

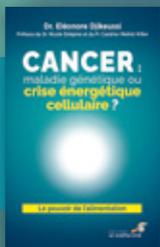


# NATURE SCIENCES SANTÉ

## SÉLÉNIUM & CANCER

SON RÔLE DUAL DANS  
L'HOMÉOSTASIE REDOX

> P. 14/21



PAR LE DOCTEUR  
ÉLÉONORE DJIKEUSI



## LA GEMMOTHÉRAPIE OU MÉDECINE DES BOURGEONS

> P. 09/13



## LE HOUBLON

DE L'USAGE TRADITIONNEL  
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/07

## PEA

(PALMITOYLÉTHANOLAMIDE)  
ET DOULEURS CHRONIQUES

> P. 24/30



VIT'ALL.+®

Compléments alimentaires

ALLER'VITAL®

Formule concentrée en actifs végétaux  
qui stimulent les défenses naturelles  
et aident à mieux résister aux allergies.



fabriqué en France

En vente en magasins de produits biologiques et naturels.

VIT'ALL.+®  
5, rue des noisetiers,  
72190 Sargé Les Le Mans  
Tél. +33(0)2.43.39.97.27

[www.vitalplus.com](http://www.vitalplus.com) - [info@vitalplus.com](mailto:info@vitalplus.com)

Formulateur  
Fabricant et distributeur  
Français depuis 1987.



"Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour" - [www.manger-bouger.fr](http://www.manger-bouger.fr)



L'information indépendante sur la micronutrition et les compléments alimentaires.

## ÉDITO



BRIGITTE KARLESKIND

Il y a quelques années, le Synadiet, le syndicat qui regroupe les fabricants français de compléments alimentaires avait publié : *Analyse stratégique et impact économique des compléments alimentaires dans le vieillissement*. Utilisant trois groupes de pathologies concernant les articulations, la vision et la cognition, cette publication mettait en avant l'impact médico-économique des compléments alimentaires.

C'est au tour du Council for responsible nutrition (conseil pour une nutrition responsable) ou CRN, une fondation éducative américaine, de publier sur la question. Le mois de février étant le mois du cœur, le CRN a choisi de mettre en avant des compléments alimentaires susceptibles de générer des économies par leurs effets sur la santé cardiovasculaire. Il souligne que des preuves solides soutiennent l'intérêt dans ce domaine de quatre groupes de nutriments : les acides gras oméga-3, le magnésium, la vitamine K2 et les fibres solubles.

Ces informations font partie d'un plus vaste rapport intitulé : *Supplements to savings*, publié l'année dernière. Il traite également des économies de santé possibles grâce à des nutriments ou groupes de nutriments concernant la DMLA, l'ostéoporose, le déclin cognitif, le syndrome de l'intestin irritable, ou les troubles du développement cognitif du jeune enfant.

B.K.

# #35 SOMMAIRE

LE HOUBLON,  
DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/07

LA GEMMOTHÉRAPIE  
OU MÉDECINE DES BOURGEONS

> P. 09/13

SÉLÉNIUM & CANCER  
SON RÔLE DUAL DANS L'HOMÉOSTASIE REDOX

> P. 14/21

PEA (PALMITOYLÉTHANOLAMIDE)  
ET DOULEURS CHRONIQUES

> P. 24/30



NATURESCIENCES SANTÉ

**Éditeur :**

Communication Karleskind

Actionnaires :

Brigitte Karleskind, majoritaire et gérante  
Lorraine Karleskind

SÀRL au capital de 20 000 € - RCS Troyes 340 118 199  
TVA CEE FR 66 340 118 199 00033

**Contact & courrier :**

44 rue de la Marne - 10380 BOULAGES

Tél. : +33 (0)6 10 25 10 14

Courriel : [accueil@nature-sciences-sante.eu](mailto:accueil@nature-sciences-sante.eu)

[www.nature-sciences-sante.eu](http://www.nature-sciences-sante.eu)

**Directrice de la publication et rédactrice en chef :**

Brigitte Karleskind

**Conception & réalisation :** Influence Graphik\*

**Publicité :** Nathalie Mari - NMVM Agency

Tél. : +33 (0)6 81 60 97 71

Courriel : [nathalie.naturesciencesante@gmail.com](mailto:nathalie.naturesciencesante@gmail.com)

**Périodicité :** bimestrielle

**Abonnement annuel (8 numéros) :**

- version papier : 39 €

- version électronique : 35 €

- versions papier + électronique : 57 €

- au numéro : 6,5 €

**Crédit photos :** © Shutterstock, Orelie Grimaldi

**Imprimé en France par Corlet :** Corlet

Z.I. Ouest - Rue Maximilien-Vox-Condé-sur-Noireau  
14110 Condé-en-Normandie



**Dépôt légal :** à parution  
ISSN 2966-6430



## LE HOUBLON, DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Bien connu et de longue date pour son usage dans le brassage de la bière, le houblon l'est beaucoup moins pour ses propriétés médicinales. Il est traditionnellement utilisé pour favoriser le sommeil et soulager les troubles de l'humeur. La recherche s'intéresse à ses principes actifs et à leurs potentiels effets sur la santé. Les études cliniques sont encore peu nombreuses.

L'origine du houblon (*Humulus lupulus*) est encore incertaine. Cependant, la présence en Chine de trois espèces du genre *Humulus* laisse supposer que les premières sont apparues en Asie et se sont ensuite répandues en Amérique du Nord et en Europe. En France, il est cultivé depuis la fin de l'époque mérovingienne au moment où la bière vient remplacer l'hydromel.

Seules les fleurs femelles du houblon sont utilisées dans la production de la bière, mais aussi pour leurs propriétés médicinales. Elles sont groupées en cônes ou strobiles. Les inflorescences mâles, généralement éliminées des cultures, sont en grappes rameuses à l'aisselle des feuilles.



### UN PEU D'HISTOIRE

Du pollen de houblon a été découvert dans des sites archéologiques, en Angleterre, datant de 3 000 ans av. J.-C. On sait également que le houblon est utilisé comme plante médicinale depuis l'époque de l'Égypte ancienne.

À l'époque romaine, il a pris de l'importance comme traitement des maladies du foie, des troubles digestifs et comme purificateur du sang. Lorsque les Romains occupent la Bretagne, ils commencent à regarder le houblon comme un mets délicat. Ils l'utilisent pour préparer des infusions et l'ajoutent à la fermentation des céréales en même temps que d'autres ingrédients utilisés à cette époque.

Le plus ancien rapport sur l'usage médicinal du houblon figure dans *Le Livre des simples* du médecin perse Yuhanna ibn Masawaih. Dans ce livre qui parviendra en Europe au XI<sup>e</sup> siècle, il décrit les propriétés anti-inflammatoires de cette plante vivace.

Plus tard, pour n'en citer que quelques-uns, Paracelse (1493-1541) utilise les cônes de houblon pour favoriser la digestion, Pierre-André Matthioli (médecin siennois, 1501-1577) pour ses effets diurétiques et pour stimuler la production de bile. En 1814, August Hecker décrit l'usage des fleurs de houblon. Il mentionne notamment ses propriétés calmantes. Toujours au XIX<sup>e</sup> siècle, plusieurs auteurs font état des propriétés des inflorescences femelles favorisant l'endormissement.



### DES CÔNES RICHES EN SUBSTANCES ACTIVES

La lupuline est une substance résineuse jaunâtre produite par les cônes du houblon et utilisée en brasserie pour donner à la bière son amertume. Elle a été isolée pour la première fois en 1813 par le pharmacien français Planche. Elle se décompose en acides alpha humulones et en acides bêta lupulones que l'on appelle aussi acides amers. Des huiles essentielles sont également présentes.

Les cônes contiennent aussi des polyphénols que l'on peut répartir en flavonols, flavon-3-oils, des acides féruliques et, en moindre quantité, des flavonoïdes prénylés ou prényl-flavonoïdes tels que le xanthohumol ou l'isoxanthohumol. Ces derniers possèdent des propriétés de phytoœstrogènes.

### UNE ACTION SÉDATIVE ET HYPNOTIQUE

Ces effets furent découverts de façon quelque peu anecdotique. On observa que les cueilleurs de cônes de houblon se fatiguaient facilement. Apparemment, cela résultait d'un transfert accidentel de résine de houblon de leurs mains à leur bouche. Et c'est ainsi que le houblon gagna la réputation d'être sédatif et anxiolytique. Il gagna également celle d'être un agent topique antibactérien.

Des oreillers remplis de cônes de houblon ont été utilisés en cas d'insomnie ou de nervosité. On pensait qu'il provoquait la somnolence grâce à son odeur puissante.

La commission E du ministère allemand de la Santé a approuvé l'utilisation du houblon dans le traitement des troubles du sommeil ainsi que dans ceux de l'humeur tels que l'anxiété ou l'agitation. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) considère comme traditionnel son usage dans la prise en charge des formes modérées de stress psychologique et pour favoriser le sommeil.

L'activité sédatrice des cônes du houblon repose essentiellement sur la présence des acides amers. Ils agiraient en augmentant l'activité du GABA (acide gamma-aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur impliqué notamment dans le contrôle du stress et de l'anxiété. Cette activité s'exercerait à travers la modulation de ses récepteurs cérébraux. Un effet sur les récepteurs de la mélatonine, l'hormone du sommeil, a également été observé *in vitro*<sup>(1)</sup>.

L'action sédatrice du houblon sur le système nerveux a été montrée sur des modèles animaux. Cependant, il existe relativement peu d'études cliniques ayant évalué ses effets sur le sommeil et l'anxiété. La plupart des essais conduits chez l'homme l'ont été avec des associations de valériane et de houblon.

Les effets de la prise quotidienne pendant quatre semaines de 400 mg d'un extrait sec de houblon ont été évalués chez des étudiants de l'université Harokopio d'Athènes,

(1) Abourashed E et al., *In vitro* binding experiments with valerian, hops and their fixed combination extract (Ze 94019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine* 2004; 11: 633-638.



Le 8-prénylnaringénine ou 8-PN est le plus étudié des flavonoïdes prénylés présents dans les cônes de houblon. Il a démontré *in vitro* être un des plus puissants phytoœstrogènes connus à ce jour. Ses applications dans le soulagement des symptômes qui accompagnent souvent la ménopause semblent prometteuses.

Il influe également sur différentes voies de signalisation cellulaire dépendantes ou non des récepteurs à œstrogènes. Le 8-PN serait également un inhibiteur de l'aromatase, une enzyme qui intervient dans la conversion de l'androstènedione et de la testostérone en œstrogènes.

Cependant, les données *in vivo* ne sont pas encore très nombreuses. Par ailleurs, dans la plupart des cas, des concentrations très élevées ont été nécessaires pour obtenir des effets physiologiques <sup>(2)</sup>. Ces concentrations ne peuvent pas être atteintes avec une alimentation normale. Cela signifie que des études doivent s'intéresser aux éventuels effets secondaires qu'une exposition de longue durée à des doses élevées de 8-PN pourrait entraîner.

Les autorités belges ont défini une limite supérieure pour les phytoœstrogènes dans les compléments alimentaires. Pour les extraits de houblon, ce seuil est fixé à 400 µg de 8-PN par jour.

en Grèce. Les jeunes gens faisaient état de symptômes, au moins légers, de dépression, d'anxiété et de stress. Ils étaient par ailleurs apparemment en bonne santé. Par rapport au placebo, l'extrait de houblon a fait baisser les scores d'anxiété, de stress et de dépression. En revanche, il n'a pas eu d'effet sur les concentrations de l'hormone du stress, le cortisol. Ces résultats suggèrent que le houblon pourrait avoir un effet bénéfique général de stimulation de l'humeur. D'autres études de plus longue durée sont là encore nécessaires pour explorer l'efficacité et l'innocuité à long terme de cet extrait. Elles devraient par ailleurs examiner également ses effets sur des sujets plus âgés présentant une dépression ou souffrant de stress et d'anxiété <sup>(3)</sup>.

### BÉNÉFIQUE EN CAS DE BOUFFÉES DE CHALEUR ?

On raconte que les femmes qui vivaient à proximité de champs de houblons voyaient leurs règles débiter deux jours après l'arrivée des cueilleurs de cônes. Par ailleurs, les fréquentes perturbations menstruelles observées chez celles qui cueillent les cônes de houblon au cours des premiers jours de la récolte suggèrent que celui-ci a probablement une activité hormonale.

Dans une première étude, des femmes ménopausées, présentant des symptômes légers à sévères, ont pris quotidiennement pendant douze semaines un extrait de houblon standardisé en 8-PN (100 ou 250 µg) ou un placebo. La dose de 100 µg a induit une diminution de l'indice de Kupperman (évaluant les symptômes de la ménopause) significativement plus importante qu'avec le placebo après six mois de prise, mais non après douze. L'effet n'était pas dose-dépendant et les 250 µg étaient moins efficaces <sup>(4)</sup>.

Dans un autre essai, la prise de 500 mg de houblon séché en comprimés, quotidiennement pendant douze semaines, a significativement diminué les symptômes et les bouffées de chaleur de femmes au début de leur ménopause. La différence d'efficacité entre le houblon et le placebo était très importante. Aucun effet secondaire n'a été enregistré <sup>(5)</sup>.

Ces études sont prometteuses, mais encore insuffisantes pour démontrer l'efficacité clinique des extraits de houblon dans la prise en charge des symptômes accompagnant la ménopause. Des études plus vastes sont nécessaires notamment pour déterminer les doses et formes les plus efficaces.

### UNE ACTION SUR L'ADIPOSITÉ ?

Des travaux sur animaux ont montré que la consommation des acides amers des cônes de houblon diminuait l'accu-

(2) Pohjanvirta R et al., The potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin: a friend or a foe? *Int J Mol Sci* 2022 march; 23(6): 3168.

(3) Kyrou I et al., Effects of a hops (*Humulus lupulus* L) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones (Athens)* 2017; 16(2): 171-180.

(4) Heyerick A et al., A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006 May 20; 54(2): 164-175.

(5) Aghamiri V et al., The effect of hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: a randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016 May; 23: 130-135.



mulation de graisse corporelle en stimulant la thermogénèse dans le tissu adipeux brun.

Un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo et en double aveugle suggère que la consommation quotidienne pendant douze semaines d'une boisson contenant 35 mg d'un extrait de cônes de houblon matures diminue l'accumulation de graisse, en particulier, la graisse viscérale de sujets en surpoids par ailleurs en bonne santé. L'extrait a également diminué la consommation énergétique, suggérant qu'un effet suppresseur d'appétit serait impliqué dans l'obtention de ces résultats. Cet effet pourrait être lié à l'amertume de l'extrait. Les participants avaient un IMC situé entre 25 et 30 <sup>(6)</sup>.

Les chercheurs ont ensuite réanalysé les données provenant de cet essai pour explorer le lien entre l'effet de l'extrait de houblon et une activité physique d'intensité légère telle que la marche. Ils en concluent qu'une augmentation de l'activité physique quotidienne renforçait l'effet de l'ingestion de l'extrait de houblon et induisait une perte plus importante de graisse viscérale. D'autres études devront venir confirmer ces résultats <sup>(7)</sup>.

### QUELS EFFETS SUR LE DÉCLIN COGNITIF ?

Des études récentes suggèrent que des approches nutritionnelles visant à stimuler le nerf vague pourraient améliorer le fonctionnement du cerveau et retarder l'apparition de maladies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Pendant douze semaines, des personnes âgées présentant un déclin cognitif subjectif ont pris quotidiennement 35 mg d'un extrait de cônes matures de houblon ou un placebo. Des tests neuropsychologiques montrent que, par rapport au placebo, l'extrait de cônes de houblon a amélioré l'attention et diminué le stress. Il a également renforcé la vitesse des processus mentaux ainsi que la concentration <sup>(8)</sup>.

### UN EFFET SUR LES DOULEURS DE L'ARTHROSE ?

Les acides amers des cônes de houblon ont une activité antioxydante démontrée. Les extraits de houblon exerceraient également un effet anti-inflammatoire à travers différents mécanismes. *In vitro* et sur des modèles animaux, ils inhibent la COX-2, une voie importante dans la gestion de la douleur causée par l'inflammation. Une étude pilote a évalué l'effet d'une supplémentation avec 1 ou 2 g par jour pendant quatorze jours d'extrait de houblon standardisé à 30 % d'acides alpha sur la douleur articulaire et le fonctionnement physique chez des personnes souffrant d'arthrose du genou. Les résultats indiquent une réduction significative de la douleur perçue après une marche sur une surface plane avec la dose de 1 g par jour. La dose de 2 g ne semble pas apporter de bénéfices supplémentaires. L'efficacité de l'extrait de houblon est également soutenue par l'usage limité de médicaments par rapport aux personnes sous placebo. D'autres études plus vastes et surtout de plus longue durée devront venir confirmer ces premiers résultats <sup>(9)</sup>.

(6) Morimoto-Kobayashi Y et al., Matured hop extract reduces body fat in healthy overweight humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Nutr J* March 9, 2016; 15: 25.

(7) Suzuki S et al., The relationship between the effect of matured hop extract and physical activity on reducing body fat re-analysis of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Nutrition Journal* 2018; 17: 98.

(8) Fukuda T et al., Supplementation with mature hop bitter acids improves cognitive performance and mood state in healthy adults with subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's disease* 2020. DOI 10.3233/JAD-20029.

(9) Jäger R et al., Effects of standardized hops (*Humulus lupulus* L.) extract on joint health: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multiple dose study. *Austin Journal of Nutrition & Metabolism* 2022 July 28; 9(2): id1124.



EQUI\_NUTRI  
LABORATOIRE



# GEMMOTHÉRAPIE

*Local, Bio, de Saison, Responsable, Éthique & Durable !*

- LES +  
EQUI-NUTRI**
- ✓ SANS AJOUT DE TEINTURES MÈRES, NI D'HUILES ESSENTIELLES
  - ✓ MÉTHODE TRADITIONNELLE DU DR. POL HENRY
  - ✓ GAMME COMPLÈTE COUVRANT UN LARGE SPECTRE DE PATHOLOGIES
  - ✓ MACÉRATION DYNAMISÉE
  - ✓ TRAÇABILITÉ COMPLÈTE
  - ✓ FACILITÉ D'EMPLOI
  - ✓ FLACON DE 30 ML
  - ✓ 25% TAUX D'ALCOOL
  - ✓ MACÉRATS GLYCÉRINÉS CONCENTRÉS BIO
  - ✓ CONCENTRATION ÉLEVÉE DE BOURGEONS (>12%)
  - ✓ BOURGEONS FRAIS CUEILLIS À LA MAIN, GARANTIS NI CRYOBROYÉS, NI RÉFRIGÉRÉS, NI DÉSHYDRATÉS

**DÉCOUVREZ NOTRE GAMME COMPLÈTE !**  
**53 UNITAIRES 34 COMPLEXES**



**100%**  
Origine  
française

une éthique humaine, écologique & environnementale  
**CHARTRE DE CUEILLEUR FRANÇAISE**  
Bourgeons issus de sites sauvages, cueillis et récoltés à la main

WWW.EQUI-NUTRI.BE





# LA GEMMOTHÉRAPIE OU MÉDECINE DES BOURGEONS

.....

La gemmothérapie, entre homéopathie et phytothérapie, utilise des tissus embryonnaires végétaux : bourgeons et jeunes pousses, sous la forme d'un extrait appelé macérat glycérine. Le concept de gemmothérapie, créé dans les années 1970, est encore relativement peu connu du grand public. Ce sont principalement des chercheurs italiens, français et roumains qui s'y intéressent et commencent peu à peu à confirmer ses propriétés. Les publications scientifiques sur ce sujet se multiplient rapidement depuis quelques années.



## UN PEU D'HISTOIRE

Dans l'Égypte antique, les bourgeons étaient perçus comme l'essence de la vie. Ils étaient utilisés pour réparer et améliorer les fonctions de l'organisme. En Inde, la médecine ayurvédique en utilise quelques-uns dont on retrouve la description dans le septième livre de l'Atharvaveda. À Rome, Claude Galien est le premier médecin à préparer un onguent de bourgeons de peupliers qui avait des propriétés cicatrisantes.

Au Moyen Âge, des bourgeons sont employés dans la préparation d'onguents. D'anciennes pharmacopées mentionnent ainsi ceux de peupliers blancs pour préparer un onguent aux vertus anti-inflammatoires utilisé notamment pour soulager les hémorroïdes, ou des bourgeons de sapin pour fabriquer des sirops à usage pectoral.

Au XII<sup>e</sup> siècle, l'abbesse Hildegarde de Bingen, considérée aujourd'hui comme la première naturopathe moderne, parle, dans ses écrits, des effets bénéfiques des bourgeons. Elle fait remarquer que toute la vertu est dans les premiers éléments du printemps, bien avant la venue des fruits... Elle préconisait l'utilisation de huit bourgeons que l'on retrouve dans différentes formules de ses préparations : les bourgeons de pommiers, de bouleaux, de cassis, de châtaigniers, de frêne, de peuplier, d'églantier et le tilleul.

C'est à cette même époque que Nicolas de Salerne, directeur de la célèbre école de médecine de Salerne, aurait mis au point l'onguent populéum dont le principal ingrédient est le bourgeon de peuplier noir (*Populus nigra*).



## LA NAISSANCE DE LA GEMMOTHÉRAPIE

Il faudra cependant attendre les années 1960 pour que l'usage médical des bourgeons intéresse médecins et chercheurs.

Dans les années 1950, le Dr Paul Niehans, médecin suisse, met en évidence les bienfaits de cellules fraîches embryonnaires d'origine animale utilisées pour redynamiser des cellules vieillissantes. Dix ans plus tard, Pol Henry, médecin homéopathe, se pose une question simple. Si les cellules souches animales ont le pouvoir de guérir, pourquoi ne serait-ce pas également le cas des cellules souches végétales ?

Le Dr Pol Henry part du postulat que le méristème, un élément indifférencié du bourgeon, contient toute « l'énergie informative nécessaire au développement des arbres et que ses cellules pourraient être assimilées aux cellules souches de notre organisme ».

Il commence alors à utiliser, sous forme de macérat glycéro-riné, des tissus embryonnaires végétaux tels que jeunes pousses, bourgeons ou radicules, des tissus toujours en croissance et étudie leurs effets thérapeutiques. Pendant plus de vingt ans, il effectue analyses biologiques, études expérimentales, tests cliniques pour démontrer les propriétés des bourgeons. Il pose ainsi les bases de ce qu'il appellera, dans les années 1970, la phytembryothérapie.

Un médecin homéopathe français, le Dr Max Tétou, rencontre Pol Henry et s'intéresse à ses travaux. Il va lui aussi effectuer des recherches sur les bourgeons. Il crée le terme *gemmaothérapie*, utilisé actuellement, qui provient du latin *gemmae* qui signifie à la fois bourgeon et pierre précieuse, et du grec *thepeia* qui signifie soin.

## POURQUOI S'INTÉRESSER AUX BOURGEONS ?

Un bourgeon renferme toutes les informations et les éléments pour permettre à la plante de se développer : patrimoine génétique, acides aminés, minéraux, oligo-éléments, facteurs de croissance, enzymes, flavonoïdes...

Le bourgeon contient également des hormones de croissance végétales. Les auxines, les gibbérellines et les cytokinines assurent la croissance et l'évolution du végétal. L'abscissine ou acide abscissique a une action de mise au repos de la plante et est surtout sécrétée avant le repos hivernal.

À la base du bourgeon, il y a ce que l'on appelle le méristème. Il est formé de cellules indifférenciées capables de régénérer tous les tissus du végétal. Le bourgeon est donc particulièrement riche en acides nucléiques, mais aussi en une très grande diversité de principes actifs.

## LE MÉRISTÈME

Chez les plantes, au cours de l'embryogenèse, donc de la fécondation à la germination, une structure constituée de deux populations de cellules souches indifférenciées se met en place : le méristème caulinaire et le méristème racinaire. Ces cellules peuvent être définies comme capables de produire à la fois des cellules identiques à elles-mêmes et des cellules destinées à se différencier. Ces ensembles organisés de cellules souches s'auto maintiennent et produisent en parallèle des organes et des tissus tout au long de la vie de la plante. Toutes les structures post-embryonnaires des végétaux dérivent de leurs activités. Les cellules des méristèmes ont, en effet, la capacité de se diviser par mitose un nombre indéfini de fois et de se différencier par la suite pour acquérir une structure et une fonction.

*In vitro*, une seule de ces cellules peut permettre de reconstituer un végétal entier. Cette méthode est ainsi utilisée notamment pour la multiplication de fruitiers ou encore le sauvetage d'espèces menacées.



Les travaux du Dr Pol Henry et du Dr Max Tétou tendent à démontrer la supériorité pharmacologique du bourgeon par rapport à une plante adulte. Ils ont utilisé la chromatographie sur couche mince et la chromatographie liquide haute performance pour étudier la composition des plantes à différents stades de maturation. Ils ont montré que dans de nombreux cas, la concentration en principes actifs serait supérieure à celle que l'on trouve dans d'autres parties de la plante.

## MACÉRATS GLYCÉRINÉS DILUÉS OU CONCENTRÉS

En gemmothérapie, on utilise des bourgeons frais, récoltés au printemps juste avant leur éclosion pour que les concentrations en composants soient au plus haut.

Deux types de macérats sont actuellement disponibles.

- Le macérat glyciné à 1DH (première décimale hahnemannienne). C'est la seule forme médicinale de gemmothérapie décrite dans le chapitre des préparations homéopathiques de la 11<sup>e</sup> édition de la pharmacopée française de 2012. C'est un médicament homéopathique.
- Le macérat mère, un macérat glyciné sous forme concentrée. C'est un complément alimentaire.

Les extraits de bourgeons en première dilution décimale hahnemannienne sont obtenus à partir de bourgeons frais, mis à macérer dans un mélange alcool-glycérine. Le macérat est ensuite dilué dix fois dans un mélange eau-alcool-glycérine.

Dans les années 1990, une forme de macérat concentré, non dilué, a été développée. Les bourgeons frais sont macérés à température ambiante dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine pendant vingt et un jours. Le mélange est ensuite filtré.

Des laboratoires ont récemment produit des macérats aqueux.



## QUE NOUS DIT LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ACTUELLE ?

Au cours de ces dernières années, les études de la composition des macérats glycinés de bourgeons ont réellement commencé à se développer. En particulier, un projet transfrontalier entre l'Italie et la France, FINNOVER, stratégies innovantes pour le développement des filières vertes transfrontalières, soutient et valorise le développement de produits pour la gemmothérapie. Il inclut notamment, outre des méthodes d'analyses performantes, la mise au point de moyens d'extractions alternatifs, tels que l'utilisation des ultrasons.

Les études de la composition des macérats ont permis de confirmer qu'ils contiennent de nombreuses substances bioactives et notamment des alcaloïdes, des acides aminés, des anthraquinones, des coumarines, des enzymes, des glycosides, des composés phénoliques et des terpènes. Ces composants avec différentes activités bénéfiques pour la santé ont été identifiés et caractérisés dans différentes espèces<sup>(1)</sup>.

## UNE RICHESSE EN POLYPHÉNOLS

Les bourgeons sont particulièrement riches en polyphénols auxquels ils doivent une partie de leurs effets bénéfiques pour la santé. Les flavonoïdes ont été identifiés comme les constituants majeurs des macérats glycinés. Cependant, les protocoles de quantification des flavonoïdes sont loin d'être homogénéisés et les résultats peuvent être très différents d'une analyse à l'autre.

Ainsi, les polyphénols représenteraient plus de 60 % du phytocomplexe du bourgeon de cassis<sup>(2)</sup>. Cette concentration explique que les extraits de ces bourgeons soient utilisés pour les troubles inflammatoires, circulatoires, res-

piratoires ou cutanés. Les polyphénols et les composés terpéniques également présents ont en effet des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires<sup>(3)</sup>.

Les bourgeons contiennent également une part importante d'acides organiques (acides citrique, malique, oxalique, quinique, succinique et tartrique), ainsi que de la vitamine C<sup>(4)</sup>. Les acides organiques ont notamment des propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes.

Dans les extraits de bourgeons de vigne rouge (*Vitis vinifera*), des chercheurs constatent que les composants bénéfiques pour la santé peuvent être répartis en quatre classes phénoliques : des acides cinnamiques, des flavonols, des acides benzoïques et des catéchines<sup>(5)</sup>.

Des chercheurs se sont intéressés à la composition de cinq macérats de bourgeons : l'aulne glutineux (*Alnus glutinosa*), le cassis (*Ribes nigrum*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*), l'églantier (*Rosa canina*) et le tilleul argenté (*Tilia tomentosa*). Leur approche leur a permis d'identifier cinquante-sept composants distribués dans huit classes importantes. Trois d'entre elles sont les nucléosides, les flavonoïdes glycosylés et des acides phénoliques. Ils ont également montré leur pouvoir antioxydant, notamment celui de l'extrait d'églantier, le plus puissant, probablement en raison de la présence de dérivés de l'acide gallique et de glycosides de flavonol galloyl. La grande diversité chimique soulignée par cette étude concorde avec la description traditionnelle des macérats de bourgeons<sup>(6)</sup>.

Les différentes analyses d'extraits de bourgeons soulignent que le mode de culture, le moment de la récolte et le génotype de la plante, le mode d'extraction et bien d'autres paramètres influent sur la composition en principes actifs. Leurs résultats suggèrent l'importance de la mise en place de procédures de standardisation à tous les niveaux de la production des extraits.



(1) Vasanthi HR et al., Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2012; 19: 2242-2251.

(2) Donno D et al., Phytochemical fingerprint and chemometrics for natural food preparation pattern recognition: an innovative technique in food supplement quality control. *J Food Sci Technol* 2016; 53: 1071-1083.

(3) Donno D et al., Botanicals in *Ribes nigrum* bud-preparations; an analytical fingerprinting to evaluate the bioactive contribution to total phytocomplex. *Pharm Biol* 2013 Oct; 51(10): 1282-1292.

(4) Donno D et al., Biomolecules and natural medicine preparations analysis of new sources of bioactive compounds from *Ribes* and *Rubus* spp. *Buds. Pharmaceuticals*. 2016; 9: 7.

(5) Donno D et al., *Vitis vinifera* L. pruning waste for bud-preparation as source of phenolic compounds-traditional and innovative extraction techniques to produce new natural products. *Plants (basel)*, 2021 Nov, 10 (11): 2233.

(6) Charpentier T et al., A descriptive chemical composition of concentrated bud macerates through an optimized SPE-HPLC-UV-MS method- application to *alnus glutinosa*, *Ribes nigrum*, *Rosa canina*, *Rosmarinus officinalis* and *Tilia tomentosa*/ *Plants (Basel)* 2022 Jan 6; 11(2): 144.

## DES ESSAIS IN VITRO

Une étude s'est intéressée à quatre macérats glycéринés concentrés de bourgeons traditionnellement utilisés en cas de maladies des voies respiratoires supérieures. Il s'agissait de bourgeons de charme (*Carpinus betulus*), de figuier (*Ficus carica*), d'aulne glutineux (*Alnus glutinosa*) et de cassis (*Ribes nigrum*). Des essais *in vitro* ont évalué leurs activités antioxydantes, antimicrobiennes et immunomodulatrices. Les résultats montrent que les extraits de charme et d'aulne ont la meilleure activité antioxydante, que l'extrait de cassis a la capacité de contrer une réponse inflammatoire, et que l'extrait d'aulne inhibe la croissance de différentes souches bactériennes. L'ensemble de ces données soutient l'usage traditionnel de ces extraits de bourgeons en cas d'infections des voies respiratoires supérieures<sup>(7)</sup>.

## DES ÉTUDES SUR MODÈLES ANIMAUX

Les premières études réalisées sur modèles animaux ont été effectuées par le Dr Max Tétou. Il a ainsi montré l'activité anti-inflammatoire des bourgeons de cassis (*Ribes nigrum*) sur une arthrite inflammatoire expérimentalement provoquée chez des lapins et en soumettant des souris à un test de résistance au froid. Il a également mis en évidence l'activité sédative de bourgeons de tilleul (*Tilia tomentosa*), l'action sur le système cardiovasculaire de bourgeons d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) ou l'action drainante et hépatoprotectrice de jeunes pousses de romarin (*Rosmarinus officinalis*). Il a publié ces études dans les *Cahiers de Biothérapie* qu'il avait fondés.

L'extrait de bourgeons de tilleuls argentés (*Tilia tomentosa*) est étudié pour ses potentiels effets anxiolytiques sur le système nerveux central. Ces effets sont probablement dus à leur composition polyphénolique principalement

représentée par des flavanols et des acides phénoliques. Un essai sur cultures neuronales montre que cet extrait active de façon sélective des récepteurs GABA<sup>(8)</sup>. Des dysfonctionnements du système du GABA dans le système nerveux central sont depuis longtemps associés aux troubles de l'anxiété et de l'humeur. Des chercheurs ont cherché à savoir si un extrait de bourgeon de tilleul argenté pouvait avoir un effet sur le comportement anxieux de souris. Les résultats confirment ses effets anxiolytiques. Ils diffèrent selon l'âge et le genre des animaux, suggérant qu'il pourrait également avoir son utilité dans les troubles de l'anxiété chez l'homme<sup>(9)</sup>.

## DE RARES ÉTUDES CLINIQUES

Il existe relativement peu d'études cliniques évaluant l'efficacité de la gemmothérapie et leur qualité n'est pas toujours de bon niveau.

Un petit essai ouvert a évalué les effets d'extraits de trois bourgeons différents chez des personnes diagnostiquées avec une arthrite juvénile. Les participants étaient traités par médicaments antirhumatismaux. Pendant un mois, on leur a administré un extrait de bourgeons de *Ribes nigrum* (cassis). Aucune amélioration n'a pu être observée. Pendant trois autres mois, ils ont reçu un mélange de trois extraits de bourgeons de *Ribes nigrum*, de *Buxus sempervirens* (buis) et de *Vitis vinifera* (vigne rouge). Ces trois extraits ont montré des propriétés antirhumatismales. Une amélioration clinique a été observée chez tous les participants à la fin de la supplémentation. Elle a permis une légère diminution de la prise de médicaments antirhumatismaux. Ces effets peuvent être dus à la richesse en polyphénols de la préparation. D'autres études en double aveugle et de plus longue durée sont nécessaires pour valider ces premiers résultats<sup>(10)</sup>.



(7) Di Vito M et al., Phytocomplex influences antimicrobial and health properties of concentrate glycerine macerates. Antibiotics (basel) 2020 Dec.; 9 (12): 858.

(8) Allio A et al., Bud extracts from Tilia tomentosa Moench inhibit hippocampal neuronal firing through GABAA and benzodiazepine receptors activation. J Ethnopharmacol 2015; 172: 288-296.

(9) Turrini F et al., Use of an animal model to evaluate anxiolytic effects of dietary supplement with Tilia tomentosa Moench bud extracts. Nutrients 2020 Nov; 12(11): 3328.

(10) Militaru AV et al., Plant extracts from meristematic tissues (foliar buds and shoots): antioxidant and therapeutic action. Vasile Goldis University Press 2010, 20(3): 45-47.



# SÉLÉNIUM & CANCER

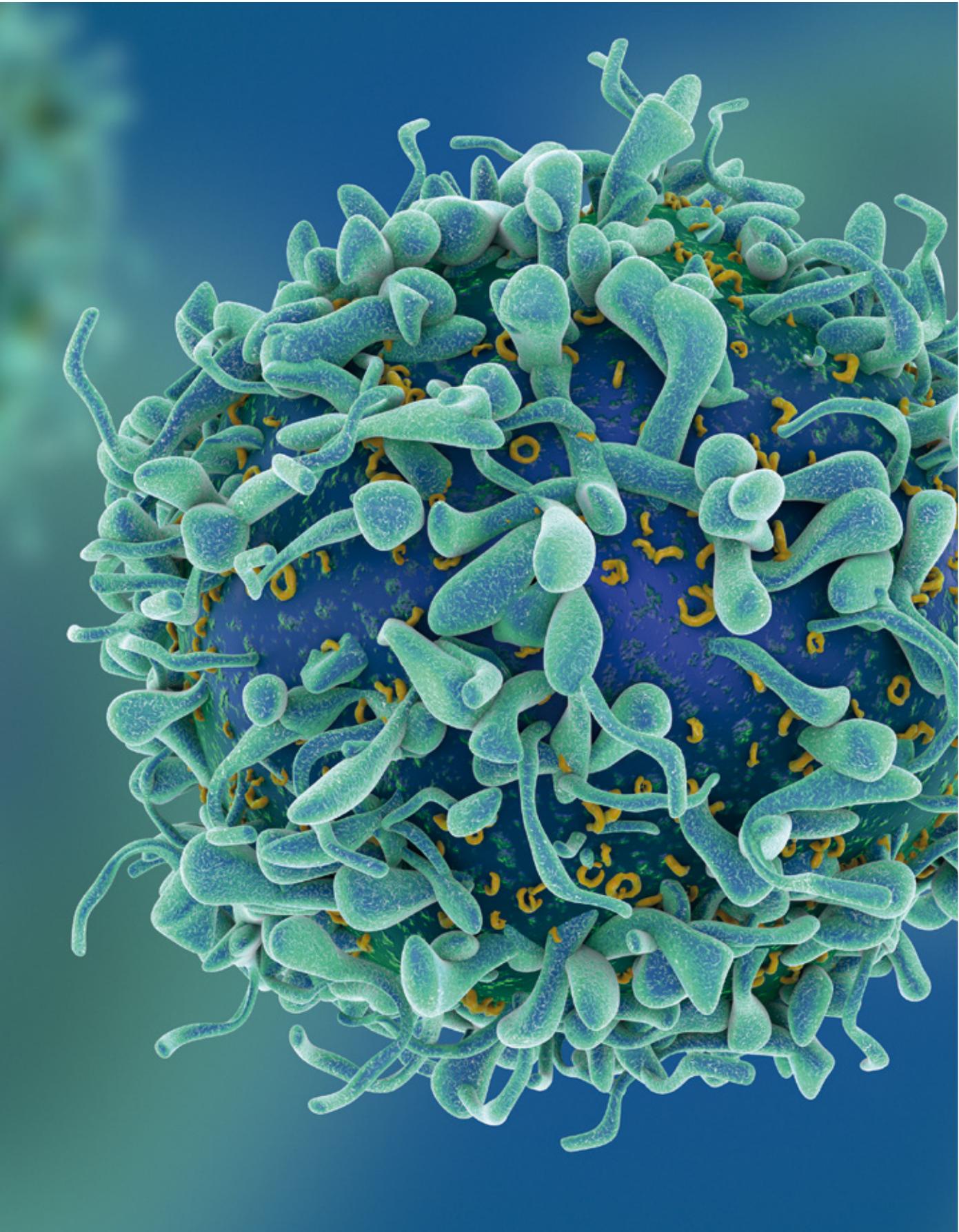
SON RÔLE DUAL DANS L'HOMÉOSTASIE REDOX

.....

Le sélénium est un oligoélément essentiel qui joue un rôle fondamental par le biais des sélénoprotéines dans la lutte contre le stress oxydant. Il a également un impact très important sur les cellules immunitaires. Son intérêt en matière de prévention et de traitement des cancers fait l'objet nombreux essais cliniques. Les résultats des études concernant la prévention sont souvent contradictoires. En revanche, les essais cliniques thérapeutiques montrent des effets bénéfiques du sélénium, y compris en soutien de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

DR ÉLÉONORE DJIKEUSSI  
Oncologue, hématologue,  
micronutritionniste.







# SÉLÉNIUM & CANCER

## TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

1 IA																	18 VIIIA	
1 H Hydrogène 1,008			2 He Hélium 4,003															
3 Li Lithium 6,941	4 Be Béryllium 9,0122																	10 Ne Neon 20,179
11 Na Sodium 22,99	12 Mg Magnésium 24,305	13 Al Aluminium 26,9815	14 Si Silicium 28,086	15 P Phosphore 30,9738	16 S Soufre 32,06	17 Cl Chlore 35,453	18 Ar Argon 39,948											
19 K Potassium 39,098	20 Ca Calcium 40,078	21 Sc Scandium 44,956	22 Ti Titane 47,867	23 V Vanadium 50,942	24 Cr Chrom 51,996	25 Mn Manganèse 54,938	26 Fe Fer 55,845	27 Co Cobalt 58,933	28 Ni Nickel 58,693	29 Cu Cuivre 63,546	30 Zn Zinc 65,39	31 Ga Gallium 69,723	32 Ge Germanium 72,64	33 As Arsenic 74,9216	34 Se Sélénium 78,96	35 Br Brome 79,904	36 Kr Krypton 83,8	
37 Rb Rubidium 85,468	38 Sr Strontium 87,62	39 Y Yttrium 88,906	40 Zr Zirconium 91,224	41 Nb Niobium 92,906	42 Mo Molybdène 95,94	43 Tc Technetium (99)	44 Ru Ruthénium 101,07	45 Rh Rhodium 102,91	46 Pd Palladium 106,42	47 Ag Argent 107,87	48 Cd Cadmium 112,411	49 In Indium 114,82	50 Sn Étain 118,71	51 Sb Antimoine 121,76	52 Te Tellure 127,6	53 I Iode 126,905	54 Xe Xénon 131,29	
55 Cs Césium 132,91	56 Ba Baryum 137,33	57 La Lanthanum 138,91	58 Ce Cérium 140,12	59 Pr Praseodyme 140,91	60 Nd Néodyme 144,24	61 Pm Prométhium (145)	62 Sm Samarium 150,36	63 Eu Europium 151,96	64 Gd Gadolinium 157,25	65 Tb Terbium 158,93	66 Dy Dysprosium 162,5	67 Ho Holmium 164,93	68 Er Erbium 167,26	69 Tm Thulium 168,93	70 Yb Ytterbium 173,04	71 Lu Lutécium 174,967		
87 Fr Francium (223)	88 Ra Radium (226)	89 Ac Actinium 227	90 Th Thorium 232,04	91 Pa Protactinium 231,04	92 U Uranium 238,03	93 Np Neptunium (237)	94 Pu Plutonium (244)	95 Am Americium (243)	96 Cm Curium (247)	97 Bk Berkélium (247)	98 Cf Californium (251)	99 Es Einsteinium (252)	100 Fm Fermium (257)	101 Md Mendelevium (258)	102 No Nobelium (259)	103 Lr Lawrencium (262)		

Le sélénium est un oligoélément essentiel voisin du soufre avec lequel il a une grande analogie sur le plan chimique (numéro 34 dans la classification périodique).

Sa déficience chronique détermine un certain nombre de pathologies parmi lesquelles, des maladies cardiomusculaires (maladie de Keshan), ostéo-articulaires (Kashin-Beck), des pathologies thyroïdiennes, une immuno-dépression, un déclin cognitif, des troubles de la fertilité.

Le sélénium est incorporé dans le vivant au sein des acides aminés pour donner la sélélocystéine dans laquelle il remplace le soufre dans la cystéine, et la séléno-méthionine dans laquelle il prend la place du soufre dans la méthionine.

Il participe à la formation des sélénoprotéines dont une des plus connues est la glutathion peroxydase. Elle joue un rôle dans la lutte contre le stress oxydant. Les déiodinases, autres sélénoprotéines, sont impliquées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Elles participent à la conversion de la prohormone L-thyroxine (T4) en sa forme active, la triiodothyronine (T3).

Le sélénium entre aussi dans la composition des thio-rédoxines réductases impliquées dans le métabolisme cellulaire. Elles y favorisent la réduction des protéines porteuses d'une extrémité thiol (R-SH) en créant un pont disulfure entre deux cystéines (R-S-S-R).

Les sélénoprotéines participent donc à la neutralisation des espèces oxygénées réactives et par là, à la régulation de l'homéostasie cellulaire.



(1) Institute of medicine Food and Nutrition Board. Dietary reference Intakes: vit C, vit E, Selenium and carotenoids. National Academy Press, Washington DC 2000.

## DANS L'ALIMENTATION

Le sélénium est présent dans les sols et tout le long de la chaîne alimentaire. Il existe dans sa forme inorganique (sélénate et sélénite) avant d'être incorporé dans les plantes où il est transformé en sélénium organique contenu dans des protéines. Toutes les formes de sélénium sont bien absorbées. Leurs biodisponibilités sont de 50 % et 90 % respectivement pour les formes inorganiques et les composés organiques<sup>(1)</sup>.

Les aliments les plus riches en sélénium sont les produits carnés et notamment les abats, le poisson, les fruits de mer, les œufs, les fruits secs (la noix du Brésil en particulier), les champignons sauvages, les céréales, l'ail, les

légumes verts qui ont été plantés dans des sols suffisamment riches en cet oligoélément.

## UN OLIGOÉLÉMENT CONTROVERSÉ

Le sélénium est si controversé que le Codex Alimentarius, selon un travail de 2005, l'a classé dans la catégorie des vitamines et minéraux présentant un « risque modérément élevé » pour la santé avec un apport journalier autorisé de 25 à 30 µg<sup>(2)</sup>, dose bien inférieure à celle des essais cliniques réalisés. Les références nutritionnelles de l'Anses sont beaucoup plus larges, plus proches de celles des études cliniques. Certains travaux estiment que jusqu'à 400 µg par jour, le sélénium n'est pas toxique.

### RÉFÉRENCES NUTRITIONNELLES ACTUALISÉES POUR LE SÉLÉNIUM (µg/j)<sup>(3)</sup>

GROUPES DE POPULATION	AS (apports satisfaisant)	LSS (limite de sécurité alimentaire)
Nourrissons de moins de 6 mois	12,5	-
Nourrissons de 6 mois et plus	15	-
Enfants de 1 à 3 ans	15	60
Enfants de 4 à 6 ans	20	90
Enfants de 7 à 10 ans	35	130
Adolescents de 11 à 14 ans	55	200
Adolescents de 15 à 17 ans	70	250
Hommes et femmes de 18 ans et plus	70	300
Femmes enceintes	70	300
Femmes allaitantes	85	300

### APPORTS MAXIMUMS TOLÉRABLES POUR LE SÉLÉNIUM EN µg/j<sup>(4)</sup>

ÂGE	Homme	Femme	Femmes enceintes	Femmes allaitantes
Nourrissons de moins de 6 mois	45	45		
Nourrissons de 7 à 12 mois	60	60		
Enfants de 1 à 3 ans	90	90		
Enfants de 4 à 8 ans	150	150		
Enfants de 9 à 13 ans	280	280		
Adolescents de 14 à 18 ans	400	400	400	400
Adultes de 19 ans et plus	400	400	400	400

(2) Use of vitamins in foods: toxicological and nutritional physiological aspects. Federal Institute of Risk Assessment, BfR 2005.P23.

(3) Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. La LSS ou UL est de 255 µg/j pour tous les adultes y compris les femmes enceintes ou allaitantes depuis novembre 2022 et publié le 20 janvier sous la référence : Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium | EFSA (europa.eu)

(4) Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.



## LE SÉLÉNIUM EN PRÉVENTION EN CANCÉROLOGIE ?

En raison de sa participation à la composition des enzymes antioxydantes, le rôle du sélénium en cancérologie est depuis longtemps débattu. Protecteur ou cancérigène ?

Dès 1919, des essais thérapeutiques ont débuté en cancérologie avec le sélénium. Cependant, dans le même temps, les premières alertes ont été données par une étude concernant son potentiel carcinogène chez le rat.

Des études épidémiologiques de prévention des cancers en populations humaines émettront, par la suite, les mêmes mises en garde<sup>(5)</sup>.

Pourtant, toujours dans le cadre de la prévention, les essais comparatifs révéleront des résultats très contradictoires, peut-être en partie dus, non seulement à la difficulté qui persiste à ce jour d'évaluer de façon satisfaisante le statut individuel en sélénium, mais aussi à de potentiels facteurs confondants, toujours possibles dans ce type d'enquêtes nutritionnelles.

Le Nutritional Prevention on Cancer est un programme qui a évalué dans une large population de personnes ayant eu un diagnostic de cancer cutané non mélanomateux, l'effet protecteur de 200 µg de sélénium par jour sur le risque de survenue de cancer. Les résultats, contradictoires, ont montré une augmentation des cancers cutanés non mélanomateux et une diminution des cas de cancers de prostate, œsophage, et poumon<sup>(6)</sup>.

Dans le même domaine, la plus récente est l'étude SELECT, cohorte comparative de prévention par sélénium et vitamine E. C'est une enquête américaine d'envergure portant sur 35 000 hommes et visant à prévenir les cancers de la prostate. Cet essai randomisé comportait quatre groupes

recevant 200 µg de sélénométhionine et de la vitamine E ou du sélénium ou de la vitamine E, ou un placebo.

Au terme du suivi, l'étude n'a pas permis de conclure à un bénéfice sur la réduction du risque de cancer de la prostate, du poumon et du cancer colorectal. En revanche, elle a signalé un risque aggravé de cancers de la prostate agressifs. (Gleason supérieur ou égal à 7.)

C'est en raison de ces résultats paradoxaux que l'utilisation du sélénium en fortification à large échelle n'a pas été retenue. Pourtant de plus en plus d'arguments démontrent son action antioxydante et son rôle dans la réversion de l'immunosuppression observée dans le micro-environnement tumoral.

## SÉLÉNIUM, IMMUNITÉ ET CANCER

Comme décrit dans mon livre *Cancer : maladie génétique ou crise énergétique cellulaire ?* le cancer est un iceberg dont la face visible est composée de cellules cancéreuses. Les cellules immunitaires associées au cancer, base de l'iceberg, dont la population peut constituer jusqu'à 50 % et parfois plus de la masse tumorale, établissent avec les cellules cancéreuses plus qu'une relation de bienveillance ; elles assurent leur protection et favorisent la survenue des métastases. Dans ce micro-environnement, les cellules immunitaires libèrent des cytokines favorisant la prolifération et reprogrammant les macrophages associés à la tumeur d'un phénotype de M1 pro-inflammatoire vers un profil anti-inflammatoire et protumoral appelé macrophage M2.

La majorité des études impliquant le sélénium en cancérologie sont plus focalisées sur son intérêt comme agent de prévention, avec les résultats contradictoires mentionnés

(5) Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. *Cancer Res.* 1943; 3:230-236.

(6) Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95: 1477-1481.

ci-dessus, que sur son rôle dans l'immunité anticancer. Le sélénium est pourtant largement connu par son rôle dans l'activité antioxydante via l'action des sélénoprotéines qui permettent de protéger les cellules et en particulier celles du système immunitaire contre le stress oxydant.

Cette régulation du stress oxydant est cruciale pour tous les compartiments cellulaires et en particulier au niveau de la mitochondrie, élément capital dont le dysfonctionnement est au cœur de la carcinogenèse<sup>(7)</sup>. La mitochondrie est très exposée au stress oxydant. Elle produit en effet elle-même, au cours de la respiration cellulaire aérobie ou phosphorylation oxydative, l'ion superoxyde.

Toutes nos cellules possèdent une double potentialité respiratoire, la phosphorylation oxydative et la glycolyse aérobie. Cette dernière est habituellement maintenue silencieuse en dehors des périodes de stress cellulaire ou de prolifération. Au cours de la réparation tissulaire, de la multiplication cellulaire, lors de la prolifération des lymphocytes en réponse à une stimulation ou chez l'embryon, la glycolyse (ou fermentation) aérobie est physiologiquement activée. Elle permet de produire de l'énergie et privilégie la fabrication de nouveaux composés cellulaires en limitant la formation d'espèces oxygénées actives qui pourraient endommager le génome. La production d'énergie consiste essentiellement en réactions d'oxydo-réduction génératrices d'espèces oxygénées actives dont l'équilibre est assuré par les substances antioxydantes dont la principale, au niveau intracellulaire, est le glutathion. C'est un tripeptide comportant une cystéine (GSH) dont le proton est facilement mobile, d'où son rôle réducteur.

Chez les mammifères, les glutathions peroxydases sont les sélénoprotéines les plus abondantes et sont retrouvées dans le cytoplasme et les mitochondries où elles catalysent la réaction neutralisant le peroxyde d'hydrogène, pro-oxydant, et le transformant en eau.



GSH, glutathion réduit  
GSSG, glutathion oxydé

Elles permettent ensuite de recycler le glutathion avec le concours du NADPH, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.



Outre la glutathion peroxydase, d'autres sélénoprotéines interviennent dans le maintien de l'homéostasie redox, protégeant les cellules immunitaires du stress oxydant : les thiorédoxines et l'iodothyronine déiodinase. La sélénoprotéine K, également impliquée dans l'immunité, n'a pas de fonction enzymatique<sup>(8)</sup>.

Il est démontré que le sélénium est abondant dans les organes lymphoïdes, moelle osseuse, thymus, foie rate et ganglions. Il est aussi retrouvé dans les cellules immunitaires, les polynucléaires et les cellules immunitaires mononucléées<sup>(9)</sup>.

Chez l'animal, le déficit en sélénium induit des modifications des organes lymphoïdes, et favorise le stress oxydant. Des expériences montrent que des souris double-déficientes en gène de la glutathion peroxydase ont des paramètres de stress oxydant élevés. L'activité du sélénium sur les cellules immunitaires a été démontrée<sup>(10)</sup>.

- 01 • La prise de sélénium peut augmenter l'activité des macrophages M1 stimuler leur activité antitumorale dans le micro-environnement tumoral.
- 02 • Des taux élevés de sélénium sont capables d'augmenter le taux de neutrophiles chez des patients ayant des hémopathies et tumeurs solides.
- 03 • Le micro-environnement tumoral est habituellement riche en lymphocytes T CD4+ qui libèrent des cytokines ayant une action pro-inflammatoire et promouvant la tumorigenèse. Le sélénium favorise la prolifération des lymphocytes CD8+ ayant une activité cytotoxique antitumorale dans les modèles animaux. Une supplémentation avec 200 µg/j de sélénium pendant huit semaines a permis également de démontrer ce type d'activité chez des malades atteints de cancer ORL. Le sélénium en supplément stimule également l'activité cytotoxique des cellules NK.
- 04 • Il permet d'augmenter la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF alpha, IL1, NF-κB.

Nombreux sont les arguments soutenant le rôle du sélénium et sa capacité à reverser l'immunosuppression dans le micro-environnement tumoral. Cependant, l'évaluation de son action en clinique est supportée par un nombre d'études moins important que celui des essais réalisés pour ses effets dans la prévention des cancers ; de plus, si ces études mettent en évidence l'amélioration de l'im-

(7) Cancer : maladie génétique ou crise énergétique cellulaire ? Le pouvoir de l'alimentation. Éditions le Souffle d'Or.

(8) Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018; 10: 1203.

(9) The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid. Redox Signal*. 2012; 16: 705-743.

(10) Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 73: 97-111.

-Supplementation with selenium and human immune cell functions. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res*. 1994; 41: 115-127.

-Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr*. 2010; 140: 1155-1161

-Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells. *Biol Trace Elem Res*. 1996; 52: 227-239.

-Transcriptomics and proteomics show that selenium affects inflammation, cytoskeleton, and cancer pathways in human rectal biopsies. *FASEB J*. 2016; 30: 2812-2825.

-Advances in the Study of the Mechanism by Which Selenium and Selenoproteins Boost Immunity to Prevent Food Allergies. *Nutrients*. 2022 Jul 29; 14(15): 3133.



munité antitumorale, elles n'ont souvent pas comporté une évaluation de l'efficacité par analyse de la réduction tumorale.

Il existe des études précliniques au cours desquelles la prise de sélénium a entraîné une immunostimulation dose-dépendante avec réduction de la croissance tumorale chez la souris porteuse de cancer du sein<sup>(11)</sup>.

Au cours d'une étude clinique comparative, 200 µg/j de sélénium ont été administrés à des femmes porteuses de cancer de l'ovaire et traitées par chimiothérapie. Cette dose a permis d'augmenter leur sélénium sérique et capillaire après deux à trois mois de supplémentation et d'accroître de façon statistiquement significative le taux de glutathion dans leurs érythrocytes<sup>(12)</sup>.

Deux cents microgrammes de sélénium par jour pendant huit semaines dans cette étude comparative randomisée contre placebo chez des malades atteints de cancers ORL ont amélioré la fonction immunitaire cellulaire cytotoxique chez ceux prenant le supplément<sup>(13)</sup>.

## PARADOXE DU SÉLÉNIUM ET CANCER

Paradoxe, car le sélénium est aussi bien un antioxydant qu'un pro-oxydant.

- 01** • En effet, son insuffisance entraîne une majoration du stress oxydant par déficit en sélénoprotéines.
- 02** • Lorsque le sélénium est utilisé à doses nutritionnelles, il est connu comme antioxydant protégeant le système immunitaire.
- 03** • En revanche à dose supranutritionnelle, il exerce des effets pro-oxydants.

Cette propriété pro-oxydante peut être expliquée par le fait que lorsque l'apport de sélénium est important, les sélénoprotéines vont être saturées. Le sélénium libre en excès, qui s'accumule, génère la production d'anion superoxyde qui dépasse les capacités du système antioxydant<sup>(14)</sup>.

Des essais tentent de mettre à profit cette propriété à des fins antitumorales. Il existe en effet un différentiel de sensibilité entre cellules normales et cancéreuses dans la résistance au stress oxydant qui est déjà exploité pour l'efficacité de certaines chimiothérapies anticancéreuses.

La confusion quant à l'usage thérapeutique du sélénium a été favorisée par les résultats contradictoires obtenus au cours des enquêtes de prévention citées plus haut. Cependant, des études en thérapeutique rapportent

ses effets bénéfiques, y compris en support de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

En 1919, une communication cite plusieurs observations de personnes atteintes de cancers inopérables (44 cas) prises en charge par différents praticiens et traitées avec une préparation de sélénium colloïdal injectable qui a permis de stabiliser ou d'améliorer la situation de plusieurs d'entre elles, sans effet secondaire<sup>(15)</sup>.

Le sélénium, administré à fortes doses sous forme inorganique, associé à une chimiothérapie, peut induire l'apoptose des cellules lymphomateuses. C'est une étude comparative qui permet de l'observer. Dans ce travail, dans le groupe de personnes recevant chimiothérapie et sélénium, il est observé une réduction significative de la taille ganglionnaire, une augmentation de l'apoptose dans les cellules lymphomateuses et une diminution de la toxicité cardiaque en comparaison du groupe qui ne reçoit pas de sélénium<sup>(16)</sup>.

Une autre observation rapporte l'effet du sélénium chez quatre malades atteints de leucémie aiguë et de leucémie myéloïde chronique résistantes aux traitements. Chez l'ensemble, on observe une diminution du taux de globules blancs et de la taille de la rate<sup>(17)</sup>.

Le sélénium peut aussi avoir un effet protecteur au cours des chimiothérapies à base de cisplatine limitant la toxicité rénale et hématologique<sup>(18)</sup>.

Dans cette revue de seize études, le sélénium a été administré à des doses allant de 200 à 500 µg/j, ne réduisant pas l'efficacité de la radiothérapie, améliorant la qualité de vie et diminuant les effets secondaires. Aucune toxicité n'a été reportée<sup>(19)</sup>.

## L'IMPORTANCE DU MONITORAGE DU STATUT INDIVIDUEL EN SÉLÉNIUM EN CANCÉROLOGIE

Il est important de ne pas négliger une carence latente du fait du rôle crucial du sélénium dans l'homéostasie redox et de son importance dans le bon fonctionnement du système immunitaire, élément dont le rôle est capital dans la carcinogenèse.

Actuellement, l'évaluation du statut individuel en sélénium repose sur des mesures effectuées dans le plasma, les érythrocytes, le sang total, les urines.

Cependant, ces indicateurs sont parfois insuffisants pour apprécier la carence en sélénium. Des taux normaux ne permettent pas d'écarter un déficit.

(11) Dose-response relationship study of selenium nanoparticles as an immunostimulatory agent in cancer-bearing mice. *Arch Med Res.* 2015; 46: 31-37.

(12) Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 320-327.

(13) Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2000; 73: 97-111.

(14) The selenium catalyzed reduction of methylene blue by thiols. *Biol Inorg. Chem.* 1974; 3: 225-242. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (Review). *Mol Med Rep.* 2012; 5: 299-304.

(15) A preliminary note on the treatment of inoperable carcinoma with selenium. *Br Med J.* 1919 Oct 11; 2(3067): 463-464.

(16) High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009; 127: 200-210.

(17) Studies on Analogues of L-Cysteine and L-Cystine III. The Effect of Selenium Cystine on Leukemia. *Blood Volume 11, Issue 1 January 1956, pages 19-30.*

(18) The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 1997; 56: 331-341.

(19) Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Puspitasari et al., Radiation Oncology 2014, 9:125.*

Les dosages peuvent aussi être réalisés dans les phanères qui témoignent mieux de l'imprégnation chronique.

Les dosages des sélénoprotéines, en particulier de la glutathion peroxydase, sont réalisables. La diminution de sélénium entraîne une diminution de sa concentration.

L'ensemble de ces analyses ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale en France.

La sélénoprotéine P (SEPP), enzyme de transport du sélénium ayant une activité antioxydante, donne également une information sur sa carence et permet d'évaluer la réponse à une fortification individuelle en sélénium. La saturation de la SEPP augmente jusqu'à un plateau au cours de la supplémentation en sélénium et permet éventuellement de prédire le démarrage d'un surdosage en sélénium. C'est un test qui n'est pas accessible en pratique courante<sup>(20)</sup>.

Lors de l'utilisation du sélénium à visée oxydante, les symptômes de toxicité doivent être évalués. Cette dernière dépend de multiples facteurs parmi lesquels la forme du sélénium, les formes inorganiques qui seraient plus

toxiques que les formes organiques, la durée d'exposition, et la dose reçue.

L'intoxication aiguë provoque une haleine d'ail, un goût métallique dans la bouche, un tableau de gastro-entérite et si la dose est trop importante, il peut exister une défaillance organique par stress oxydatif aigu comme cela a pu être observé au cours des intoxications accidentelles.

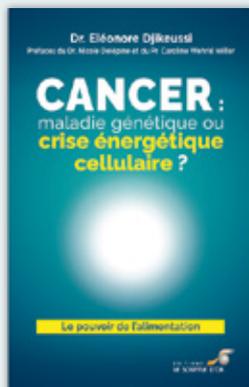
La sélénose, ou intoxication chronique génère un tableau associant anomalie des phanères, nausées, rashes cutanés, asthénie, signes neuropsychiques. Dans ces conditions, le sélénium sanguin a été noté entre 150 et 732 µg/L (N : 123-193µg/L) et 41 à 220 µg/g de créatinine (N <25 µg/g)<sup>(21)</sup>.

Le sélénium est loin de nous avoir livré tous ses paradoxes, car dans une population du Brésil consommant une importante quantité d'aliments riches en sélénium, il n'a été retrouvé aucun signe clinique de sélénose malgré des taux sériques de sélénium s'étalant entre 53,6 et 913 µg/L (N : 73-125 µg/L)<sup>(22)</sup>.

## CONCLUSION

La controverse du sélénium est loin d'être terminée depuis sa découverte en 1817 par Jöns Jacob Berzelius appelé père de la chimie suédoise. Il faudra encore des études pour expliquer le paradoxe du sélénium, et des essais cliniques pour préciser ses bénéfices en matière de prévention et surtout en thérapeutique.

Il sera également nécessaire de trouver des outils pour améliorer son monitoring de façon à sécuriser davantage l'utilisation de cet oligoélément incontournable dans le cadre de l'homéostasie redox, elle-même au cœur de la cancérogenèse



## CANCER MALADIE GÉNÉTIQUE OU CRISE ÉNERGÉTIQUE CELLULAIRE ?

DR ÉLÉONORE DJIKEUSSI

Ce livre s'appuie notamment sur de nombreux exemples cliniques, pour développer une approche nutritionnelle des cancers.

Si le cancer n'était pas ou pas seulement une maladie génétique. Si un dysfonctionnement des mitochondries aboutissant à une production insuffisante d'énergie cellulaire expliquait le processus de cette maladie et ses caractéristiques ?

(20) Biomarkers of selenium status. *Nutrients* 2015 Mar 31; 7(4): 2209-36.

Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review; *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun; 89(6): 2025S-2039S.

Selenoprotein P - Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status *Free Radic Biol Med.* 2022 Oct; 191: 150-163.

(21) Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clin Toxicol (Phila)* 2012 Jan; 50 (1): 57-64.

(22) No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon. *Environ Int.* 2012 Apr; 40: 128-136.

# SOUTENEZ VOTRE ORGANISME

Avec un seul comprimé par jour

Professionnels de santé :  
Recevez sur simple demande un échantillon gratuit  
01 30 17 01 51



ÉNERGIE<sup>2,3</sup>



MÉTABOLISME<sup>4</sup>



SYSTÈME IMMUNITAIRE<sup>1,2,3,4</sup>

90 comprimés  
3 mois



Complément alimentaire  
Fabriqué sous  
contrôle pharmaceutique  
Pharma Nord

Le Sélénium, le Zinc, les vitamines C, B<sub>6</sub> et A contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire. La vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

**SELENIUM+ZINC™**  
+ Vitamines A + C + E + B<sub>6</sub>

Bon pour le système immunitaire



CHEVEUX<sup>1,4</sup>



ONGLES<sup>1,4</sup>



PEAU<sup>1</sup>

**Selenium+Zinc** est l'un des compléments alimentaires les plus rigoureusement testés sur le marché. Au cours des 25 dernières années il a changé la vie de millions de consommateurs dans le monde entier (plus de 45 pays).



Contient la levure brevetée SelenoPrecise (Sélénium organique), qui est très largement connue pour sa biodisponibilité supérieure (absorbée à 89%)

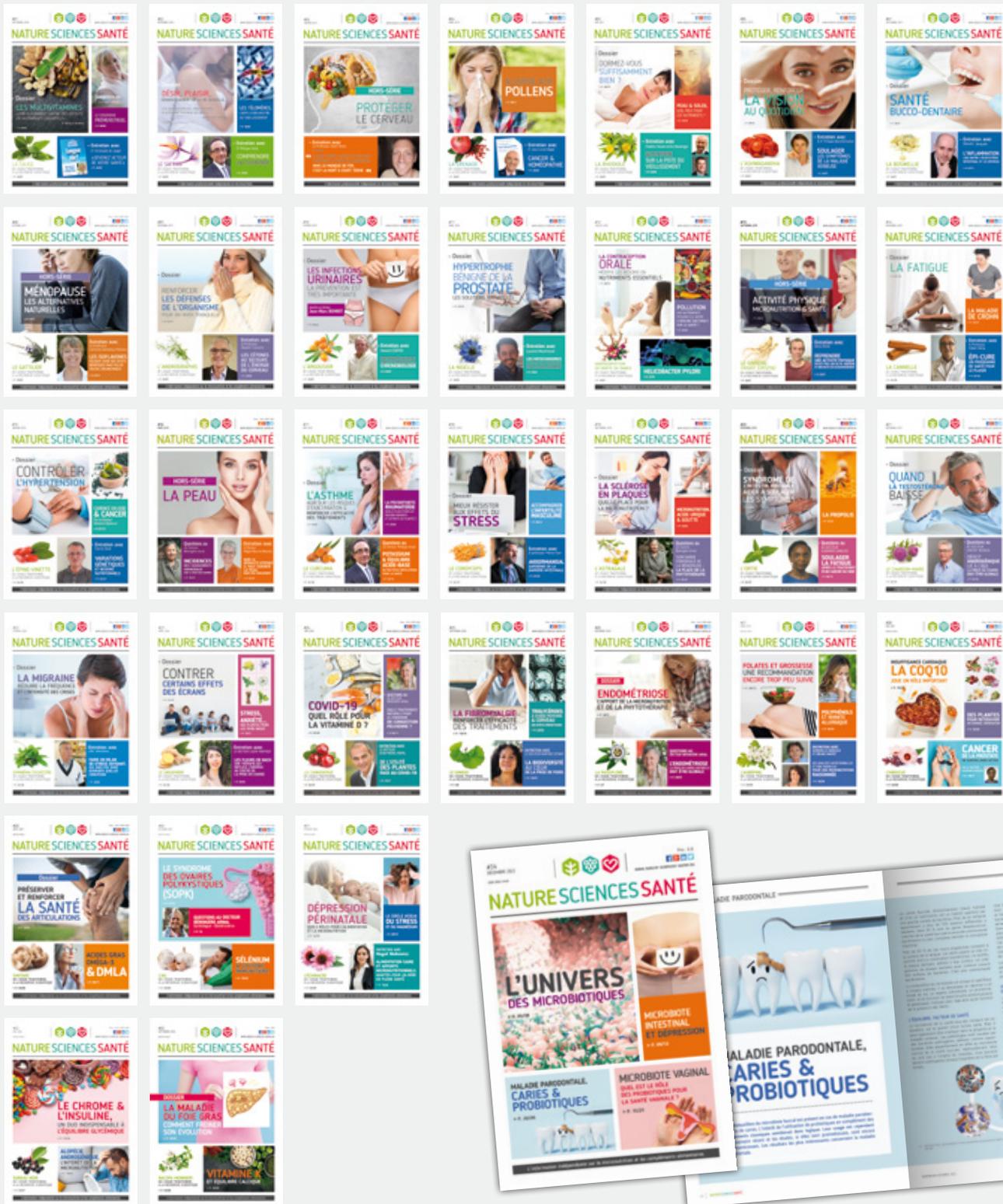
+ Produit disponible en pharmacie

Contribue au maintien en état normal des cheveux<sup>1,4</sup>. Aide au maintien en état normal de la peau<sup>1</sup>. Contribue au maintien en état normal des ongles<sup>1,4</sup>. Supporte le fonctionnement normal de la thyroïde<sup>4</sup>. Supporte le fonctionnement normal du système immunitaire<sup>2,3,4</sup>. Contribue à la réduction de la fatigue et de l'état d'épuisement<sup>2,3</sup>.

1: Zinc / 2: Vitamine C / 3: Vitamine B6 / 4: Sélénium



**Pharma Nord**  
01 30 17 01 51 • www.pharmanord.fr



# COMMANDEZ VOS NUMÉROS À L'UNITÉ SELON LES SUJETS QUE VOUS AIMEZ...

(voir dernière de couverture)



- VERSION PAPIER
- VERSION ÉLECTRONIQUE



# PEA

## (PALMITOYLÉTHANOLAMIDE)

### ET DOULEURS CHRONIQUES

.....

Depuis son identification en 1957, près de 900 articles scientifiques ont été publiés sur le PEA et ses mécanismes d'action dans l'organisme. Ce sont les travaux du Pr Rita Levi-Montalcini, lauréate en 1986 du prix Nobel de médecine, qui ont dévoilé son rôle dans les processus inflammatoires et analgésiques et accru l'intérêt des chercheurs.

Sa capacité à soulager les douleurs inflammatoires et neuropathiques, seul ou en complément d'analgésiques, a fait l'objet de nombreux travaux. Son efficacité dans la prise en charge des douleurs chroniques associées à différentes maladies a été montrée dans de nombreuses études cliniques.





Le PEA appartient à la famille des N-acyléthanolamides ou NAE, des amides d'acides gras. Il est naturellement présent dans l'organisme. C'est un acide gras saturé à longue chaîne et c'est ce que les chercheurs décrivent comme un lipide bioactif en raison de son rôle de messager. Il possède des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques démontrées. Il agirait en régulant, à la baisse, différentes voies inflammatoires et nociceptives. Il possède également des propriétés antioxydantes.

## UNE PRODUCTION LOCALE À LA DEMANDE

Il est synthétisé à partir des phospholipides des membranes de différents types de cellules et produit à la demande pour une action locale. Lorsque ces cellules sont soumises à un stimulus potentiellement dangereux, elles expriment une enzyme spécifique qui libère du PEA de leur membrane. La synthèse est donc déclenchée localement lorsque l'organisme en éprouve le besoin. C'est notamment le cas lorsque des tissus sont endommagés ou risquent de l'être, donc notamment en cas d'inflammation et/ou de douleur. Les niveaux de PEA sont étroitement régulés par un équilibre entre synthèse et dégradation.



## LES SOURCES ALIMENTAIRES DE PEA

Le PEA est naturellement présent dans de nombreux aliments et notamment dans les œufs, le lait, le fromage, la viande, les arachides telles que la cacahuète, et aussi dans les haricots, le petit pois, le maïs ou les tomates.



## DIFFÉRENTS MÉCANISMES D'ACTION SUR LA DOULEUR

Une étude a examiné le mode d'action du PEA sur la douleur en utilisant, avec des personnes en bonne santé, un modèle reconnu de douleur. Après que les participants ont consommé quotidiennement pendant quatre semaines 400 mg de PEA, des paramètres de leur sensibilité périphérique et centrale, ainsi que la modulation de la douleur ont été évalués. Les résultats montrent une diminution significative de la douleur liée à l'exposition répétée à la chaleur et une augmentation de la tolérance au froid. La sensibilité à une douleur mécanique a également été abaissée. Ces données suggèrent que le PEA exerce des activités analgésiques en agissant à la fois sur le système nerveux central et le système nerveux périphérique tout en modulant la douleur<sup>(1)</sup>.

Le PEA agit sur l'inflammation et la douleur par différents mécanismes et notamment :

- Il est capable de se fixer sur des récepteurs spécifiques, les récepteurs alpha, activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-alpha). Ce sont des facteurs de transcription situés dans le noyau cellulaire, capables d'activer ou de désactiver les gènes contrôlant la douleur et l'inflammation. De cette façon, le PEA réduit l'inflammation en induisant l'expression de protéines anti-inflammatoires et en réprimant celle de cytokines inflammatoires. Il agit également en limitant le recrutement de cellules immunitaires.

(1) Lang-Ilievich K et al., The effect of palmitoylethanolamide on pain intensity, central and peripheral sensitization and pain modulation in healthy volunteers – a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Nutrients* 2022 August 14; 14 (19) 4084.

- Il est également impliqué dans le système endocannabinoïde, un acteur crucial de l'homéostasie cellulaire. C'est un système de communication lipidique complexe. Les endocannabinoïdes, des messagers, sont comme le PEA, des dérivés d'acides gras formés à partir des lipides des membranes des cellules. Ils sont notamment impliqués dans la régulation de la douleur et de la relaxation. L'anandamide est le plus connu d'entre eux. Il est capable d'activer des récepteurs membranaires spécifiques appelés CB1 et CB2. Le PEA est ce que l'on appelle un endocannabinoïde-like. Il ne semble pas se fixer directement sur les récepteurs CB1 et CB2 mais agit comme un

médiateur. Il éviterait la dégradation des endocannabinoïdes, prolongeant ainsi leur action contre la douleur.

- Les mastocytes sont des cellules sécrétrices capables de stocker et de libérer de multiples médiateurs de l'inflammation, des facteurs de croissance et des protéases en réponse à différentes situations pathologiques. Ils sont présents dans tout l'organisme et jouent un rôle important dans l'immunité, l'inflammation, les allergies et la santé des neurones. En présence de PEA, les mastocytes passent d'un stade actif à l'état de repos.

### UN PEU D'HISTOIRE

L'histoire du PEA commence en fait en 1939. À cette époque, le bactériologiste américain, Alvin F. Coburn, montre, chez des enfants vivant dans les quartiers pauvres de New York, que la consommation de poudre de jaune d'œuf prévient la récurrence de l'arthrose juvénile, malgré des infections répétées bêta-hémolytiques à streptocoques <sup>(2)</sup>. Ensuite, en 1954, Alvin Coburn et son équipe rapportent qu'une fraction lipidique préparée à partir de jaune d'œuf montrait des propriétés anti-allergiques dans un essai sur des cochons d'Inde <sup>(3)</sup>. En 1967, une équipe de chercheurs isole de la lécithine de soja un facteur anti-inflammatoire cristallin qu'ils identifient comme N-(2-hydroxyéthyl)-palmitamide <sup>(4)</sup>. Ils isolent également ce composé d'une fraction lipidique de jaune d'œuf, ainsi que d'un extrait de cacahuète.

L'activité anti-inflammatoire du PEA semble être reconnue dans la communauté scientifique dès 1965. Cette année-là, une équipe observe la présence du PEA dans différents tissus de rats et de cochons d'Inde. Elle constate en particulier sa présence dans le cerveau, le foie et les muscles. Elle souligne également que ses mécanismes d'action restent encore un mystère <sup>(5)</sup>.

Au début des années 1970, des effets du PEA sur les réponses immunitaires sont mis en évidence. Il peut diminuer l'intensité de différents processus immunitaires et inflammatoires <sup>(6)</sup>.

En 1993, Rita Levi-Montalcini, prix Nobel de médecine en 1986 pour ses travaux sur le facteur de croissance nerveuse (NGF), identifie avec son équipe les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du PEA. Elle avait mis en lumière le rôle des NGF dans l'inflammation et le fait qu'ils activaient les mastocytes. Elle montre que le PEA module les mastocytes hyperactifs, s'opposant ainsi aux actions inflammatoires des NGF <sup>(7)</sup>.

Le PEA est d'abord introduit comme complément alimentaire en Italie et en Espagne, deux pays dans lesquels les chercheurs ont été les premiers à réellement s'intéresser à cette molécule.



(2) Coburn AF et al., *The concept of egg yolk as dietary inhibitor to rheumatic susceptibility. The Lancet* 1960; 275(7129): 867-870.

(3) Coburn AF et al., *The effect of egg yolk in diets in anaphylactic arthritis (passive Arthus phenomenon) in the guinea pig. The Journal of Experimental Medicine*, 1954; 100: 425-435.

(4) Kuehl FA et al., *The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide agent. Journal of the American Chemical Society*, 1957; 79(20): 5577-5578.

(5) Bachur NR et al., *Fatty acid amides of ethanalamine in mammalian tissues. J Biol Chem* 1965; 240: 1019-1024.

(6) Perlik F et al., *The effect of N-(2 hydroxyethyl palmitamide (Impulsine) in acute respiratory tract infections. European Journal of Clinical Pharmacology* 1974; 7(6): 415-419.

(7) Aloe L et al., *A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. Agents actions* 39, 1993: Spec n°: C145-147.



## LE PEA ET LES DOULEURS DE L'ENDOMÉTRIOSE

Ces dernières années, des données expérimentales et cliniques, supportant l'implication des mastocytes dans les douleurs associées à l'endométriose, ont émergé. Un nombre accru de mastocytes activés a été observé dans les lésions endométriosiques, et en particulier dans les lésions profondément infiltrées, proches des nerfs et généralement associées aux douleurs pelviennes les plus sévères. Cela suggère que les mastocytes, des cellules du système immunitaire, pourraient contribuer aux douleurs endométriosiques par un effet direct sur la structure nerveuse. En fait, la dérégulation des mastocytes pourrait être responsable d'une libération excessive de cytokines et de facteurs de croissance. Ceux-ci semblent de surcroît favoriser la croissance et l'invasion de l'endomètre ectopique en induisant prolifération et angiogenèse. Les mastocytes pourraient donc constituer une cible novatrice pour des traitements visant à réduire l'inflammation, ainsi que l'allodynie et l'hyperalgie chez des femmes souffrant d'endométriose.

Parmi les molécules agissant sur les cellules immunitaires inflammatoires, le PEA palmitoyléthanolamide est particulièrement intéressant. Le PEA joue un rôle dans la maîtrise des processus inflammatoires en modulant l'activation des mastocytes et en contrôlant le comportement de la microglie. Le stress oxydant joue également un rôle important dans l'évolution de la maladie. La polydatine, un glycoside du resvératrol avec des activités antioxydantes, est parfois combinée au PEA sous une forme comiconisée dans le traitement des douleurs associées à l'endométriose<sup>(8)</sup>.

Des essais précliniques ont montré que le PEA ultramicronisé seul ou comiconisé avec de la polydatine réduit de façon significative les indices comportementaux des douleurs utérines et urétérales et diminue la formation de kystes<sup>(9)</sup>,<sup>(10)</sup>. Par ailleurs, chez des femmes, le PEA et la polydatine comiconisés ont nettement réduit la douleur pelvienne chronique associée à l'endométriose, seuls ou combinés à des traitements hormonaux ou anti-inflammatoires<sup>(11)</sup>. Enfin, dans une étude ouverte, 30 femmes diagnostiquées avec une endométriose avec un désir d'enfant ont pris deux fois par jour pendant dix jours du PEA ultramicronisé, puis du PEA et de la polydatine comiconisés, deux fois par jour pendant quatre-vingts jours. À la fin du traitement, les douleurs pelviennes chroniques,

la dyspareunie profonde, la dysménorrhée et dyschésie ont été améliorées chez toutes les femmes, de même que leur qualité de vie et leur bien-être psychologique. Des études contrôlées contre placebo et en double aveugle sont nécessaires pour évaluer les effets bénéfiques de ces traitements sur une vaste population<sup>(12)</sup>.

## LE PEA ET LES DOULEURS DES NEUROPATHIES DIABÉTIQUES

Le diabète est la première cause de neuropathies périphériques. C'est la complication la plus fréquente. Dix ans après un diagnostic de diabète de type 2, 20 % des patients ont une neuropathie périphérique douloureuse. Les douleurs ont une prédominance nocturne avec une impression de brûlure, avec un certain degré d'insensibilité et d'allodynie (une douleur déclenchée par un stimulus qui ne cause habituellement pas de douleur).

Soixante-dix personnes ont pris part à une étude randomisée, en quadruple aveugle et contrôlée contre placebo. Elles ont reçu quotidiennement pendant huit semaines 600 mg de PEA ou un placebo. Les résultats montrent que le PEA a diminué les douleurs des neuropathies diabétiques périphériques ainsi que l'inflammation. Il a également amélioré l'humeur et le sommeil. D'autres études sont nécessaires pour valider l'efficacité mécanistique du PEA<sup>(13)</sup>.

## LE PEA ET LES DOULEURS DE LA FIBROMYALGIE

Des travaux ont montré un défaut de production de PEA dans les muscles de personnes souffrant de fibromyalgie. Une première étude exploratoire a évalué l'efficacité thérapeutique de la duloxétine<sup>(14)</sup> associée à de la prégabaline<sup>(15)</sup> chez des personnes souffrant de fibromyalgie. Elle a également examiné les possibles bénéfices supplémentaires apportés par l'ajout à ce traitement de PEA. Ses résultats suggèrent son efficacité et son innocuité dans le traitement des douleurs associées à la fibromyalgie. Son introduction a apporté une amélioration significative des symptômes avec une baisse du nombre de points douloureux et une nette diminution de la douleur par rapport au traitement médicamenteux seul<sup>(16)</sup>. Une autre étude observationnelle rétrospective confirme que le PEA ultramicronisé, en traitement adjuvant, améliore nettement la douleur de patients souffrant de fibromyalgie<sup>(17)</sup>. D'autres études devront confirmer ces premiers résultats.

(8) Indraccolo U et al., Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 May; 150(1): 76-9.

(9) Luvone T et al., Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces viscerovisceral hyperalgesia in a rat model of endometriosis plus ureteral calculosis: role of mast cells. *Pain* 2016 Jan; 157(1): 80-91.

(10) Di Paola R et al., Co-micronized palmitoylethanolamide/Polydatin treatment causes endometriotic lesion regression in a rodent model of surgically induced endometriosis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 382.

(11) Giugliano E et al., The adjuvant use of N-palmitoylethanolamide and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Jun; 168(2): 209-213.

(12) Stochino L et al., Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: an open-label pilot study. *Int J Womens Health* 2019, 11: 443-449.

(13) Pickering E et al., A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. 2022 September, 30; 2063-2077.

(14) La duloxétine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

(15) La prégabaline est un médicament utilisé dans les douleurs neuropathiques, de l'épilepsie, et des troubles anxieux généralisés.

(16) Del Giorno R et al., Palmitoylethanolamide in fibromyalgia: results from prospective and retrospective observational studies. *Pain Ther* 2015 Dec; 4(2): 169-178.

(17) Schweiger V et al., Ultramicronized palmitoylethanolamide (um-PEA) as add-on treatment in fibromyalgia syndrome (FMS): retrospective observational study on 407 patients. *CNS Neurol Disord Drug Target*. 2019; 18: 326-333.



## LE PEA ET LES MAUX DE TÊTE

Le PEA est doté de propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Il a notamment la capacité de combattre la neuro-inflammation. Des études cliniques et précliniques suggèrent qu'il pourrait être bénéfique dans un vaste éventail de domaines thérapeutiques. Une méta-analyse de données publiées et non publiées a montré que le PEA est efficace sur l'intensité des douleurs, indépendamment du sexe ou de l'âge des sujets comme du type de douleur <sup>(18)</sup>. Des modèles expérimentaux d'inflammation et de douleur montrent que le PEA inhibe les processus inflammatoires par le biais d'une régulation de la dégranulation des mastocytes produisant ainsi des effets neuroprotecteurs et antinociceptifs. Or, l'hypothèse a été émise qu'une inflammation des méninges pourrait être impliquée dans la génération et l'entretien de la douleur qui accompagne les crises migraineuses. En atténuant les processus inflammatoires, le PEA pourrait jouer un rôle important dans l'apparition des crises et leur intensité.

Une étude ouverte a évalué l'effet d'une supplémentation deux fois par jour pendant trois mois avec 600 mg de microgranules de PEA administrés par voie sublinguale. Cinquante personnes souffrant de trois à huit crises de migraine sans aura, se traduisant par quatre à douze jours de maux de tête par mois, ont pris part à cette étude. Les

résultats montrent, à la fin du traitement, une amélioration significative de différents paramètres : le nombre de jours par mois avec des maux de tête a diminué, l'intensité de la douleur a été atténuée, la quantité d'analgésiques consommée réduite, de même que la réponse aux facteurs déclenchants. Ces résultats très prometteurs devront être confirmés par d'autres études cliniques <sup>(19)</sup>.

Une étude a comparé l'efficacité du PEA à celle de l'ibuprofène sur l'intensité de la douleur et sa durée chez des personnes souffrant de céphalées de tension. Quarante-quatre hommes et femmes, âgés de plus de 18 ans et souffrant d'au moins deux épisodes de maux de tête par mois, ont participé à cette étude. Dès l'apparition des maux de tête, ils ont pris 450 mg de PEA ou 400 mg d'ibuprofène. La plupart des maux de tête ont été réduits au bout de deux heures avec les deux traitements et pratiquement tous en quatre heures. Pour les douleurs modérées au début des maux de tête, il y avait un pourcentage plus élevé sans douleur au bout de deux heures. Cependant, elles disparaissaient plus rapidement avec le PEA en cas de sévères maux de tête. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait constituer une possible option de traitement pour les céphalées de tension. Des études de plus longue durée devront cependant être réalisées pour vérifier son efficacité et sa tolérabilité après un usage prolongé <sup>(20)</sup>.

(18) Paladini A et al., Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. *Pain Physician*. 2016; 19(2): 11-24.

(19) Dalla Volta G., et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide reduces frequency and pain intensity in migraine: a pilot study. *J Neurol Brain Dis* 2016; 3(1): 13-17.

(20) Briskey D et al., Efficacy of palmitoylethanolamide (Levagen+) compared to ibuprofen for reducing headache pain severity and duration in healthy adults; a double-blind, parallel, randomized clinical study. *Scientific research* 2022 July, 13(7): 690-701.



## LE PEA ET LES DOULEURS ARTICULAIRES

Plusieurs études montrent que le PEA pourrait constituer une alternative efficace pour soulager les douleurs articulaires. Ainsi, il s'est montré plus efficace que l'ibuprofène pour soulager les douleurs arthrosiques de l'articulation temporo-mandibulaire <sup>(21)</sup>.

Une étude randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle a évalué, chez des adultes présentant une arthrose du genou légère à modérée, les effets du PEA sur les symptômes de la maladie. Les participants ont pris quotidiennement pendant huit semaines 300 ou 600 mg de PEA ou un placebo. La supplémentation en PEA a significativement atténué la douleur et la raideur de l'articulation et amélioré sa mobilité. Les effets sur les douleurs articulaires, la raideur et le fonctionnement de l'articulation étaient dose-dépendants <sup>(22)</sup>.

Des personnes, âgées de 25 à 70 ans, souffrant de douleurs articulaires, ont pris, pendant deux semaines, 175 mg deux fois par jour d'une forme dispersible de PEA. En quinze jours, leurs douleurs articulaires ont été réduites efficacement. La douleur a commencé à diminuer après seulement trois jours de prise <sup>(23)</sup>.

## LE PEA ET LE SOMMEIL

Le sommeil est essentiel au bien-être physique et moral. Sa mauvaise qualité peut avoir de nombreuses répercussions néfastes sur la santé dans lesquelles l'inflammation joue un rôle non négligeable. En cas de sommeil de mauvaise qualité, on observe une augmentation des médiateurs de l'inflammation susceptible d'induire des symptômes physiques et cognitifs de perte de sommeil. L'inflammation peut également dans ce cas être augmentée à travers l'accroissement de l'activité du système sympatho-surrénalien, d'une baisse de la tolérance au glucose et de changements neuroendocriniens.

Le système endocannabinoïde régule de nombreux processus circadiens tels que la consommation alimentaire, les métabolismes périphériques ou la température du corps. Les endocannabinoïdes sont des molécules de signalisation qui suivent le rythme circadien. Un manque de sommeil peut donc perturber ce cycle. Cibler le système endocannabinoïde pourrait peut-être constituer une approche de la gestion des troubles du sommeil.

Le PEA travaille de façon synergique avec un endocannabinoïde, l'anandamide. Les concentrations de ce dernier sont faibles au moment de l'endormissement, augmentent tout au long du sommeil et sont élevées au moment du réveil. Les troubles du sommeil pourraient être



liés à une altération de la régulation de la signalisation de l'anandamide. Dans ce cas, un apport exogène de PEA serait susceptible de rétablir une bonne régulation, et ainsi d'améliorer le sommeil.

Dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, cent trois adultes ont consommé quotidiennement pendant huit semaines, au moment du coucher, 350 mg d'une forme biodisponible de PEA ou un placebo. La prise de PEA a significativement réduit la latence d'endormissement des personnes ayant des difficultés à s'endormir. Elle a également diminué, le matin, le temps nécessaire pour se sentir pleinement éveillé, et amélioré le fonctionnement cognitif au réveil. D'autres études devraient s'intéresser à la latence d'endormissement et/ou inclure des personnes présentant un sommeil gravement perturbé <sup>(24)</sup>.

## UNE FAIBLE BIODISPONIBILITÉ NATURELLE

Le PEA est naturellement lipophile et donc pratiquement insoluble dans l'eau. Il a ainsi une pauvre solubilité et est faiblement biodisponible. Les facteurs limitant son absorption incluent son taux de dissolution et la barrière aqueuse de la lumière intestinale. Ils sont également influencés par la lipophilie du PEA et la taille de ses molécules.

Une fois absorbé, le PEA est rapidement métabolisé et excrété. Sa durée de vie est courte. Ses niveaux plasmatiques reviennent à leurs valeurs initiales environ deux heures après son ingestion.

Compte tenu de ces éléments, dans les compléments alimentaires, le PEA utilisé est généralement émulsifié, micronisé, ou utilise des systèmes spécifiques de délivrance.

(21) Marini I et al., Palmitoylethanolamide versus nonsteroidal antiinflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain* 2012; 26: 99-104.

(22) Steels E et al., A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology* 2019 June; 27(3): 475-485.

(23) Briskey D et al., The effect of a dispersible palmitoylethanolamide (Levagen +) compared to a placebo for reducing joint pain in an adult population: a randomized, double-blind study. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*, 2021; 10(1): 9-13.

(24) Rao A et al., Palmitoylethanolamide for sleep disturbance. A double-blind, randomized, placebo-controlled interventional study. *Sleep Science and practice*, 2021; 5: 12.

Le seul magnésium  
synergisé par du silicium

# Magnésium SiMa

Du magnésium (bisglycinate) facilement absorbé associé à du silicium favorisant son entrée cellulaire : haute efficacité et tolérance optimale !



Flacon de 90 comprimés

Prix indicatif : 9,30 €

En pharmacie et sur les sites internet de produits de santé

 LABORATOIRE  
**DISSOLVUROL**

**Fabriqué en France**

Retrouvez tous nos produits sur  
[www.dissolvurol.com](http://www.dissolvurol.com)

