité et le contenu minéral osseux sur l'ensemble du corps, la colonne vertébrale et le col du fémur. Par rapport aux femmes sous placebo et à celles prenant une dose moyenne d'isoflavones, chez les femmes ayant reçu les plus fortes doses de supplémentation, une amélioration légère mais significative du contenu minéral osseux a été observée¹⁴.

Trente-trois femmes en bonne santé péri-ménopausées ont reçu de façon aléatoire des isoflavones ou un placebo. L'un des groupes a reçu chaque jour pendant quatre semaines des capsules d'un extrait d'isoflavones (61,8 mg) et l'autre groupe un placebo. L'excrétion

urinaire des isoflavones a été mesurée au début de l'étude, après deux semaines et après quatre semaines. Elle a augmenté, principalement celle de la daidzéine, au bout des semaines deux et quatre dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. L'excrétion des marqueurs de la résorption osseuse était, elle, réduite de façon significative, de même que le cholestérol total sérique et le LDL cholestérol¹⁵.

Alors que l'effet protecteur des œstrogènes semble s'exercer par la diminution du renouvellement osseux, celui de la génistéine semble s'appuyer sur une stimulation de la formation osseuse plutôt que sur une diminution de la résorption.



études épidémiologiques démontrent une relation inverse entre la consommation de soja et l'incidence de cancer du sein. Les Américaines ont un taux de cancer du sein deux à trois fois plus élevé que des Asiatiques suivant leur alimentation traditionnelle.

Une étude contrôlée, publiée en 1997 dans *The Lancet*, a examiné les effets des phytoœstrogènes sur le risque de cancer du sein. Cent quatre femmes avec un cancer du sein débutant diagnostiqué ont été comparées à un nombre équivalent de témoins. Avant le traitement, un questionnaire ainsi que des tests urinaires et sanguins ont été réalisés. Une augmentation de l'excrétion urinaire d'isoflavones était associée à une réduction du risque de développer un cancer du sein¹⁶.

L'action des phytoœstrogènes sur les cellules mammaires cancéreuses a été étudiée *in vitro* : à faibles doses, il existe un effet prolifératif, tandis qu'à fortes doses l'effet est antiprolifératif.

Des expériences *in vitro* sur des cellules du sein cancéreuses confirment que la génistéine est un puissant inhibiteur de la croissance cellulaire, qu'elles possèdent ou non des récepteurs aux œstrogènes. Une autre équipe de chercheurs a constaté que la génistéine produisait un effet dose-dépendant sur des cultures

de cellules cancéreuses. À faible concentration, elle stimule la croissance cellulaire alors qu'elle la freine à dose élevée¹⁷.

Le rôle protecteur de la génistéine a été démontré chez des femmes japonaises, exposées depuis l'enfance à de fortes doses. Cependant, il est difficile d'extrapoler aux femmes occidentales traitées par des phytoœstrogènes à la ménopause.

- Cancer de la prostate

Des données épidémiologiques soulignent les effets bénéfiques de constituants du soja dans la prévention du cancer de la prostate. Les Japonais qui ont une alimentation pauvre en graisse et riche en soja ont un faible niveau de mortalité par cancer de la prostate. Dans le plasma des Japonais, les concentrations d'isoflavones sont 7 à 110 fois supérieures à celles des Finlandais, la génistéine étant présente dans les concentrations les plus élevées¹⁸.

Des études animales ont constaté que des animaux nourris avec un isolat de soja riche en isoflavones, daidzéine et génistéine, avaient une incidence réduite de cancer de la prostate par rapport à ceux ayant reçu une alimentation pauvre en isoflavones. Après une exposition à un produit chimique cancérigène, les animaux mettaient également plus longtemps avant de contracter la maladie (la durée était augmentée de 27 %)¹⁹. ■

Les isoflavones et les cancers

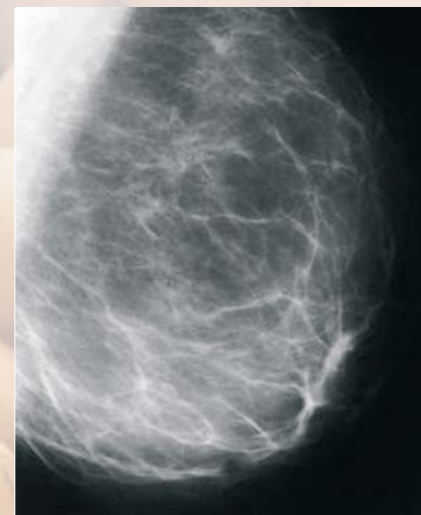
14

L'incidence des cancers (sein, endomètre, prostate) varie de 5 à 20 selon les pays considérés. La plus faible est observée en Asie où les légumes et le soja occupent une grande place dans l'alimentation. Les premières données indiquant qu'une alimentation riche en produits à base de soja pourrait apporter une protection contre le cancer proviennent, en effet, d'études épidémiologiques sur des populations de culture asiatique consommant des quantités importantes de soja. Elles démontrent un plus faible niveau de l'incidence de différents types de cancer.

Une revue de 26 études animales indique que 65 % d'entre elles montrent un effet protecteur du soja ou des isoflavones de soja par rapport au cancer. Des recherches sur l'homme suggèrent également un effet protecteur du soja mais les données, bien que porteuses d'espoir, sont encore insuffisantes.

- Cancer du sein

Les études épidémiologiques, des études animales et des essais cliniques semblent indiquer que le soja et les isoflavones de soja protègent du cancer du sein. Des



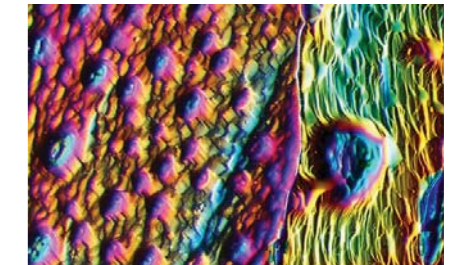
Références

- 11 Han K.K. et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*, 2002; 99: 389-394.
- 12 Arjmandi B.H. et al. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996; 126: 161-167.
- 13 Morabito N. et al. Effects of genistein and hormone replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled study. *J bone Mineral Res.* 2002; 17: 1904-1912.
- 14 Soy isoflavones help protect bones in older women. *Journal of Clinical Endocrin & Metabolism*, 2003, Vol 88, N°10; 4740-4747.

- 15 Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal and serum lipids in postmenopausal Japanese women : a four-week study, *Jour Amer col nutri*, Vol 21, N°2 April 2002
- 16 Ingram D. et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet*; 350: 990-994.
- 17 Wang T.T. et al. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis* 1996; 17: 271-275.
- 18 Adlercreutz H. et al. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet*, 1993; 342: 1209-12010.
- 19 Pollard M. et al. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate related cancers in L-W rats. *Nutr Cancer* 1997; 28: 41-45.

15

Lycopène et cancer de la prostate



Des chercheurs ont nourri des rats avec du lycopène, de la vitamine E, une combinaison des deux ou un placebo pendant quatre semaines. Ensuite, ils ont injecté des cellules de cancer de prostate dans la prostate des animaux. Ces cellules cancéreuses se sont développées en tumeur pendant les deux semaines qui ont suivi. Ensuite les chercheurs ont utilisé une nouvelle technologie qui leur a permis de gérer l'expression des milliers de gènes dans la tumeur pour examiner les mécanismes moléculaires expliquant les effets du lycopène et de la vitamine E sur les cellules tumorales.

Leurs analyses ont révélé que ces deux nutriments affectaient directement l'expression des gènes dans les tumeurs : le lycopène interfère avec l'activation locale des androgènes en régulant à la baisse la 5-alpha-réductase, l'enzyme-clé de la transformation de la testostérone en sa forme plus active, la dihydrotestostérone (DHT). De plus, le lycopène diminue l'expression de deux cytokines prostatiques, l'IGF-1 et l'IL-6, toutes deux regardées comme des facteurs de risque de cancer de la prostate. La vitamine E réduit la signalisation androgène sans affecter le métabolisme des androgènes. Ces résultats montrent que la molécule de lycopène cible un mécanisme-clé conduisant le développement du cancer de la prostate.

(FASEB, 2004, April; doi: 10.1096/fj.03-1116fje)

Vitamines E et C et maladie d'Alzheimer

Un certain nombre de travaux a montré qu'une consommation élevée de vitamine E réduisait le risque de maladie d'Alzheimer. Un large essai clinique publié plusieurs années auparavant a rapporté que des doses très élevées de vitamine E ralentissaient la progression du dernier stade de la maladie d'Alzheimer. La logique de l'utilisation de la vitamine E et d'autres antioxydants est qu'ils pourraient réduire les lésions radicalaires du cerveau.

Des chercheurs ont examiné les relations existant entre une supplémentation en vitamines et le risque de maladie d'Alzheimer chez 4 740 résidents âgés de Cache County dans le centre nord de l'Utah. Ils ont classé les sujets comme utilisateurs de vitamine E lorsqu'ils en prenaient plus de 400 UI par jour et comme utilisateurs de vitamine C lorsqu'ils en prenaient au moins 500 mg par

jour. Plus de 97 % d'entre eux prenaient des suppléments nutritionnels depuis au moins deux ans. Ceux qui utilisaient des multivitamines consommaient de plus petites quantités de vitamines C et E, ceux qui avaient choisi les vitamines B prenaient des complexes de multivitamines B. Les sujets ont été évalués pour la maladie d'Alzheimer mi-1990 et à nouveau fin 1990.

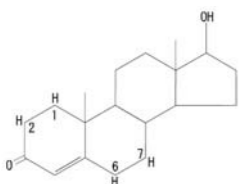
L'analyse des données de la mi-1990 a montré que les personnes prenant une combinaison de vitamines E et C avaient 78 % moins de risque que la maladie d'Alzheimer soit diagnostiquée chez eux. Au cours du suivi, à la fin des années 1990, les personnes prenant des vitamines E et C avaient 64 % moins de risque de développer une maladie d'Alzheimer. Les sujets prenant des suppléments de vitamine E associés à des multi-

vitamines contenant de la vitamine C voyaient leur risque de maladie d'Alzheimer légèrement diminuer. Aucun effet bénéfique n'a été observé chez les personnes prenant seulement de la vitamine E ou de la vitamine C ou des multivitamines (avec de faibles doses de vitamines E et C) ou des suppléments de vitamines B.

Cette étude renforce les résultats déjà obtenus par de nombreuses recherches suggérant que des doses modérément élevées de suppléments antioxydants, particulièrement des vitamines C et E, pouvaient réduire le risque de maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont conclu en écrivant : « Des suppléments antioxydants méritent d'autres études comme agents de prévention primaire de la maladie d'Alzheimer. »

(Archives of Neurology, 2004 ; 61 : 82-88)

Testostérone et hypogonadisme



Une étude, la première à examiner la sécurité et l'efficacité d'un gel de testostérone pendant 42 mois, a été conduite dans différents centres de recherche aux États-Unis sous la direction d'une équipe de l'Institut de recherche et de formation du centre médical d'Harbor-UCLA.

Les chercheurs ont suivi 163 hommes atteints d'hypogonadisme qui ont été traités pendant 42 mois avec un gel de testostérone. 70 % des sujets ont reçu le gel pendant au moins 30 mois. Les patients étaient traités avec un gel à 1 % de testostérone à 5, 7,5 ou 10 g par jour. Les doses ont été ajustées selon les symptômes cliniques des patients et leurs niveaux sériques de testostérone.

Avec ce traitement continu avec le gel de testostérone, les sujets ont constaté rapidement et de façon prolongée des améliorations de la fonction sexuelle et de l'humeur. Des diminutions de la masse grasse et des augmentations de la masse maigre ont accompagné le traitement. De plus, une amélioration graduelle de la densité minérale osseuse a été constatée dans la colonne vertébrale et le col du fémur. L'un des chercheurs a commenté ainsi ces résultats : « Cette étude est la première à montrer des effets bénéfiques à long terme avec un gel de testostérone ainsi que son innocuité. »

Les chercheurs recommandent de suivre les niveaux de PSA et de pratiquer un examen rectal digital avant d'initialiser le traitement et de manière périodique.

(Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004 May)

Lutéine et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Dans une nouvelle étude, 90 personnes atteintes d'une DMLA ont été assignées de façon aléatoire pour recevoir pendant douze mois un traitement quotidien avec 10 mg de lutéine, la même dose de lutéine associée à différents nutriments pouvant renforcer la santé de la rétine (comme des antioxydants, du zinc, de la myrtille, de la taurine, de la quercétine ou de la N-acétylcystéine) ou un placebo.

Le traitement par la lutéine, avec ou sans nutriments additionnels, a eu pour résultat une amélioration de la capacité à filtrer la lumière bleue toxique. De plus, dans les deux groupes recevant de la lutéine, une amélioration de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux contrastes a été observée. Pour certaines mesures, le traitement combiné était quelque peu plus efficace que la seule lutéine, pour d'autres, c'était la lutéine seule. Les effets bénéfiques de la lutéine ont été observés sur des sujets avec une DMLA débutante mais aussi chez d'autres avec une maladie plus avancée.

Les résultats de cette étude montrent qu'une supplémentation avec de la lutéine ou manger des épinards et d'autres aliments contenant de fortes quantités de lutéine pourrait préserver et, même, renforcer la vision de personnes atteintes de DMLA.

(Optometry, 2004 ; 74 : 1-4)



2ème Journée de la Société Française de Médecine et de Physiologie du Vieillessement :

« Gestion des mécanismes physiologiques liés à l'âge »

SAMEDI 19 JUIN 2004
Cité des Sciences et de l'Industrie
Paris - La Villette

> Des thèmes majeurs :

- Prévention du vieillissement : le rôle de l'alimentation
 - Les théories génétiques
 - Hormones et vieillissement
 - Diabète et vieillissement
 - Os et âge

Une table ronde sur la prise en charge du phénomène de vieillissement.

Plusieurs ateliers sur l'approche scientifique de la gestion d'un « capital santé ».

> Rejoignez-nous nombreux

Pour une journée riche en enseignements

Docteur **Christophe de JAEGER**
Président de la Société Française de Médecine et de Physiologie du Vieillessement (SFMPV)

Pour vous inscrire, il vous suffit de nous retourner le coupon ci dessous :

Bulletin d'inscription Tarif d'inscription : 100 Euros
L'inscription permet l'accès aux communications générales, aux ateliers ainsi qu'aux pauses café et déjeuner
Ci-joint mon règlement, libellé à l'ordre de Santor

À retourner à : SANTOR Inscriptions congrès - 2 bis avenue Desfeux - 92100 Boulogne Billancourt
Pour tout complément d'information contacter : Thierry Guedj - Tel : 01 58 17 17 17 - E-mail : tg@santor.net

✂

Nom : _____ Prénom : _____
Adresse : _____
Code postal : _____ Ville : _____
Téléphone : _____ E-Mail : _____

Exercice :
 Médecin généraliste
 Médecin spécialiste spécialité : _____

Hôpital : Clinique : Cabinet : Autre :



Le débat sur la DHEA*

Une revue critique des données expérimentales et cliniques

(Dernière partie)

Stephen Cherniske : Comme je l'explique dans mon livre, *Le Plan métabolique*, augmenter la masse musculaire et la densité osseuse tout en réduisant la masse grasse est l'une des clés les plus importantes pour vivre longtemps en bonne santé. En vieillissant, de nombreuses personnes perdent des muscles et gagnent de la graisse. Vous devez comprendre l'importance de l'effet que cela peut avoir sur la qualité de vie. À côté de l'aspect esthétique, qui affecte notre estime de nous-même et notre vision de la vie, l'accumulation de graisse et la perte musculaire entraînent une diminution progressive de la capacité

fonctionnelle et une altération très importante du métabolisme du sucre. Plus de 70 % des obèses deviendront diabétiques et le diabète est comme un accélérateur du vieillissement qui produit une dégénérescence rapide de l'organisme et du cerveau.

Naysayer : *Maintenant, vous allez me dire que la DHEA prévient le diabète ?*

Stephen Cherniske : Eh bien, elle prévient le diabète chez des animaux¹ et il existe des preuves indiscutables qu'elle peut réduire le risque de diabète chez l'homme. Nous savons tous que le vieillissement est associé à une diminution du rapport

muscle sur graisse et à une réduction de la sensibilité à l'insuline qui conduit souvent à un diabète de type II. Dans des essais cliniques sur l'homme, on a montré que la DHEA améliore la sensibilité à l'insuline et aide à restaurer la masse musculaire². On sait depuis longtemps que les diabétiques ont des niveaux abaissés de DHEA par rapport à des sujets témoins de même âge³. Plus important encore, de nouvelles recherches montrent que, même chez des sujets en bonne santé, de faibles niveaux de DHEA sont corrélés avec une glycémie élevée suggérant que des déficiences en DHEA contribuent directement à un état

diabétique⁴. Ici une citation provenant de l'une des nombreuses études sur DHEA et vieillissement.

« La supplémentation en DHEA par voie orale ne semble pas causer d'effets secondaires importants et peut prévenir, ou même inverser, certaines maladies liées au vieillissement⁵. »

Naysayer : *Si la DHEA est sûre et bénéfique, pourquoi y a-t-il au Congrès deux projets de loi qui essaient de l'interdire ? Un de ces projets de loi, le HR 207, a pour objectif de mettre les stéroïdes anabolisants hors de portée des athlètes adolescents. Vous ne tolérez pas l'usage de stupéfiants dans le sport, n'est-ce pas ?*

Stephen Cherniske : Bien sûr que non, mais il est absurde de placer la DHEA dans la même catégorie que les stéroïdes anabolisants utilisés par des athlètes et des body-builders. Ce sont les analogues synthétiques de la testostérone qui produisent une croissance musculaire anormale et ont de dangereux effets secondaires. Vous ne pouvez tout simplement pas créer de croissance musculaire anormale avec de la DHEA. Pour cette raison, il n'existe aucune preuve qu'un athlète, quel que soit son âge, ait utilisé de DHEA. L'USOC a commencé à tester l'utilisation de DHEA en 1996. Combien d'infractions ont-ils trouvés ? Aucune. Concernant les sports de haut niveau, un rapport paru dans le journal *Clinical Chemistry* indique :

« Chez les athlètes, des effets favorables sur les performances ne sont ni documentés ni démontrés. La DHEA est "coupable" en raison de sa position dans la biochimie de la production des hormones sexuelles⁶. »

Naysayer : *Bien. Certains médecins sont préoccupés par des interactions avec des médicaments de prescription.*

Stephen Cherniske : Seules deux interactions possibles ont été identifiées. Les femmes prenant du tamoxifène (un antiœstrogène) et les hommes traités pour un

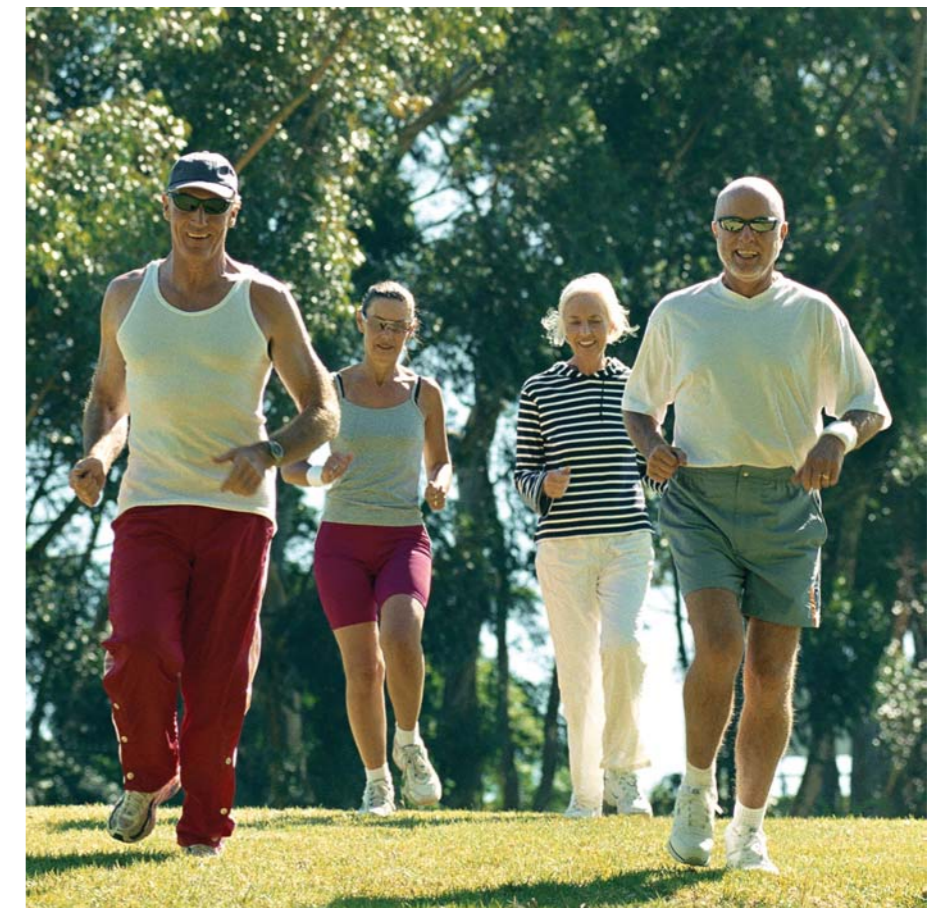
cancer de la prostate par un bloqueur de testostérone ne voudront pas prendre de DHEA. Ce sont des mises en garde bien connues et dont on a largement parlé dans les médias. D'un autre côté, des études montrent que de nombreux médicaments de prescription altèrent le métabolisme de la DHEA ou réduisent ses niveaux sanguins⁷. Malheureusement, personne ne semble concerné par ce problème.

Il faut garder en mémoire que les interactions néfastes entre les médicaments de prescription sont extrêmement courantes. Des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) très populaires, incluant l'ibuprofène, ont de multiples interactions néfastes susceptibles de mettre la vie en danger. Encore une fois, la question est de choisir en toute connaissance de cause. Vous ne pouvez pas prendre fait et cause pour un choix informé partout ailleurs et demander l'interdiction de la DHEA parce qu'elle pourrait un jour quelque part faire du mal à quelqu'un.

Je reviens au double standard utilisé pour évaluer la DHEA. Plus de 600 utilisateurs de Viagra sont morts depuis que ce médicament a été autorisé. Personne n'est encore mort d'avoir pris de la DHEA et pourtant des membres du Congrès veulent essayer de l'interdire.

Naysayer : *Mais, en fait, c'est un bon dossier. L'action et les effets secondaires du Viagra sont bien connus alors que les effets à long terme de la DHEA ne le sont pas.*

Stephen Cherniske : Vous êtes tombé dans le plus grand mythe de tout l'univers de la santé, qui est que les effets à long terme des médicaments de prescription sont connus. Rien ne peut être plus éloigné de la réalité. Une étude, publiée dans le journal de l'American Medical Association, rapporte que « 51 % des médicaments autorisés ont de très sérieux effets secondaires qui n'ont pas été détectés avant leur autorisation de mise sur le marché. » Si l'on prend le Viagra comme exemple, il existe des questions extrêmement troublantes concernant son



*Article traduit de l'anglais, issu du numéro de mars 2004 du magazine *LifeExtension*.



pas l'efficacité de la prednisone. En fait, elle semble renforcer l'efficacité du traitement par la prednisone en réduisant l'immunosuppression qui lui est associée. Pour cette raison, un nombre croissant de chercheurs et de cliniciens recommande la prise de DHEA en même temps que la prednisone. Des études sur des patients atteints de lupus, normalement traités avec de la prednisone, montrent qu'une supplémentation en DHEA peut réduire les symptômes de façon significative et de nombreux sujets sont capables de réduire, voire d'éliminer, la prednisone⁸.

utilisation sur le long terme. On a montré qu'il déclenche des migraines chez la grande majorité des migraineux. Cela n'a été connu qu'en 2003. De quelle façon ce médicament affecte la santé cardiovasculaire est un débat toujours en cours. Mais, que vous croyiez ou non que le Viagra provoque des infarctus, vous ne pouvez ignorer le grand nombre d'incidents néfastes rapportés associés à ce médicament. Le *Journal of the American College of Cardiology* a publié une analyse des 13 premiers mois de mise sur le marché du Viagra. Il a trouvé 1 473 réactions adverses majeures rapportées à la FDA, incluant 522 décès, 517 infarctus, 161 arythmies et 119 accidents cérébraux vasculaires. En réalité, bien sûr, ce n'est probablement que la partie émergée de l'iceberg, les réactions néfastes sérieuses au médicament n'étant rapportées à la FDA qu'à seulement 5 %.

Naysayer : Bien, mais que dire des gens sous stéroïdes comme la prednisone ?

Stephen Cherniske : La DHEA ne diminue

Et pendant que nous parlons de maladies chroniques inflammatoires, s'il vous plaît, souvenez-vous que la prise d'un traitement conventionnel avec des corticostéroïdes crée un effet anti-inflammatoire souhaité, souvent suivi d'effets secondaires néfastes incluant immuno-suppression, ostéoporose ainsi que la stimulation de cytokines pro-inflammatoires comprenant l'IL-6, le facteur nucléaire kappa B et le facteur de nécrose tumorale (TNF). De récentes recherches montrent que :

- 1 les niveaux d'IL-6 ont tendance à augmenter avec l'avancée en âge⁹ ;
- 2 la DHEA est un puissant inhibiteur des IL-6 chez l'animal et chez l'homme¹⁰ ;
- 3 dans chaque maladie chronique testée, incluant le lupus systémique érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, la polymyalgie artéritique et les maladies inflammatoires de l'intestin, les niveaux de DHEA et/ou de DHEAS des patients étaient plus bas que chez des témoins en bonne santé¹¹ ;

- 4 l'administration de DHEA par voie orale montre des promesses significatives dans le traitement des maladies chroniques inflammatoires¹².

Naysayer : Mais que se passe-t-il avec des gens subissant une opération chirurgicale ?

Stephen Cherniske : On a montré que le stress chirurgical diminue sérieusement les niveaux de DHEA, laissant le patient dans un état encore plus vulnérable¹³. L'utilisation post-chirurgicale de DHEA est l'un des usages les plus appropriés de cette molécule de signalisation réparatrice et régénératrice.

Naysayer : Qui d'autre pourrait être candidat pour la DHEA ? Ne me dites pas « 76 millions de baby boomers ». Je veux de la science solide.

Stephen Cherniske : Près de 19 millions d'Américains souffrant de dépression. C'est presque 10 % de la population adulte.

Naysayer : Les études montrent que des individus dépressifs ont des niveaux de DHEA beaucoup plus bas que des témoins en bonne santé.

Stephen Cherniske : Oui, c'est exact. De nombreuses études montrent que la DHEA a de profonds effets bénéfiques antidépresseurs. Ici, un exemple :

« Un rapport élevé cortisol/DHEA peut être un marqueur de l'état de maladie dépressive et pourrait contribuer aux déficits associés d'apprentissage et de mémoire. L'administration de DHEA pourrait réduire les déficits neurocognitifs dans les dépressions majeures. »

Nous savons maintenant que le cerveau fabrique de grandes quantités de DHEA. En fait, les concentrations de DHEA dans le cerveau sont beaucoup plus élevées que dans le plasma. Et tout comme les niveaux sanguins, les niveaux cérébraux de DHEA chutent de façon importante avec l'avancée en âge¹⁴. La DHEA est maintenant reconnue comme un neurostéroïde d'importance critique, jouant un rôle actif dans le fonctionnement des neurotransmetteurs, de la mémoire et de la cognition. Et bien que je ne sois pas en train de suggérer que la DHEA puisse traiter la maladie d'Alzheimer, il est certainement intéressant de noter que les niveaux de DHEA dans les cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer sont beaucoup plus bas que dans ceux de témoins en bonne santé du même âge¹⁵. Une étude rapportée dans le *Journal of Endocrinology Investigations* explore le mécanisme par lequel la DHEA pourrait bloquer les effets toxiques des hormones du stress et conclut que le vieillissement étant associé à une augmentation du stress, la DHEA pourrait bien avoir des effets bénéfiques sur le vieillissement normal du cerveau¹⁶. Un rapport dans le *World Journal of Biological Psychiatry* conclut que restaurer l'équilibre hormonal dans le cerveau par une supplémentation en DHEA pourrait réduire significativement le risque de nombreuses maladies psychiatriques¹⁷.

Plus important encore, la région du cerveau la plus vulnérable à la dégénération liée au vieillissement est l'hippocampe. Chez des personnes âgées en bonne santé, on a observé une corrélation directe



entre le volume de l'hippocampe et les niveaux de DHEA¹⁸. Des études sur animaux ont montré qu'une supplémentation en DHEA non seulement protégeait l'hippocampe des dommages du stress liés aux hormones mais, aussi, favorisait la réparation anabolique des tissus nerveux et, même, la formation de nouveaux neurones. Une étude récemment publiée dans le *European Journal of Neuroscience* conclut :

« Ces résultats montrent que la DHEA, un stéroïde qui joue un rôle très important dans l'environnement sanguin et cérébral de l'homme mais qui diminue beaucoup avec l'âge et pendant des troubles dépressifs sévères, régule la neurogenèse dans l'hippocampe et module l'effet inhibiteur de l'augmentation des stéroïdes sur la formation de nouveaux neurones et sur leur survie¹⁹. »

Dans d'autres domaines de la santé mentale, on a constaté que les niveaux de DHEA étaient directement corrélés à de meilleurs scores de symptômes dans un groupe de patients schizophrènes. Les auteurs notent :

« Des niveaux plus élevés de DHEA étaient associés de façon significative à des indices de symptômes plus faibles, à de meilleures performances sur certaines mesures de la mémoire et de plus faibles indices de symptômes parkinsoniens. » Un essai clinique de suivi, sur l'homme, contrôlé contre placebo, publié dans les Archives of General Psychiatry rapporte qu'une supplémentation en DHEA produit des effets bénéfiques significatifs chez des patients schizophrènes²⁰.

Étienne-Émile Baulieu, un des plus grands biochimistes du monde et le principal

Références

1- Acki K. et al. Prevention of diabetes, hepatic injury, and colon cancer with DHEA. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Jun; 85(2-5): 469-72.
 2- Villereal D.T. et al. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol Metab (Oxf)* 2000 Nov; 53(5): 561-8.
 Kawano H. et al. DHEA supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul; 88(7): 3190-5.
 3- Ando S. et al. Androgen plasma levels in male diabetics. *J Endocrinol Invest.* 1985; 7: 21-4. Barrett-Conner E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807-11.
 4- Thomas N. et al. Relationship between age, DHEAS and plasma glucose in healthy men. *Age aging.* 1999. Mar; 28(2):217-20.
 5- Steel N. DHEA and aging. *Age aging.* 1999. mar; 28(2): 89-91.
 6- Johnson R. Abnormal testosterone: epitestosterone ratios after DHEA supplementation. *Clin Chemistry.* 1999; 45: 163-4.

7- Salek F.S. et al. The influence of hormones and pharmaceutical agents on DHEA and DHEAS concentrations : a review of clinical studies. *J Clin Pharmacol* 2002 Mar; 42(3): 247-66.
 8- Petri M.A. et al. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul; 46(7): 1820-9.
 9- Zietz B. et al. Differential aged-related changes of hypothalamus-pituitary-adrenal axis hormones in healthy women and men: a role of interleukin-6. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109(2): 93-101.
 10- Straub R.H. et al. Serum DHEA and DHEAS are negatively correlated with serum interleukin-6(IL-6) and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man; possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Endocrinol Metab.* 1998 Jun; 83(6): 2012-7.
 11- Straub R.H. et al. DHEA in relation to other adrenal hormone during an acute inflammatory stressful disease state compared with chronic inflammatory disease: role of interleukin-6 and tumor necrosis factor. *Eur J Endocrinol* 2002 Mar; 146(3); 365-74.



En conclusion

Naysayer : Je dois dire que toutes les données que vous m'avez communiquées m'ont surpris, particulièrement celles concernant le rôle anticancéreux potentiel de la DHEA. Mais il y a un point fondamental que nous n'avons pas abordé, que l'on pourrait appeler le débat de la loi naturelle. Les niveaux de DHEA culminent à la fin de la troisième décennie de la vie et ensuite déclinent progressivement. Je pense qu'il y a probablement une bonne raison à cela et qu'en manipulant les niveaux de cette puissante hormone nous pourrions avoir des conséquences imprévues, peut-être beaucoup plus tard dans la vie. La plupart des médecins que je connais partagent cet avis et recommandent pour cette raison à leurs patients d'attendre que des études concluantes de longue durée aient été réalisées.

Stephen Cherniske : Ce que vous appelez la « loi naturelle » pourrait aussi s'appeler argument pour ne rien faire ou « ne touchez pas à mère nature », tous deux sont plus romantiques que scientifiques. Les médecins auxquels vous faites référence touchent à mère nature tous les jours. Mère nature crée des infections qui tuent des gens. Des médecins prescrivent des antibiotiques pour les garder en vie. Le cholestérol est purement naturel et ses niveaux sanguins augmentent avec l'âge

mais l'année dernière les médecins ont écrit plus de 80 millions de prescriptions pour abaisser le cholestérol. Le diabète est naturel mais il est traité par une hormone, l'insuline. Nous touchons constamment à mère nature pour prévenir la mort et maintenir la qualité de vie. Et à ce propos, une revue portant sur une année, réalisée par le Bureau américain de l'évaluation des technologies, a trouvé que la sécurité et l'efficacité de seulement 20 à 30 % de toutes les procédures utilisées en pratique médicale avaient été démontrées par des essais cliniques contrôlés²².

En d'autres termes, les professionnels de santé sont très à l'aise avec ce que l'on appelle le ratio risque/satisfaction ou effets bénéfiques versus possibles effets secondaires. C'est facile, lorsque vous traitez une infection mettant la vie en jeu, une maladie mortelle ou une tumeur enlevée chirurgicalement. Dans ces situations, toucher à mère nature n'est pas une préoccupation.

Je veux simplement suggérer que, le vieillissement contribuant directement à pratiquement tous les états pathologiques, il semble sensé de traiter le vieillissement avant l'émergence des signes et des symptômes. Des études montrent que le signal hormonal (ACTH) produit par une robuste réponse de la DHEA chez des personnes jeunes est significativement émoussé chez des hommes et des femmes âgées²³. Restaurer les niveaux de DHEA n'a pas un effet magique mais devrait faire

partie intégrante de tout effort anti-âge sensé. Les naysayers nous disent d'attendre d'avoir davantage d'informations alors qu'ils ignorent la montagne de données cliniques et scientifiques dont nous disposons déjà. Pour résumer :

- 1 La DHEA est l'hormone circulante la plus abondante dans le corps humain et elle influe sur plus de 150 fonctions anaboliques (réparation) connues à travers l'organisme et le cerveau.
- 2 À partir d'environ 28 ans, les niveaux de DHEA commencent à décliner et cette perte de conducteur anabolique s'accélère avec l'avancée en âge, de telle sorte que vers 70 ans la plupart des gens ne produisent plus que 10 à 15 % de la DHEA qu'ils fabriquaient pendant leurs vingt ans.
- 3 Des niveaux élevés de DHEA sont fortement associés à la longévité.
- 4 De faibles niveaux de DHEA sont associés à la dépression, à la démence, à l'obésité, au diabète, à l'asthme, à des maladies auto-immunes, à l'ostéoporose et à une augmentation des risques de cancer et de maladie cardiovasculaire.
- 5 De faibles niveaux de DHEA sont également associés à une augmentation de la mortalité dans un certain nombre d'états pathologiques. Une étude a montré qu'une DHEA basse est associée à une augmentation du risque de mort quelle qu'en soit la cause²⁴.
- 6 Notre production de DHEA peut être

déterminée de façon fiable en mesurant la DHEAS dans le sérum ou des métabolites de DHEA dans un échantillon d'urine (l'index anabolique/catabolique ou ACI). Ce test s'est vu accorder un brevet, l'article de méthodologie a été publié dans le *Journal of Chromatography* et l'étude de corrélation avec l'âge a été publiée dans *l'International Journal Spectroscopy*. Le test ACI fournit une vision photographique du conducteur anabolique et est un biomarqueur pertinent du vieillissement²⁵.

7 Par opposition à ce qui est « normal » dans la population vieillissante, les endocrinologues les plus importants pensent qu'une restauration optimale de l'énergie anabolique (véritable anti-vieillesse) sera obtenue en maintenant la DHEA aux niveaux de ceux d'une personne en bonne santé de 30 ans²⁶.

8 À partir d'une dose orale, la DHEA est facilement absorbée.

9 La plupart des études sur l'homme ont utilisé une dose de 50 mg/jour (la plus élevée de l'éventail des doses physiologiques) bien que des effets cliniquement bénéfiques puissent être obtenus avec une dose aussi faible que 10 mg par jour.

10 Il n'y a aucune preuve – clinique ou expérimentale – associant une supplémentation en DHEA à dose physiologique à un quelconque effet fâcheux en dehors de la production bien connue, chez un

petit pourcentage de femmes, d'une peau huileuse et d'acné.

Mon commentaire final se rapporte à votre idée selon laquelle le déclin des niveaux de DHEA constitue une partie naturelle et nécessaire du processus de vieillissement. C'est de la pure spéculation. Encore plus indiscutable est le fait que la recherche montre que le déclin progressif des niveaux de DHEA résulte d'une athérosclérose progressive qui réduit la fourniture d'oxygène et de glucose à la région surrénale (la zone réticulée) où la DHEA est synthétisée²⁷. Vous comprenez certainement les conséquences d'une diminution de l'apport sanguin au cœur et au cerveau (infarctus et accidents vasculaires cérébraux). Les vaisseaux sanguins conduisant à ces organes sont beaucoup plus larges (et moins convolutés) que ceux conduisant aux surrénales, il est difficile de voir de quelle façon le raidissement et le blocage des artères peut affecter la production de la DHEA. Ainsi, loin d'être une partie « naturelle » du processus de vieillissement, le déclin de la synthèse de la DHEA semble un aspect méconnu de la pathologie cardiovasculaire. ■



chercheur travaillant sur la DHEA, note dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* :

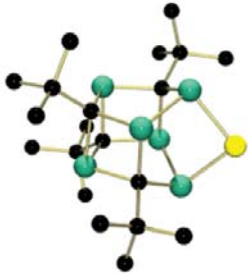
« La logique plaide en faveur d'une administration orale de DHEA à une dose apportant ce que l'on appelle des niveaux sanguins de DHEA de « jeunesse » et des concentrations de T/DHT et E2 pas supérieures à celles de personnes normales âgées de 30 à 40 ans. Les calculs basés sur les rythmes de production, l'interconversion entre DHEA et DHEAS ainsi que sur des études métaboliques suggèrent que des doses de supplémentation de 25 à 50 mg une fois par jour sont capables de répondre à ces deux impératifs²¹. »

Références :

12- Straub R.H. et al. Replacement therapy with DHEA plus corticosteroids in patients with chronic inflammatory disease – substitutes of adrenal and sex hormones. *Z Rheumatol* 2002 April; 29(4): 748-56.
 13- Osorio A. et al. DHEAS and growth axis hormones in patients after surgery. *World J Surg.* 2002 Sept; 26(9): 1079-82. Epub 2002 Aug 16.
 14- Giordano R. et al. Elderly subjects show severe impairment of DHEAS and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to stimulatory effect of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Aug; 55(2): 259-65.
 15- Weill-Engerer S. et al. Neurosteroid quantification in human brain regions; comparison between Alzheimer's and non-demented patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Nov; 87(11): 5138-43.
 16- Valenti G. Andropause: an imbalance between DHEA and cortisol secretion. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(10 Suppl): 25-35.
 17- Wolkowitz O.M. et al. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Biological Psychiatry.* 1995 Dec 29; 774: 337-9
 18- Magni F. et al. Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging and senile dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000 Mar-Apr; 11(2): 90-9.
 19- Karishma K.K. et al. DHEA stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *Eur J Neurosci.* 2002 Aug; 16(3): 445-53.
 20- Strous R.D. et al. DHEA augmentation in the management of negative, depressive and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Feb; 60(2): 133-41.
 21- Baulieu E.E. DHEA, a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep; 81(9): 3147-51.

22- Office of Tehnology Assessment, US Congress. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington DC: Office of Technology Assesment, US Congress; 1978.
 23- Giordano R. et al. Elderly subjects show severe impairment of DHEAS and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Aug; 55(2): 259-65.
 24- Barret-Connor E. et al. A prospective study of DHEAS, mortality and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996 Dec 11; 315: 1519-24.
 25- Jia Q. et al. Measurement and quantification of 17 ketosteroid-sulfates as a biomarker of biological age. US Patent 6,326,209 B1, Dec 4 2001.
 Jia Q. et al. Quantification of urine 17-ketosteroid sulfates and glucuronides by high performance liquid chromatography-ion trap mass spectroscopy. *Journal of Chromatography B, Biomed Sci Appl.* 2001 Jan 5; 705(1): 81-91.
 Jia Q. et al. Quantification of urine 17-ketpsteroid sulfates and their age correlation. *Spectroscopy.* 2002; 16: 171-81.
 26- Baulieu E.E. et al. DHEA, DHEAS and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Sep; 85(9): 3208-17.
 27- Roberts E. The importance of DHEAS in the blood of primates ; a longer and healthier life ? *Biochem Pharmacol.* 1999 Feb. 15;57(4): 329-46

Sélénium et risque de cancer de la prostate



Des niveaux élevés de sélénium plasmatique sont associés à une diminution du risque de cancer avancé de la prostate, selon une étude récente. Cela pourrait suggérer que des niveaux élevés de sélénium puissent ralentir la progression de la maladie.

Cet essai fait partie des études prospectives épidémiologiques qui ont regardé le lien existant entre les niveaux de sélénium et le cancer de la prostate. « Notre étude est la plus vaste en terme de taille d'échantillon et de durée de suivi », a précisé le Dr Haojie Li, de l'école médicale de Boston. « Nous avons inclus des patients diagnostiqués en période pré ou post PSA. »

Les chercheurs ont analysé les données provenant d'hommes enrôlés dans la Physicians' Health Study. Les niveaux de sélénium de base obtenus en 1982 (586 hommes avec un cancer de la prostate diagnostiqué au cours de 13 années de suivi) ont été comparés avec ceux de 577 sujets témoins.

Les hommes dans le quintile le plus élevé des niveaux de sélénium avaient 48 % moins de risque de développer un cancer avancé de la prostate que ceux dans le quintile le plus bas.

(J Natl Cancer Inst 2004 ; 96 : 696-703)

Vitamine C, maladies cardiovasculaires et diabète

Pour la première fois, la recherche montre que la vitamine C semble diminuer les niveaux de la protéine C-réactive, un marqueur de l'inflammation et probablement un meilleur annonciateur des maladies cardiovasculaires que les niveaux de cholestérol. Ces résultats pourraient fournir un outil pour combattre les maladies cardiovasculaires et le diabète.

Les chercheurs de l'université de Californie disent que les participants qui ont pris quotidiennement environ 500 mg de suppléments de vitamine C ont vu leurs niveaux plasmatiques de protéine C-réactive chuter de 24 % au bout de deux mois de traitement.

Dans cette étude en double aveugle, les chercheurs ont testé 160 personnes en bonne santé, de Berkeley et d'Oakland en Californie, qui fumaient ou étaient exposées au tabagisme passif. Les sujets ayant, au début de l'étude, des niveaux de protéine C-réactive élevés, probablement à cause d'une maladie existante, en furent exclus. Les

participants ont été assignés de façon aléatoire à recevoir un supplément nutritionnel contenant environ 500 mg de vitamine C ou un mélange antioxydant constitué de vitamines C et E et d'acide alpha-lipoïque ou un placebo.

Les niveaux plasmatiques de protéine C-réactive ont été mesurés à partir d'échantillons sanguins prélevés avant et après le traitement. Chez les participants prenant la vitamine C, ces niveaux ont baissé de façon significative de 24 % par rapport à ceux sous placebo, tandis qu'ils ne sont descendus que de 4,7 % chez ceux qui ont pris le mélange antioxydant et ce changement n'était pas statistiquement significatif.

Les chercheurs ont souligné que, dans d'autres études, de plus fortes doses de vitamine C produisaient des niveaux plus bas de protéine C-réactive chez des diabétiques de type 2 et des individus en bonne santé.

(Journal of the American College of Nutrition Vol 23, n° 2, 141-147)

CoQ10 et migraine

Des chercheurs ont émis l'hypothèse que la migraine pouvait provoquer une diminution des réserves d'énergie mitochondriale et que la CoQ10 servait de stimulant de l'énergie dans le cerveau. Pour la vérifier, ils ont conduit une étude en double aveugle contrôlée contre placebo sur 42 personnes souffrant d'environ 4,4 crises migraineuses par mois. Pendant la durée de l'étude, aucun autre traitement prophylactique n'a été autorisé.

Après un mois au cours duquel les sujets n'ont reçu qu'un placebo, ils ont été



répartis de façon aléatoire en deux groupes. L'un a reçu 100 mg de CoQ10 trois fois par jour, l'autre un placebo. Le nombre de crise de migraine est passé de 4,4 à 3,2 dans le groupe traité par la CoQ10, alors qu'il est resté inchangé dans le groupe sous placebo. De plus, chez les patients supplémentés, le nombre de jours avec des

maux de tête ou des nausées était plus faible. Les effets secondaires ont été minimes et plus faibles que ceux provoqués par d'autres traitements destinés à prévenir la migraine, comme les bêta bloquants.

Si ces résultats pouvaient être répliqués dans une étude clinique plus vaste, la CoQ10 pourrait apporter une alternative à ceux qui souffrent de migraines et n'aiment pas prendre des médicaments de prescription.

(AAN 56th Annual Meeting ; Abstract S43.0043. Presented April 28, 2004)