

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2010

N°

*Le chrome trivalent :
Intérêts et limites des suppléments*

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anne COTTE
Née le 18/10/1984
A Bourg-de-Péage

Aude DURET
Née le 15/04/1984
A Aubenas

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 2 Septembre 2010

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Pr Anne-Marie ROUSSEL

Membres :

Mme Muriel BOST, pharmacien hospitalier (UNESCO, Lyon)

Mme Catherine GAMELON, pharmacien d'officine

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEUR EMERITE (N = 1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N = 2)

BELLET

Béatrice

Pharmacie Clinique

RIEU

Isabelle

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)

TROUILLER

Patrice

Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N = 1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoît	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 6)

Lydia CARO (01-10-2007 au 30-09-2010)
Benjamin DUCAROUGE (01-10-2008 au 30-09-2011)
Romain HAUTECOEUR (01-10-2008 au 30-09-2011)
Laureline POULAIN (01-10-2009 au 30-09-2012)
Audrey BOUCHET (01-10-2009 au 30-09-2012)
Mathieu FAVIER (01-10-2009 au 30-09-2012)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Nous tenons à adresser nos remerciements

➤ aux membres du jury :

A Mme Anne-Marie Roussel, pour nous avoir guidées dans notre travail, merci pour votre disponibilité et votre sourire en toutes circonstances.

A Mme Muriel Bost, merci d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

A Mme Catherine Gamelon, merci de tout cœur pour ta présence aujourd'hui.

➤ aux professionnels qui nous ont éclairées sur certains points :

A Mesdames Diane Stearns et Hélène de Vecchy,

A Messieurs Richard Anderson et Pawel Szulc,

Merci d'avoir eu la gentillesse de répondre à nos demandes.

➤ à ceux qui nous entourent :

A mes parents,

Vous avez vécu au rythme de mes examens (et de mes humeurs !) pendant toutes ces années, en m'épaulant de manière constante.

Maman, merci d'avoir répondu patiemment à TOUS mes « mais le problème c'est que... ».

Papa, tu es sans doute mon premier supporter, merci d'être toujours avec moi.

A mon frère Alexandre,

Tu as toujours cru en moi, et ne manques pas de me valoriser. Récemment, tu as su me relancer et me rassurer dans les moments de doute, merci pour tes conseils.

A tous les membres de ma famille,

Merci pour vos encouragements et votre enthousiasme.

Un merci particulier à Thierry, tes conseils ont été bien utiles !

A Mme Degryse et les filles de la pharmacie,

Merci de m'avoir accueillie au sein de l'équipe, de vous être investies dans ma formation, et de m'avoir reboostée quand j'en avais besoin. C'est un plaisir de travailler avec vous.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours apporté votre soutien durant ces 7 années sans n'avoir jamais rien demandé en retour, pour n'avoir jamais douté de moi, pour ne m'avoir jamais remise en question. Je sais que je ne vous l'ai pas dit souvent, mais je vous aime très fort.

A ma sœur Mélina,

Parce que même si maintenant nous ne voyons plus que quelques fois par an, c'est toujours une vraie bouffée d'oxygène pour moi. Tu trouves toujours le temps de prendre de mes nouvelles et de me rappeler que tu es là en cas de problème... Merci.

A Cécile,

Parce que pharma c'est avant tout ma rencontre avec toi. Durant ces 7 années tu as été ma boussole, mon point de repère. Je ne sais pas encore de quoi mon avenir sera fait, mais je suis sûre d'au moins une chose : tu feras toujours partie de ma vie.

Aux amis, au passé et au présent, rencontrés en pharma,
Aux moments partagés ensemble, sur les bancs de l'amphi ou ailleurs. Je vous souhaite une bonne route. Un merci particulier à Charlotte, pour tes conseils avisés et concrets.

A tous ceux dont l'amitié m'est précieuse : mes amis de longue date, toujours fidèles, et mes amis grenoblois,
Merci pour votre présence, votre écoute, vos coups de main.

Enfin et surtout, à ma 'coéquipière' Aude, qui est bien plus que ça, mon amie, ma confidente,
Je suis heureuse de partager ce moment important avec toi. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A Nanou,
Parce que tu me connais par cœur et que je n'ai aucun secret pour toi. Parce que je me sens capable de tout affronter lorsque tu es à mes côtés.

A Adrien,
Pour être mon anti-stress et mon anti-dépresseur. Merci de croire en moi comme tu le fais, grâce à toi j'ai l'impression de pouvoir tout accomplir.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	6
Table des matières.....	8
Liste des figures et tableaux.....	10
Liste des abréviations	12
Introduction.....	14
I. Le chrome trivalent, élément-trace essentiel	16
I.1. Généralités	16
I.2. Rôle métabolique	18
I.2.1. Historique	18
I.2.2. Chrome et insuline.....	18
I.2.2.1. Action du Cr^{3+} sur le signaling de l'insuline.....	19
I.2.2.2. Action du Cr^{3+} via la chromoduline	24
I.2.3. Chrome et lipides.....	32
I.2.4. Rôle antioxydant et effet sur les cytokines pro-inflammatoires.....	32
I.2.5. Chrome et homéostasie du fer.....	35
I.2.6. Autres pistes... à vérifier	36
I.2.7. Conclusion	37
I.3. Métabolisme : absorption, distribution, élimination	37
I.3.1. Absorption	37
I.3.2. Distribution, stockage.....	42
I.3.3. Elimination.....	42
I.4. Sources alimentaires	43
I.5. Apports	45
I.5.1. Recommandations nutritionnelles	45
I.5.1.1. Apports nutritionnels conseillés (ANC)	45
I.5.1.2. Recommandations nutritionnelles américaines.....	46
I.5.2. Apports en Cr^{3+}	47
I.5.2.1. Estimation des apports.....	47
I.5.2.2. Facteurs susceptibles d'influencer l'apport en Cr^{3+}	49

I.5.3. Conclusions.....	50
I.6. Toxicité.....	51
I.7. Statut	53
I.7.1. Estimation du statut	53
I.7.2. Valeurs normales de la chromémie et de la chromurie	54
I.7.2.1. Chromémie	54
I.7.2.2. Chromurie.....	54
II. Groupes à risque de déficit et études de supplémentation en Cr³⁺	55
II.1. Causes et signes de déficit en Cr³⁺	55
II.2. Groupes à risque de déficit en Cr³⁺	57
II.2.1. Sportifs.....	57
II.2.2. Femmes enceintes.....	61
II.2.3. Sujets âgés	62
II.2.3.1. Statut en Cr ³⁺ de la personne âgée.....	62
II.2.3.2. Augmentation des besoins en Cr ³⁺ au cours du vieillissement	63
II.2.3.3. Etudes de supplémentation chez la personne âgée.....	65
II.2.3.4. Cas des femmes ménopausées	68
II.2.4. Sujets obèses ou en surpoids, atteints de syndrome métabolique, et diabétiques de type 2.....	71
II.2.4.1. Définitions, physiopathologie.....	71
II.2.4.2. Intérêt potentiel de la supplémentation en Cr ³⁺	75
II.2.4.3. Etudes de supplémentation	78
II.2.5. Tableau de synthèse	91
II.3. Limites de la supplémentation en Cr³⁺ : cas des sujets sains.....	95
III. Le chrome à l'officine	96
III.1. Compléments alimentaires : formes autorisées en France	96
III.2. Conseil pharmaceutique.....	101
Conclusion	102
Bibliographie.....	104
Annexes	124

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures

Figure n°1

Effets de la supplémentation en CrPic sur la teneur en cholestérol de la membrane cellulaire et sur le transporteur GLUT-4

Figure n°2

Effets de la supplémentation en Cr sur l'expression génique de certaines protéines

Figure n°3

Mécanisme d'action du chrome sur la signalisation de l'insuline

Figure n°4

Proposition d'un modèle de liaison chrome-peptide

Figure n°5

Mécanisme proposé pour le trajet du chrome depuis le sang jusqu'à la chromoduline

Figure n°6

Mécanisme proposé pour l'activation de l'activité kinase du récepteur de l'insuline par la chromoduline, en réponse à une stimulation par l'insuline

Figure n°7

Effets de la supplémentation en Cr sur les marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation vasculaire, chez des rats diabétiques

Figure n°8

Mécanismes de l'hyperglycémie par surcharge en fer

Figure n°9

Origines et conséquences d'un déficit en Cr³⁺

Figure n°10

Le sujet vieillissant est un sujet à risque de déficit en chrome

Figure n°11

Rappel : Synthèse des hormones stéroïdiennes

Figure n°12

Physiopathologie du diabète de type 2 et du syndrome métabolique

Figure n°13

Les diabétiques de type 2 et sujets atteints de syndrome métabolique sont des sujets à risque de déficit en Cr

Figure n°14

Mise en évidence de 2 profils de sujets : répondeurs et non répondeurs

Liste des tableaux

Tableau I

Alignement de séquences montrant la conservation du motif EDGEECDGCE d'ADAM19 chez différents mammifères. Alignement de séquences montrant la séquence proposée de liaison du Cr (III) NKDDNEECGD, conservée dans le récepteur de l'insuline (INSR) à travers les espèces

Tableau II

Fractions dialysables de Cr déterminées lors d'études in vitro

Tableau III

Fractions dialysables de Cr obtenues lors d'études in vivo

Tableau IV

Influence des formes chimiques sur l'absorption du chrome

Tableau V

Facteurs susceptibles de modifier l'absorption du Cr

Tableau VI

Apports nutritionnels conseillés pour le chrome

Tableau VII

« Adequate intakes » pour le chrome

Tableau VIII

Apports alimentaires quotidiens en Cr dans différents pays

Tableau IX

Effets d'une supplémentation en chrome sur la composition corporelle de sujets jeunes, dans le cadre d'une activité physique

Tableau X

Critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation

Tableau XI

Supplémentation en Cr³⁺ chez les sujets obèses et souffrant de syndrome métabolique

Tableau XII

Supplémentation en Cr³⁺ chez les diabétiques de type 2

Tableau XIII

Etudes de supplémentation dans les groupes à risque de déficit en Cr : récapitulatif

Tableau XIV

Quelques exemples de compléments alimentaires disponibles sur le marché français

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADAM19	A disintegrin and metalloproteinase 19
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AI	Adequate Intakes
AJR	Apport Journalier Recommandé
ANC	Apport Nutritionnel Conseillé
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARNm	Acide ribonucléique messenger
Asp ou D	Aspartate
B	Bore
Ca	Calcium
CEDAP	<i>Commission</i> interministérielle <i>d'étude</i> des produits destinés à une alimentation particulière
CH	Centre hospitalier
CHO-IR	Chinese hamster ovary cells expressing human insulin receptors (Cellules ovariennes de hamster chinois surexprimant le récepteur à l'insuline)
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLA	Acide linoléique conjugué
Co	Cobalt
Cr (III) ou Cr ³⁺	Chrome trivalent
Cr (VI) ou Cr ⁶⁺	Chrome hexavalent
CrCl ₃	Chlorure de chrome (III)
CrNic	Nicotinate de chrome (III)
CRP	Protéine C-réactive
CrPic	Picolinate de chrome (III)
CT	Cholestérol total
Cu	Cuivre
CV	Cardiovasculaire
Cys ou C	Cystéine
DG	Diabète gestationnel
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DJM	Dose journalière maximale
DT2	Diabétiques de type 2
EAT = TDS	Étude de l'alimentation totale (= Total Diet Study)
Fe	Fer
Fe ³⁺	Fer ferrique
FTG	Facteur de tolérance au glucose
Glu ou E	Glutamate
Gly ou G	Glycine
GS	Glycogène synthase

HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HMGCoA	Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A
HMJ	Hyperglycémie modérée à jeun
ICAM-1	Inter-cellular adhesion molecule 1
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INSR ou IR	Récepteur de l'insuline
IRS	Insulin receptor substrate (substrat du récepteur de l'insuline)
ITG	Intolérance au glucose (ou intolérant au glucose)
K	Potassium
LB	Levure de bière
LDL	Low density lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
Li	Lithium
LMWCr	Low-molecular-weight-chromium-binding substance (chromoduline)
MAPK	<i>Mitogen activated protein</i> kinase
MC	Masse corporelle
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
Mg	Magnésium
MG	Masse grasse
MM	Masse maigre
Mn	Manganèse
Mo	Molybdène
Na	Sodium
NFkB	Nuclear factor kappa-B
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
O	Oxygène
PI-3K	Phosphatidylinositol 3 kinase
PKB	Protéine kinase B
PTP1B	Phosphotyrosine phosphatase 1B
QTc	Intervalle QT corrigé
RDA	Recommended Dietary Allowances
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
S	Soufre
Se	Sélénium
SH2	Src homology 2
Si	Silicium
Sn	Etain
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
Tf-R	Récepteur de la transferrine
TG	Triglycérides
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
UCP-3	Uncoupling protein-3
Zn	Zinc

INTRODUCTION

Le chrome trivalent (Cr^{3+}) est un oligoélément essentiel. Il est assez répandu dans la nature et c'est sous cette forme que l'on retrouve le chrome dans l'alimentation. La forme hexavalente (Cr^{6+}), quant à elle, est moins abondante, très toxique, cancérigène et a pour origine principale la métallurgie.

Depuis plus de trois décades, les travaux sur le chrome trivalent ont mis en évidence son rôle clef dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline. Des effets antioxydant et hypolipémiant ont également été constatés. Cependant, le mécanisme moléculaire précis par lequel l'élément améliore l'action de l'insuline reste inconnu.

Chez l'homme, l'intérêt de l'administration de chrome à des patients diabétiques a été mis en évidence dès les années 1970, lorsqu'une patiente recevant une alimentation parentérale totale et développant des signes sévères de diabète, réfractaires à des doses élevées d'insuline, a vu tous ses symptômes corrigés après supplémentation en chrome.

Depuis, plusieurs études ont été menées chez l'homme, afin d'évaluer le réel bénéfice d'une supplémentation en chrome, et ce pour divers groupes de population. A ce jour encore, ce nutriment suscite un vif intérêt et de nombreuses questions. Pourtant, en France, peu de travaux ont été consacrés au chrome, à la détermination de nos besoins et aux bénéfices potentiels des suppléments.

Cette thèse a pour objectif, premièrement, d'évaluer les intérêts et les limites d'une supplémentation en Cr^{3+} et secondairement, de déterminer le type de population pouvant bénéficier d'une supplémentation.

Ainsi, dans une première partie nous présenterons le chrome trivalent : sa provenance, son rôle métabolique, son absorption ainsi que son devenir dans l'organisme. Nous aborderons également la notion d'apports alimentaires. Une seconde partie sera consacrée aux études

de supplémentation ayant été réalisées chez l'homme. Enfin, dans une troisième partie, nous nous intéresserons aux compléments alimentaires disponibles en France et à la place du pharmacien dans la dispensation de ces derniers.

I. Le chrome trivalent, élément-trace essentiel

I.1. Généralités

Le chrome est un élément chimique de symbole Cr et de numéro atomique $Z=24$. Il fait partie de la série des métaux de transition. C'est un métal dur, d'une couleur blanc grisâtre. Son étymologie vient du grec chroma signifiant couleur, car les composés du chrome sont diversement colorés. Le chrome est naturellement présent dans l'environnement ($\approx 0,02\%$ de la croûte terrestre). Il se trouve sous plusieurs degrés d'oxydation (ou états de valence), les trois principaux sont :

- ✓ 0 auquel correspond le chrome métal
- ✓ +3 que l'on rencontre dans les sels chromiques et dans les chromites [le chrome trivalent (III)]
- ✓ +6 qui est représenté par des oxydants : les chromates et les polychromates [le chrome hexavalent (VI)]

Le chrome métallique [Cr (0)] ne se trouve pas naturellement dans l'environnement, il est d'origine industrielle.

Le chrome trivalent [Cr (III)] est l'état le plus répandu dans la nature : on en trouve dans des minerais, tels que la chromite, qui contient de l'oxyde chromique (Cr_2O_3). Les sels de chrome trivalent peuvent être employés dans la teinture des textiles, l'industrie de la céramique et du verre, ainsi qu'en photographie. Il s'agit surtout d'un oligoélément essentiel ayant un rôle dans le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides. C'est sous cette forme que l'on retrouve le chrome dans l'alimentation, les compléments alimentaires et les spécialités pharmaceutiques.

Le chrome hexavalent [Cr (VI)] se trouve rarement de façon naturelle dans l'environnement, excepté dans la crocoïte (PbCrO_4). Il est très utilisé dans l'industrie (en métallurgie et dans l'industrie chimique en tant qu'oxydant notamment). De ce fait, les chromates (CrO_4^{2-}) et les bichromates ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$), qui sont observés dans l'environnement proviennent généralement de rejets industriels, leurs sels sont très toxiques pour l'homme et pour l'environnement.

En effet, les composés du chrome hexavalent sont toxiques :

- ✓ par inhalation : irritation du tractus pulmonaire
- ✓ par ingestion : inflammation massive du tube digestif (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, hématurie), lésions hépatiques et rénales
- ✓ par contact cutané : brûlure, insuffisance rénale aiguë après passage systémique

Dans le cas d'une intoxication chronique au Cr (VI) peuvent survenir des affections allergiques cutanées (dermatite eczématiforme) et respiratoires (asthme).

On a également mis en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire en lien avec l'exposition au Cr hexavalent. Les composés du Cr (VI) sont classés dans la catégorie des agents cancérogènes pour l'homme (groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (Barceloux, 1999).

Comme c'est le rôle nutritionnel du chrome qui nous intéresse ici, il ne sera question pour la suite que de sa forme trivalente.

Rappel sur la notion d'oligoélément ou élément-trace :

Le terme « oligoéléments » (ou « éléments-trace », en anglais « trace elements ») désigne les éléments trouvés d'une manière constante à l'analyse chimique des organismes vivants, mais en très faibles quantités (chez l'homme de l'ordre du milligramme ou microgramme). Ce sont des nutriments sans valeur énergétique mais dont la présence est essentielle au métabolisme. Certains d'entre eux ont été reconnus comme indispensables à la croissance et au développement de l'organisme et à son fonctionnement normal : ce sont les oligoéléments « essentiels », ils doivent être apportés par l'alimentation (Lavollay, 2009).

La définition d'éléments-trace essentiels répond à des critères précis : leur concentration dans les tissus vivants doit être relativement constante, leur carence doit se manifester par un défaut structural et/ou fonctionnel reproductible, ils doivent intervenir dans une réaction biochimique précise, les troubles dus à leur carence doivent pouvoir être prévenus ou corrigés par l'apport de ce seul élément (Jacotot et Campillo, 2003).

I.2. Rôle métabolique

I.2.1. Historique

Les effets du chrome ont été identifiés dans les années 50, quand Mertz et ses collaborateurs constatèrent que l'administration de levure de bière à des rats souffrant d'intolérance au glucose améliorait leur état. Ils appelèrent facteur de tolérance au glucose (FTG) la substance inconnue qui semblait intervenir (Mertz et Schwarz, 1959).

Des recherches ultérieures permirent de montrer que le chrome était l'un des composants principaux du FTG. Dans les années 70, on découvrit que le chrome était indispensable au métabolisme des hydrates de carbone. On constata que chez des malades alimentés par voie parentérale, les préparations nutritionnelles exemptes de chrome entraînaient des symptômes de diabète, qui ne cédaient pas à l'administration d'insuline. Cependant ces symptômes disparaissaient après addition de chrome à ces mêmes solutions (Jeejeebhoy *et al.*, 1977). Les résultats d'études cliniques mises en œuvre pour expliquer cet étrange phénomène permirent alors d'identifier le chrome (III) comme cofacteur indispensable à l'action de l'insuline (Vincent, 2000).

On put alors établir l'interaction du chrome avec l'insuline *in vitro* et *in vivo* et constater que son site d'action n'était autre que la membrane des cellules insulinosensibles.

I.2.2. Chrome et insuline

Le chrome trivalent (Cr^{3+}) joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline (Anderson, 1997a).

Deux hypothèses peuvent expliquer l'effet potentialisateur de l'insuline, du chrome trivalent :

- ✓ d'une part, une action d'origine extracellulaire, sur différentes étapes du signaling de l'insuline
- ✓ d'autre part, l'existence d'un mécanisme intracellulaire via la chromoduline

I.2.2.1. Action du Cr³⁺ sur le signaling de l'insuline

Nous avons rappelé en ANNEXE 1 les différentes étapes du signaling de l'insuline.

Selon plusieurs auteurs, il semblerait qu'il existe un mode d'action extracellulaire du chrome quant au signaling de l'insuline. A son origine serait une interaction entre Cr³⁺ et récepteur à l'insuline au niveau du site acide de ce dernier (Dinakarpandian, 2004). Cette hypothèse ne serait pas sans rappeler la proposition originale de Mertz d'une interaction ternaire entre Cr, insuline et récepteur à l'insuline (Mertz, 1974).

Anderson, quant à lui, a montré que le Cr induisait une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, un renforcement de la liaison insuline/récepteur, une augmentation de l'internalisation de l'insuline et une amélioration de la sensibilité des cellules β (Anderson, 1997a).

➤ Etudes chez l'animal

En 2006, une étude in vivo réalisée sur des rats obèses insulino-résistants a montré que la supplémentation en chrome pouvait augmenter le transport du glucose en améliorant la signalisation cellulaire par l'intermédiaire du récepteur de l'insuline dans le muscle squelettique. En effet une augmentation de la phosphorylation de IRS-1 et de l'activation de la PI-3 kinase a été observée chez les rats obèses ayant reçu du picolinate de chrome (CrPic). De plus, il y a eu une réduction du taux et de l'activité de la protéine phosphatase spécifique PTP1B, les raisons de ces effets ne sont pas connues, mais il est possible que le CrPic module l'expression génique et/ou la dégradation de la protéine.

Il faut noter que si l'action de l'insuline chez les rats obèses a été partiellement restaurée grâce au CrPic, en revanche, la sensibilité à l'insuline de rats maigres n'a pas été augmentée suite à l'administration de Cr. Le phénotype doit donc être pris en compte lorsque l'on s'intéresse aux effets du chrome sur l'action de l'insuline in vivo (Wang *et al.*, 2006).

En 2002, dans une autre étude in vivo sur des rats obèses et insulino-résistants, les mêmes auteurs avaient déjà conclu que la supplémentation en chrome renforçait la translocation du

transporteur de glucose 4 (GLUT-4) dans le muscle squelettique et améliorait la sensibilité à l'insuline (Cefalu *et al.*, 2002).

Figure n°1

Effets de la supplémentation en CrPic sur la teneur en cholestérol de la membrane cellulaire et sur le transporteur GLUT-4 (Cefalu *et al.*, 2002)

<i>Oral chromium picolinate (Cr-Pic) in JCR:LA corpulent rats that consumed water (control) or Cr-Pic for 12 wk: lipids and membrane-associated glucose transporter (Glut)-4¹</i>				
		Cholesterol/HDL cholesterol ratio		Membrane-associated Glut-4 ²
	<i>n</i>	Baseline	End of study	End of study
Lean rats				
Control	5	1.76 ± 0.04	1.88 ± 0.02	137.2 ± 7.6
CrPic	5	1.70 ± 0.05	1.76 ± 0.10	132.8 ± 3.9
Obese rats				
Control	5	2.51 ± 0.18	3.19 ± 0.35	93.8 ± 6.9
CrPic	6	2.56 ± 0.22	1.86 ± 0.10*	142.4 ± 6.0**

¹ Values are means ± SEM; * *P* < 0.05 vs. control; ** *P* < 0.01 vs. control.
² ASU (arbitrary scanning units), postinsulin stimulation.

De plus, la phosphorylation des IRS au niveau d'une sérine, empêchant ainsi la phosphorylation sur une tyrosine, induirait une insulino-résistance.

On envisage donc également la possibilité que l'amélioration de la signalisation cellulaire par le Cr soit secondaire à la réduction de l'activité sérine kinase (Qiao *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2006).

➤ Etudes in vitro

Cellules musculaires

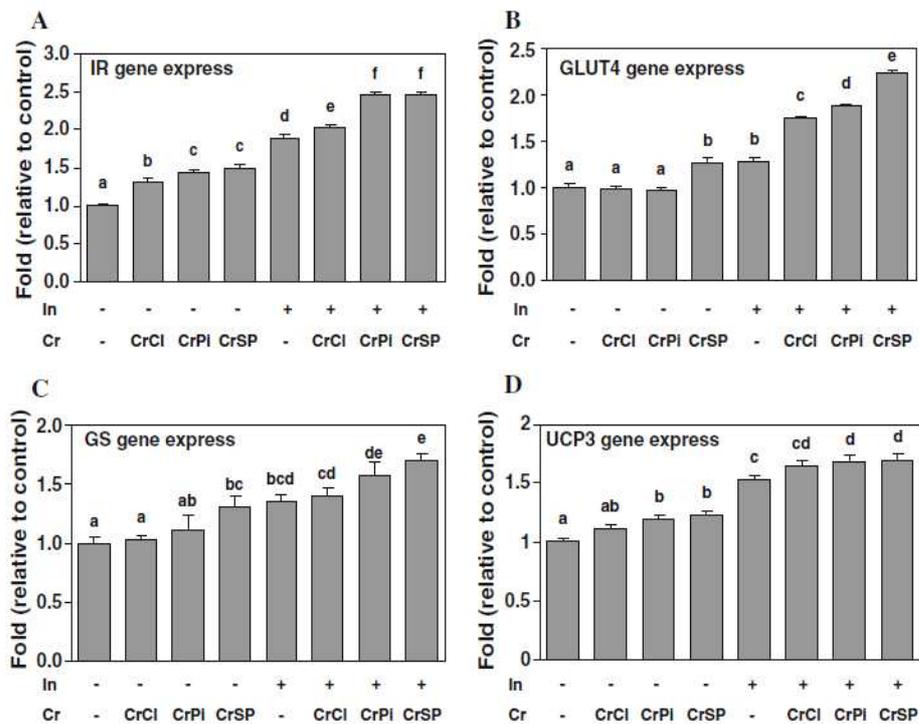
Les observations faites in vivo sont en accord avec les conclusions d'une étude in vitro, réalisée à partir de cellules musculaires de souris, suggérant que le Cr augmente la phosphorylation du récepteur à l'insuline et de l'IRS-1 (Miranda et Dey, 2004).

La supplémentation en Cr pourrait également améliorer l'expression génique de certaines protéines. En effet, on a montré récemment que le chrome améliorait l'absorption et le métabolisme du glucose, induits par l'insuline, en augmentant les taux d'ARNm de IR (récepteur à l'insuline), GLUT-4, GS (glycogène synthase), et UCP-3 (uncoupling protein-3) dans les cellules musculaires squelettiques (Qiao *et al.*, 2009).

NB : UCP-3 (uncoupling protein-3) est une protéine qui stimule le transport du glucose et la translocation du GLUT-4 vers la surface cellulaire dans les cellules du muscle squelettique, en activant une voie dépendante de la PI-3 kinase.

Figure n°2

Effets de la supplémentation en Cr sur l'expression génique de certaines protéines (Qiao *et al.*, 2009)



NB : Des lettres différentes indiquent des différences significatives ($p < 0,05$).

Bien que le nombre de récepteurs de l'insuline n'ait pas été directement mesuré dans ces expériences, les résultats suggèrent que le nombre de récepteurs pourrait être plus grand dans les cellules cultivées en présence de chrome, puisque les taux d'ARNm de l'IR étaient plus élevés dans ces cellules (Qiao *et al.*, 2009).

Cellules ovariennes

Les expériences menées par Wang *et al.* (2005) sur des cellules CHO-IR (cellules ovariennes de hamster chinois, surexprimant le récepteur à l'insuline humain) ont montré que le chrome cellulaire potentialisait la signalisation de l'insuline en augmentant l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, mais sans inhiber l'activité phosphatase de la PTP1B. Les auteurs ont suggéré que les effets du chrome sur l'activation du récepteur de l'insuline dans ces cellules se produiraient via un mécanisme indirect, et non par une interaction directe avec le domaine kinase. Plusieurs de leurs résultats ont indiqué que le chrome exerçait ses effets à l'intérieur des cellules plutôt qu'en se liant aux domaines extracellulaires.

Adipocytes

Des expériences menées sur des adipocytes 3T3-L1 ont montré que le chrome favorisait le transport et le métabolisme du glucose, mais qu'il n'avait pas d'effet significatif sur les protéines impliquées dans les voies de signalisation de l'insuline (Chen *et al.*, 2006 ; Wang et Yao, 2009).

Seul un effet sur la MAP kinase p38 (une isoforme de MAPK) a été observé : le traitement des cellules par du CrPic entraînait une augmentation de l'activation de la protéine (Wang et Yao, 2009).

D'après Chen *et al.* (2006), le Cr stimule la translocation du GLUT-4 vers la membrane plasmique des adipocytes 3T3-L1 en diminuant le taux de cholestérol dans cette membrane. En effet, ils ont montré que le chrome stimulait le recrutement des vésicules contenant le GLUT-4 intracellulaire, dans une région voisine de la face cytoplasmique de la membrane ; et ont constaté que le traitement des cellules par du chrome réduisait la quantité de cholestérol de la membrane plasmique. Ceci suggère que l'action bénéfique du chrome sur l'insulinosensibilité consisterait en une redistribution du GLUT-4 et qu'il s'agirait d'un mécanisme cholestérol-dépendant.

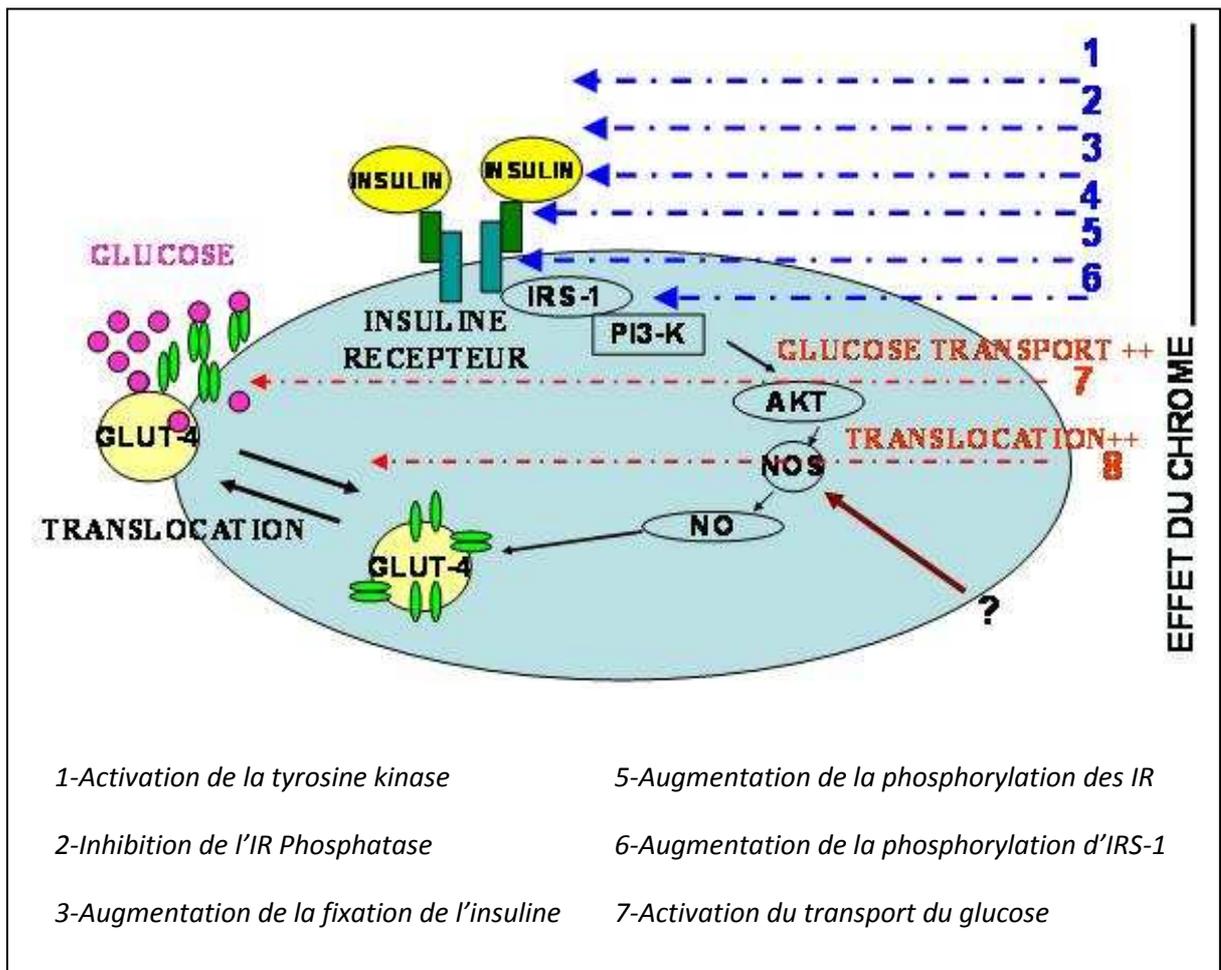
Cette hypothèse confirme des observations antérieures. En effet, on avait déjà observé que lorsque la fluidité membranaire augmentait, le transport du glucose était favorisé et vice versa (Czech, 1980 ; Pilch *et al.*, 1980).

On avait également démontré que dans les cellules ayant été exposées au Cr, la teneur en cholestérol de la membrane plasmique était réduite (d'où une augmentation de la fluidité membranaire), et l'internalisation de l'insuline amplifiée (Evans et Bowman, 1992).

Cette propriété qu'a le Cr d'influencer la fluidité membranaire pourrait expliquer, au moins en partie, qu'il favorise la sensibilité à l'insuline. D'ailleurs, la réintégration de cholestérol exogène dans la membrane plasmique bloque l'action du chrome (Chen *et al.*, 2006).

Figure n°3

Mécanisme d'action du chrome sur la signalisation de l'insuline
(Communication personnelle de R.A. Anderson)



I.2.2.2. Action du Cr³⁺ via la chromoduline

➤ Définition, description

Un oligopeptide de liaison du chrome, la chromoduline (aussi connue en anglais sous le nom de low-molecular-weight-chromium-binding substance ou LMWCr) assurerait une fonction d'auto-amplification du système insulinique.

C'est en 1981 que fut signalée pour la première fois l'existence du LMWCr, suite à sa découverte dans des cellules de foie de souris, auxquelles on avait préalablement injecté une dose unique de chromate de potassium. Le LMWCr se trouvait également dans les urines et dans les selles 2h après l'injection. Les chercheurs suggérèrent alors que le LMWCr se formait dans le foie et participait à la rétention et l'excrétion du chrome dans l'organisme (Yamamoto *et al.*, 1981).

La chromoduline possède un poids moléculaire d'environ 1500 Da et se compose de seulement quatre types d'acides aminés, à savoir la glycine, la cystéine, le glutamate et l'aspartate (pour un ratio respectif de 2:2:4:2), les groupements carboxylates constituant plus de la moitié du total des résidus d'acides aminés (Davis et Vincent, 1997a). Malgré les tentatives de séquençage par dégradation d'Edman, RMN, spectroscopie et spectrométrie de masse, sa séquence d'acides aminés reste encore inconnue à ce jour.

Cependant, une étude réalisée en 2004 décrit les séquences EDGEECDCGE et DGEECDGEE comme deux candidates plus que probables en ce qui concerne le génome humain. Toutes deux correspondent à la même région du domaine désintégrine d'une protéine présente chez l'homme et la souris : ADAM19 (un domaine 19 désintégrine et métalloprotéinase). Leur localisation sur ADAM19 se situe tout à la fin d'un exon, ce qui laisse supposer que le LMWCr pourrait être le produit d'un épissage alternatif. C'est la sous-séquence EECGD qui se lie à la sous-unité α extracellulaire du récepteur à l'insuline par l'intermédiaire d'une région riche en acides (-NKDDNEECGD-) se trouvant vers la fin du domaine L1 et au début de la région « riche en cystéine ». Cette sous-séquence et la région acide sont conservées chez la souris et le rat (Dinakarpandian *et al.*, 2004).

Tableau I

Alignement de séquences montrant la conservation du motif EDGEECDGCE d'ADAM19 chez différents mammifères. Alignement de séquences montrant la séquence proposée de liaison du Cr (III) NKDDNEECGD, conservée dans le récepteur de l'insuline (INSR) à travers les espèces (d'après Dinakarbandian *et al.*, 2004).

Protéine	Espèce	Séquence
ADAM19	Homme	GNGYLE EDGEECDG EEEEENNP
ADAM19	Souris	GNGYLE EDGEECDG EEEEENNP
ADAM19	Rat	GNGYLE EDGEECDG EEDECKNP
INSR	Souris	NKDD NEECGD VCPGT
INSR	Rat	NKDD NEECGD VCPGT
INSR	Homme	NKDD NEECGD ICPGT

Cette étude évoque également la possibilité que le LMWCr ne soit pas un peptide décamerique, formé d'une séquence continue, mais plutôt un dimère formé de deux unités pentamériques (E:D:G:C::2:1:1:1) reliées par un pont disulfure (Levina *et al.*, 2003 ; Dinakarbandian *et al.*, 2004).

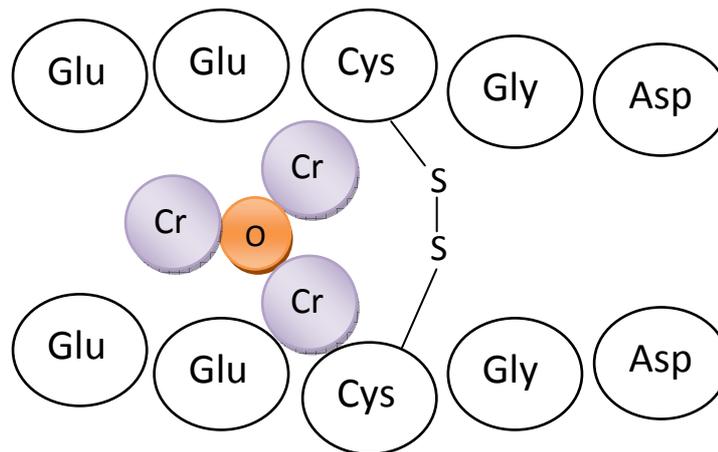
NB : ADAM19 étant une protéine membranaire à domaines extracellulaires, il est difficile d'expliquer qu'elle puisse être à l'origine du LMWCr et de son complexe d'action intracellulaire. Cependant, cet argument ne serait pas à prendre en compte si le chrome pouvait agir de façon extracellulaire. La conservation du motif amène toutefois à penser qu'il joue un rôle important, et qu'il est au mieux un candidat plus que légitime pour le LMWCr (Dinakarbandian *et al.*, 2004).

La chromoduline est stockée sous sa forme libre (apochromoduline) dans le cytosol (Yamamoto *et al.*, 1984) et le noyau des cellules hépatiques (Clodfelder *et al.*, 2001). Malgré son faible poids moléculaire, elle peut lier jusqu'à quatre ions Cr³⁺ et former un assemblage tétranucléaire qui va être stabilisé par les liaisons ioniques entre Cr³⁺ et groupements carboxylates de l'oligopeptide (Davis et Vincent, 1997a ; Jacquamet *et al.*, 2003). L'environnement du chrome serait composé principalement voire exclusivement d'atomes d'oxygène (qui par la formation de liaisons stabiliseraient davantage l'ensemble), il n'y aurait ni pont Cr-O ni pont Cr-S (Jacquamet *et al.*, 2003) et il semblerait que les atomes de chrome

soient disposés de façon à avoir un ion chromique isolé + une unité trinuécléaire (Hatfield *et al.*, 2006 ; Jacquamet *et al.*, 2003).

Figure n°4

Proposition d'un modèle de liaison chrome-peptide (Dinakarpandian *et al.*, 2004)



La chromoduline a été isolée à partir du foie ou des reins de plusieurs mammifères puis purifiée. Cependant un autre oligopeptide (M-lowmolecular-weight Cr-binding substance) a pu être isolé à partir de colostrum bovin. Il peut lui aussi fixer le chrome, il contient les mêmes acides aminés mais dans des proportions nettement différentes et a la capacité de stimuler le métabolisme du glucose via son action sur l'insuline chez les adipocytes de rats (Yamamoto *et al.*, 1988). Cette relation entre les oligopeptides présents dans le lait et ceux présents dans le foie mériterait des études complémentaires, mais semble en tout cas suggérer la possibilité que d'autres oligopeptides riches en groupements carboxylates pourraient exister et jouer un rôle dans le transport ou l'action du chrome (Vincent, 2004).

C'est en 2000 que J.B. Vincent proposa 'chromoduline' comme nouveau nom pour le LMWCr, en raison de la similitude de son mécanisme d'action avec celui de la protéine calmoduline, capable de fixer le calcium. Toutes deux se lient à 4 ions métalliques, suite à un flux de l'ion respectivement concerné et toutes deux sont capables, sous leur forme holoprotéine, d'interagir de façon sélective avec des kinases et phosphatases, stimulant ainsi leur activité.

Depuis la publication d'Hatfield en 2006, quelques chercheurs se sont questionnés sur l'existence de la chromoduline et ont émis l'hypothèse qu'elle pouvait n'être qu'un artefact de la procédure d'isolement (Gaggelli *et al.*, 2002 ; Levina *et al.*, 2007 ; Peterson *et al.*, 2008). Ces laboratoires ont tenté sans succès d'isoler la chromoduline, mais ont rapporté l'isolement de plusieurs protéines de liaison du Cr^{3+} dans des tissus hépatiques de bovins (Peterson *et al.*, 2008) et diverses cellules de mammifères (Levina *et al.*, 2007). Ces isolats n'avaient pas d'activité biologique (Peterson *et al.*, 2008) (excepté un capable d'inhiber la tyrosine phosphatase), ce qui va à l'encontre du fait que le LMWCr active le récepteur de l'insuline.

En 2008, Viera et son équipe ont cependant publié un travail, soutenant l'existence du LMWCr comme unique protéine de liaison du chrome avec une activité biologique ayant trait au signaling de l'insuline. Ils rejettent ainsi la proposition selon laquelle il ne s'agirait que d'un artefact de la procédure de purification et apportent par la même occasion leur soutien au laboratoire de Vincent.

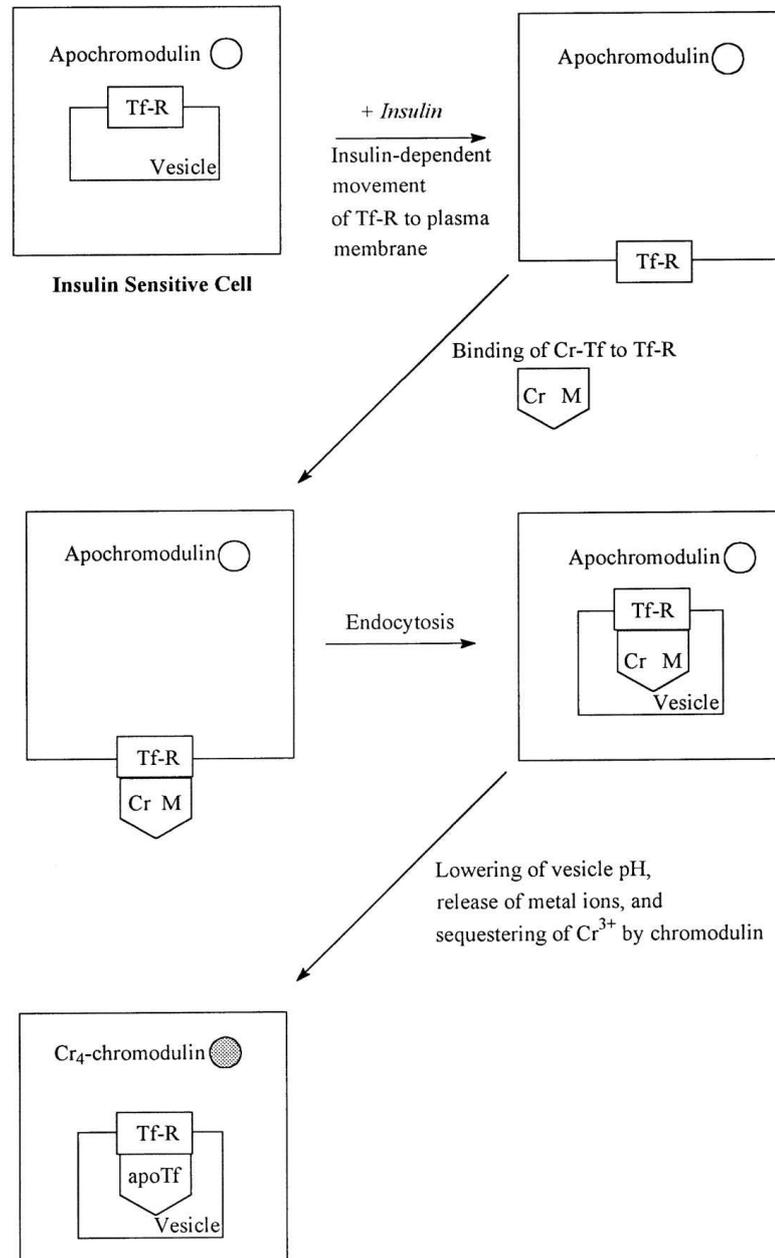
➤ Mécanisme d'action

Une fois saturée en chrome, la chromoduline va pouvoir se lier au récepteur de l'insuline, renforçant ainsi son activité tyrosine kinase (Davis et Vincent, 1997b).

Une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline induit un flux de chrome depuis le sang jusqu'aux cellules insulinosensibles. Le transport du chrome semble être assuré par la protéine transferrine (Clodfelder *et al.*, 2001).

Figure n°5

Mécanisme proposé pour le trajet du chrome depuis le sang jusqu'à la chromoduline (Vincent, 2000)

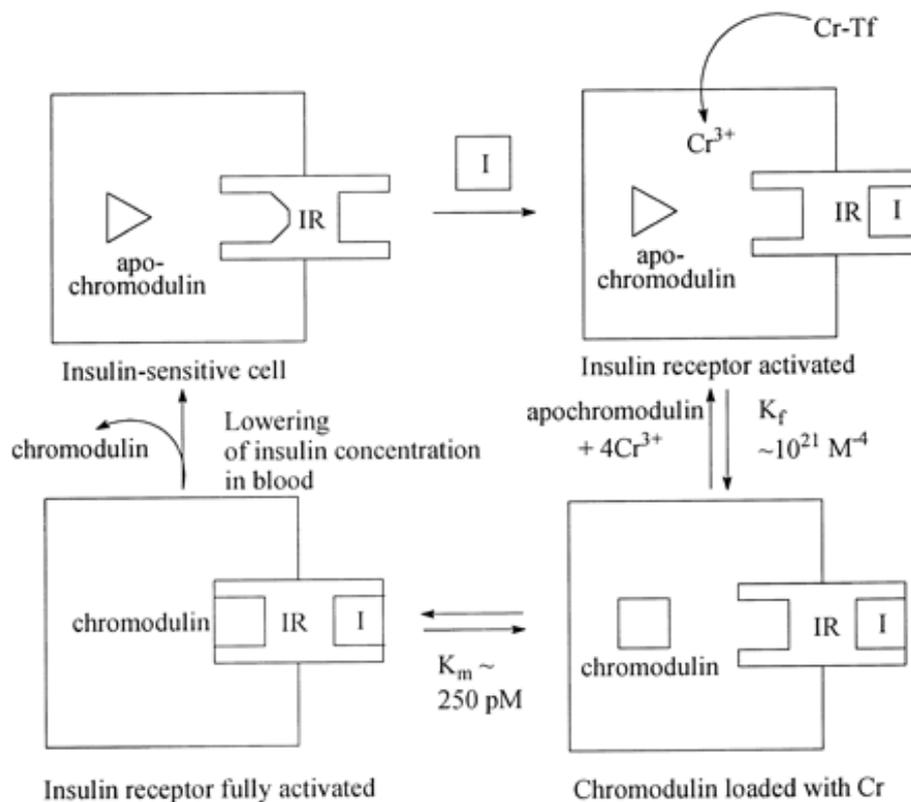


En réponse à l'augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline, le récepteur de la transferrine (Tf-R) des cellules insulinosensibles migre des vésicules vers la membrane plasmique. La transferrine (pentagone), capable de fixer deux ions métalliques [ici un ion chrome et un autre cation (M)], se lie alors au récepteur qui est ensuite internalisé par endocytose. Le pH de la vésicule alors modifié provoque la libération des ions métalliques par la transferrine. Le chrome relargué à partir des multiples molécules de transferrine est séquestré par l'apochromoduline (cercle vide) formant ainsi la chromoduline [saturée en chrome (cercle gris)].

La transferrine possède deux sites de fixation de métaux. Curieusement, l'affinité du Cr pour chaque site varie d'un facteur 5. Le Cr (III) va pouvoir déplacer le Fe (III) d'un site, tandis que le Fe (III) pourra déplacer le Cr (III) de l'autre. Cette différence de capacité de liaison du chrome aux deux sites de liaison semble basée sur la structure des deux sites. Cette particularité permettrait à la transferrine, à partir du moment où l'oligoélément est présent dans le sang, de transporter le chrome en priorité dans au moins un des sites (Clodfelder et al., 2001).

Figure n°6

Mécanisme proposé pour l'activation de l'activité kinase du récepteur de l'insuline par la chromoduline, en réponse à une stimulation par l'insuline (Vincent, 2000)



Le récepteur de l'insuline (IR) passe de la forme inactive à la forme active suite à la liaison de l'insuline (I). Cette modification entraîne un flux de chrome (sous la forme Cr-transferrine, Cr-Tf) depuis le sang vers les cellules insulinosensibles, où il y a fixation de l'oligoélément à l'apochromoduline (triangle). L'holochromoduline, ou 4Cr-chromoduline (carré), obtenue va pouvoir se lier au récepteur de l'insuline, augmentant ainsi davantage son activité kinase. L'apochromoduline est en revanche incapable de se lier au récepteur de l'insuline et donc de modifier son activité kinase. Lorsque la concentration plasmatique en insuline diminue, on observe la relaxation conformationnelle du récepteur et l'holochromoduline est éliminée de la cellule.

L'ajout de chromoduline à des membranes adipocytaires de rats, en présence de 100 nmol/L d'insuline, entraîne une stimulation concentration-dépendante (jusqu'à 8 fois supérieure) de l'activité protéine kinase (Davis et Vincent, 1997b).

D'autres métaux de transition, communément associés aux systèmes biologiques, ne sont pas capables de fournir à l'apochromoduline cette capacité à stimuler l'activité kinase, ce qui indique que la reconstitution est spécifique du chrome.

NB : Le chrome sous forme de picolinate de chrome (le complexe le plus fréquemment retrouvé dans les compléments alimentaires, dans la plupart des pays) pénètre les cellules par un mécanisme différent. La libération du chrome à partir du picolinate de chrome (afin de permettre l'utilisation de l'oligoélément par les cellules) nécessite une réduction des ions Cr^{3+} , processus pouvant potentiellement mener à la production de radicaux hydroxyles nuisibles (Vincent, 2000).

En résumé, la chromoduline est capable de potentialiser l'action de l'insuline, une fois celle-ci fixée à son récepteur. Cette potentialisation ou auto-amplification du système insulinique découle de la capacité de la chromoduline à maintenir la stimulation de l'activité tyrosine kinase. Une fois l'insuline liée à son récepteur, la chromoduline se fixe au récepteur activé sur la face interne de la membrane cellulaire, multipliant ainsi son activité protéine kinase par 8.

Cet effet d'auto-amplification pourrait être renforcé par l'inhibition de la phosphotyrosine phosphatase, qui inactive la tyrosine kinase. Cependant, une étude complémentaire serait nécessaire pour comprendre les résultats contradictoires de Davis *et al.* (1996) qui ont constaté que la chromoduline pouvait activer la phosphotyrosine phosphatase associée à la membrane des adipocytes (ce qui devrait se traduire par une atténuation de l'action de l'insuline, plutôt qu'une amélioration).

Mais la chromoduline posséderait également une activité phosphatase intrinsèque. Cette activité a en tout cas été observée pour du LMWCr extrait de foie de poulet (Hatfield *et al.*, 2006 ; Viera *et al.*, 2008) et d'alligator américain (Hatfield *et al.*, 2006).

NB : L'activation du récepteur de l'insuline est très similaire dans les trois classes animales suivantes : reptiles, oiseaux et mammifères (Lance *et al.*, 1993), ceci justifiant les nombreuses études visant à isoler et caractériser le LMWCr chez ces différentes classes.

Cependant des précautions sont à prendre quant à l'interprétation des résultats obtenus, en raison de la présence persistante de traces d'enzymes phosphatases dans le matériel utilisé.

➤ Elimination de la chromoduline

Les taux d'insuline chutant et l'activité des récepteurs diminuant, la chromoduline va migrer depuis la cellule jusqu'au sang, où elle va ensuite être excrétée dans l'urine (Lamson et Plaza, 2002).

Le chrome retrouvé dans l'urine se présente donc sous la forme de l'oligopeptide chromoduline.

Récemment a été proposée l'hypothèse selon laquelle le rôle principal de la chromoduline serait d'être l'agent de détoxification du Cr (III). Il est sans doute vrai que la chromoduline peut servir à cette fonction. Cependant l'expression de l'apochromoduline ne semble pas être augmentée par l'entrée de chrome dans les cellules, comme on pourrait s'y attendre d'un agent de détoxification [une injection de Cr³⁺ ou de chromate chez des souris ne stimule pas la production d'apochromoduline (Yamamoto *et al.*, 1984)]. Au lieu de cela, elle semble maintenue sous contrôle homéostatique. En effet les cellules semblent maintenir des taux constants d'apochromoduline, de façon à être prêtes à traiter le Cr (III) entrant.

Il est également difficile d'expliquer, en considérant la chromoduline uniquement comme agent de détoxification, sa migration des tissus insulinosensibles jusqu'à l'urine suite à une charge en insuline, d'autant que l'oligopeptide est capable d'amplifier l'action de l'insuline.

Il semble donc préférable de considérer la chromoduline comme un agent de transport du chrome plutôt que comme un agent de détoxification (Clodfelder *et al.*, 2001).

I.2.3. Chrome et lipides

L'insuline joue un rôle dans le métabolisme des lipides, qui est rappelé en ANNEXE 2. Il semble donc logique que le chrome, en tant que potentialisateur de l'insuline, ait une action indirecte à ce niveau.

De plus, un effet indépendant de l'hormone a été évoqué : il semble que le chrome inhibe l'enzyme hépatique hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase (HMGCoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol, d'où un effet hypolipémiant (Zima *et al.*, 1998).

Chez le rat, plusieurs études ont montré que la supplémentation en chrome avait un effet bénéfique sur le profil lipidique : diminution des taux sériques de cholestérol total et de triglycérides, et augmentation du cholestérol HDL (Shindea *et al.*, 2004 ; Cefalu *et al.*, 2002).

Cependant, en ce qui concerne l'effet de la supplémentation en chrome sur le métabolisme lipidique chez l'homme, les résultats rapportés antérieurement sont variés (cf études de supplémentation dans la deuxième partie).

Dans une étude récente, Cefalu *et al.* (2010) ont rapporté une baisse de la quantité de lipides myocellulaires, ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, chez des sujets insulinorésistants recevant du Cr, et ont suggéré que le Cr pourrait modifier la sensibilité à l'insuline via une modulation du métabolisme des lipides dans les tissus périphériques.

I.2.4. Rôle antioxydant et effet sur les cytokines pro-inflammatoires

L'ANNEXE 3 rappelle les relations entre stress oxydant et insulinorésistance.

L'hyperglycémie est connue pour favoriser la génération d'espèces réactives de l'oxygène et le stress oxydant chez les rats et les patients diabétiques (Jain *et al.*, 1989 ; Jain *et al.*, 2007). Le stress oxydant active le facteur de transcription NFkB, qui va alors subir une translocation nucléaire et se lier à l'ADN, favorisant la transcription de cytokines pro-inflammatoires participant à la cascade de l'insulinorésistance (Evans *et al.*, 2005).

Le chrome présenterait un effet antioxydant indirect qui passerait par la régulation des cytokines pro-inflammatoires et de l'insulinémie, marqueurs biologiques dont l'élévation dans le sang est associée à l'élévation du stress oxydant (Roussel et Hininger-Favier, 2009).

En 2001, un mécanisme d'action moléculaire impliquant une modulation de la sécrétion de TNF- α par le chrome a été proposé par Jain et Kannan. Sur des cellules adipocytaires U937, en présence d'apports élevés de glucose mimant le diabète, une inhibition par le chrome de la sécrétion de TNF- α a été observée. Le chrome bloque également la sécrétion du TNF- α et la peroxydation lipidique dans ces cellules soumises à un stress induit par le peroxyde d'hydrogène. Ces résultats suggèrent un effet antioxydant du chrome trivalent.

Des travaux récents chez l'homme ont corroboré ces conclusions (Anderson *et al.*, 2001 ; Cheng *et al.*, 2004 ; Jain *et al.*, 2007).

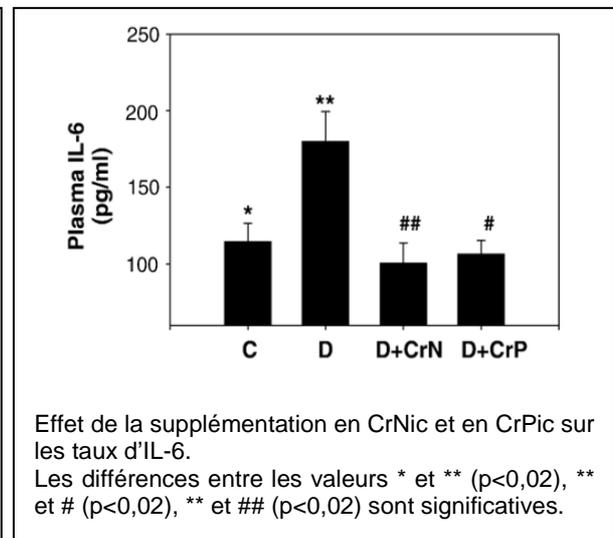
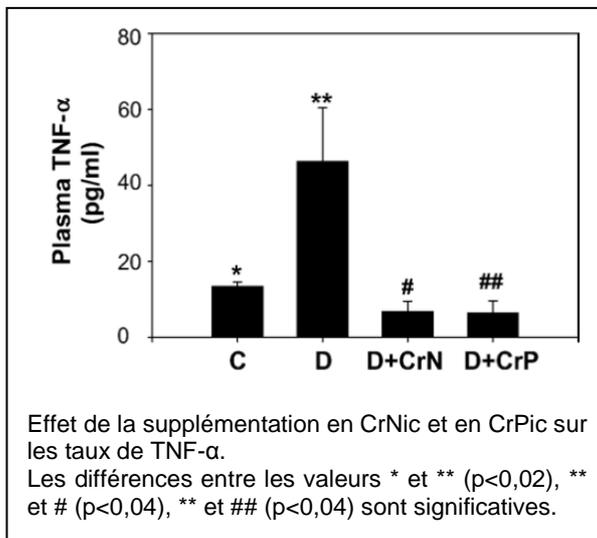
Récemment, une autre étude a décrit un effet protecteur du chrome contre la glycosylation protéique en utilisant des érythrocytes traités par une forte concentration en glucose (Jain *et al.*, 2006).

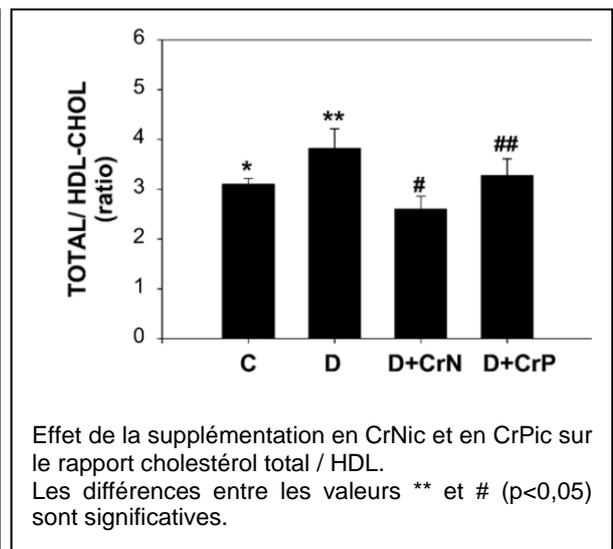
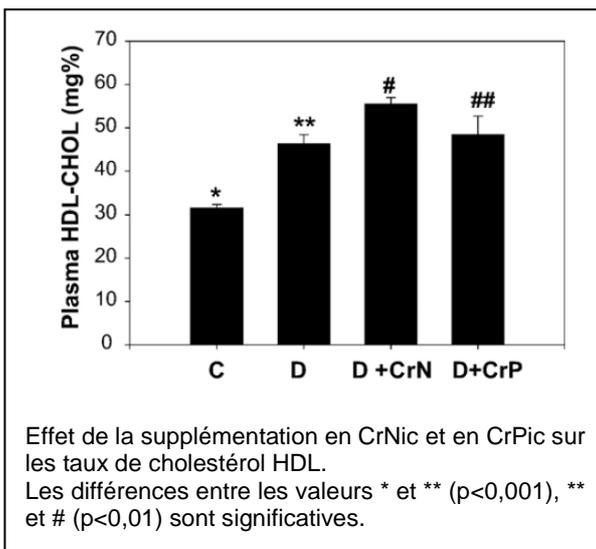
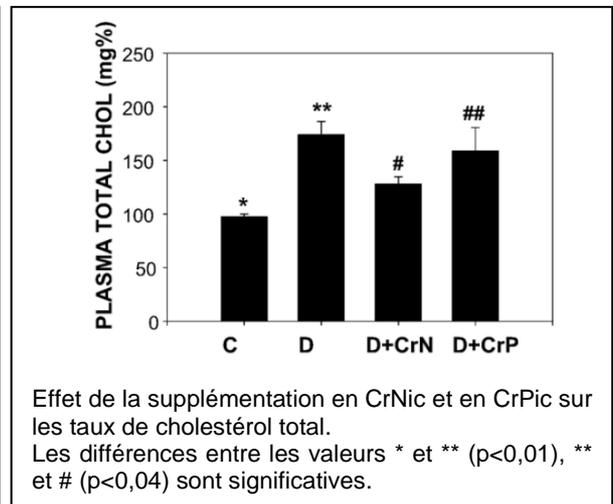
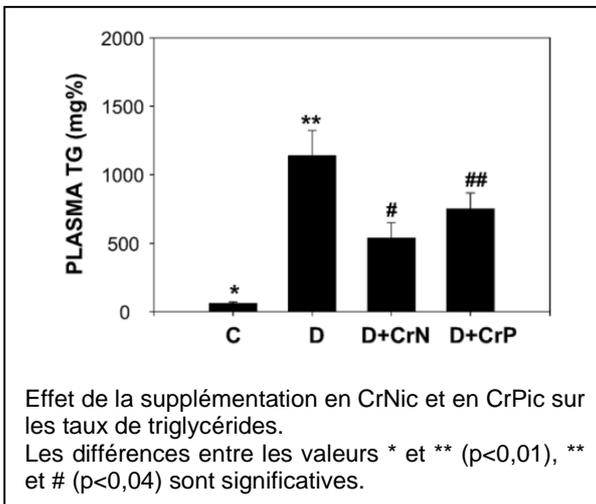
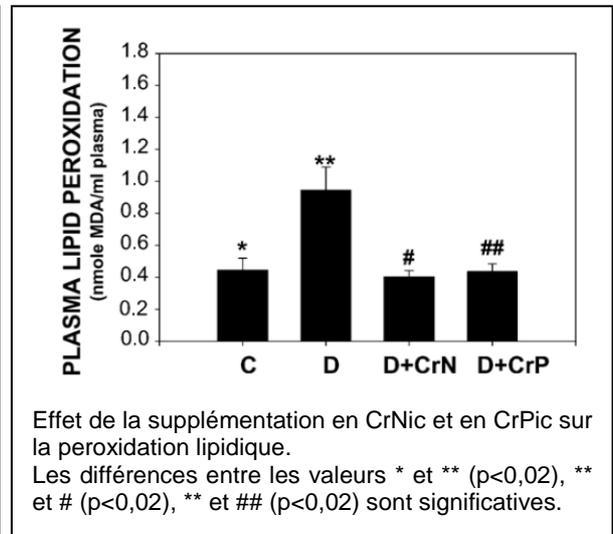
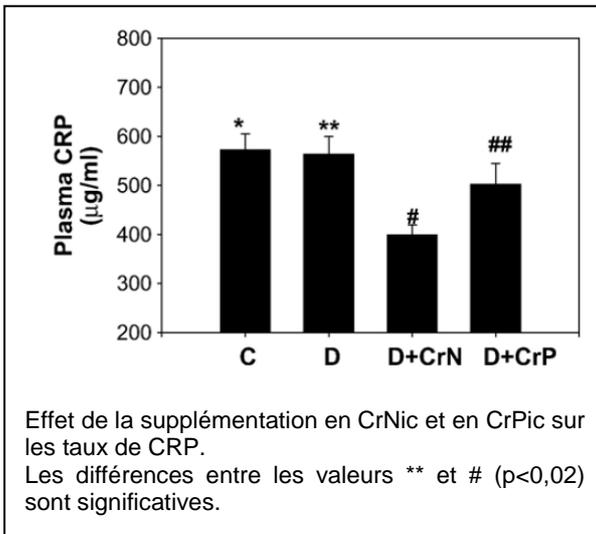
Figure n°7

Effets de la supplémentation en Cr sur les marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation vasculaire, chez des rats diabétiques (Jain *et al.*, 2007)

C : rats contrôle

D : rats diabétiques





En 2010, une étude de supplémentation en Cr (400 mg de Cr par kg de régime) versus placebo a été réalisée chez des rats obèses insulino-résistants. Après 8 semaines de supplémentation, les rats traités par placebo présentaient une glycémie à jeun et une peroxydation lipidique plus importantes, une augmentation des protéines HbA1c, CRP, MCP-1, ICAM-1, ainsi qu'une diminution des taux d'adiponectine (Jain *et al.*, 2010).

NB : Des études ont mis en évidence une relation entre faible concentration en adiponectine circulante et résistance à l'insuline (Swarbrick *et al.*, 2008 ; Yaturu *et al.*, 2006).

En parallèle, chez les rats traités par dinicocystéinate de Cr, on a constaté une baisse de l'activation de NFkB et PKB, une diminution du nombre de GLUT-2, une augmentation de l'activation d'IRS-1 (synonyme d'une amélioration du signaling de l'insuline), et une diminution de la créatininémie (Jain *et al.*, 2010).

Enfin, une ingestion chronique de picolinate de chrome permettrait une diminution des produits de peroxydation lipidique réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS) dans le foie (Preuss *et al.*, 1997).

I.2.5. Chrome et homéostasie du fer

Nous avons évoqué précédemment le rôle de la transferrine dans le transport du Cr. Dans le cas des personnes atteintes de diabète de type 2, chez qui les taux sanguins de Cr sont réduits et les pertes urinaires en Cr augmentées, ce système de transport semble fonctionner de façon excessive.

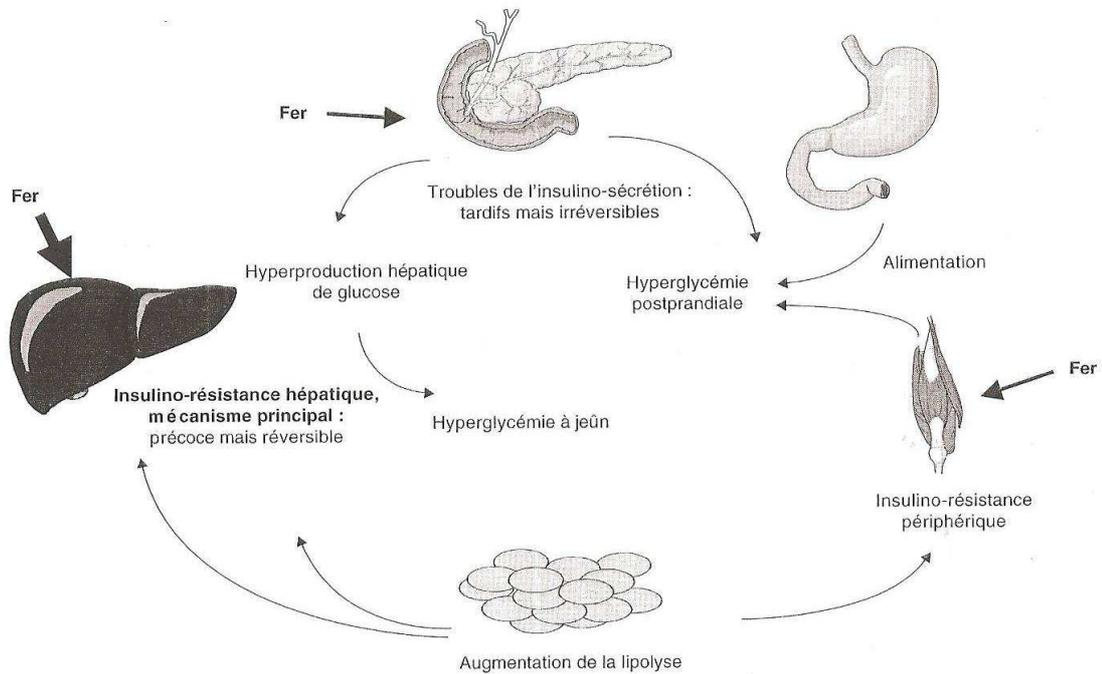
Ceci pourrait expliquer la surcharge hépatique en fer retrouvée chez certains patients diabétiques, dont les taux de fer lié à la transferrine sont fortement accrus.

Chez ces patients, l'accumulation de fer est responsable d'un dysfonctionnement par surcharge ferrique :

- ✓ dans les hépatocytes avec une insulino-résistance
- ✓ dans les cellules bêta pancréatiques avec réduction des capacités insulinosécrétoires
- ✓ dans les muscles plus accessoirement

Figure n°8

Mécanismes de l'hyperglycémie par surcharge en fer (Kerlan et Sonnet, 2009)



Une surcharge en fer de la transferrine pourrait empêcher la liaison du chrome à la protéine, contraignant ainsi le transport du chrome par la transferrine, et entraînant une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Chez les diabétiques, cette hémochromatose est certainement aggravée par leur faible rétention en Cr (Clodfelder *et al.*, 2001).

1.2.6. Autres pistes... à vérifier

Selon Dinakarbandian *et al.* (2004), on peut distinguer trois modes d'action du Cr^{3+} dans les systèmes biologiques : structural, redox et homéostasie du fer. Le premier modèle, décrit entre autres par Vincent, se concentre sur les interactions entre Cr^{3+} et peptides/protéines modifiant le signaling de l'insuline et le métabolisme glucidique, de façon directe ou indirecte. Le second, proposé récemment est un modèle d'oxydo-réduction, suggérant que le Cr^{3+} interagirait avec les tyrosine phosphatases, les empêchant d'exercer leur contrôle négatif sur le récepteur à l'insuline (Mulyani *et al.*, 2004). Enfin, la similarité chimique entre les cations Cr^{3+} et Fe^{3+} , ainsi que plusieurs études *in vitro*, suggèrent que le chrome, de par

son interférence avec l'absorption du fer, pourrait diminuer les importants stocks de fer qui sont liés entre autres au diabète et aux maladies cardiaques. Si cette hypothèse venait à se vérifier, le chrome devrait dès lors être considéré comme un agent pharmacologique et non comme un métal essentiel (Stearns, 2000).

I.2.7. Conclusion

En conclusion, le chrome joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline. Cependant, à ce jour, le mécanisme moléculaire précis par lequel l'élément améliore l'action de l'insuline reste inconnu. Aucun facteur de tolérance au glucose contenant du chrome n'a été caractérisé, la proposition du LMWCr reste discutable, et aucune interaction directe entre le chrome et l'insuline n'a été trouvée (Stearns, 2000). Des effets antioxydant et hypolipémiant du Cr^{3+} ont également été mis en évidence.

I.3. Métabolisme : absorption, distribution, élimination

I.3.1. Absorption

Le Cr^{3+} ne traverse la membrane cellulaire que de façon très limitée, par simple diffusion passive ou pinocytose. Cependant, bien que le processus d'absorption intestinale du chrome n'ait pas encore été clairement identifié, des mécanismes actifs sont également envisagés (Navarro Alarcón *et al.*, 2005).

Une fois absorbé, le parcours du chrome dans l'organisme dépend de son état d'oxydation. En effet, bien que limité, le taux d'absorption gastro-intestinale du Cr^{6+} est plus important que celui du Cr^{3+} . Cependant le Cr (VI) étant rapidement réduit dans tous les tissus, la majorité du chrome présent dans l'organisme est sous la forme Cr (III). Lors de cette réduction, des intermédiaires hautement réactionnels ainsi que des radicaux libres de l'oxygène sont formés, ce qui explique la toxicité de la forme hexavalente (Berner *et al.*, 2004).

La détermination de la fraction de chrome qui, une fois absorbée, est transformée en une forme biologiquement active dans l'organisme, semble plus instructive et plus pertinente que la mesure de l'apport total en chrome par l'alimentation quotidienne. En effet ce dernier n'est pas forcément significatif, car selon interprétation il peut indiquer une carence, un taux adéquat ou encore une toxicité.

Dans une étude parue en 2001, les auteurs (Garcia *et al.*, 2001a) ont donc choisi de s'intéresser à la fraction dialysable de chrome provenant de l'alimentation, dans le but d'estimer le taux d'absorption intestinale de l'oligoélément. In vivo, pour être absorbé, chaque minéral doit tout d'abord être présent sous forme soluble afin de traverser la muqueuse intestinale. Une méthode in vitro simulant les conditions gastro-intestinales a donc été utilisée. Les fractions dialysables déterminées durant cette étude, ainsi que lors d'une autre plus récente, ont été reportées dans le tableau II.

Tableau II
Fractions dialysables de Cr déterminées lors d'études in vitro

Apport en Cr (µg/j)	Fraction dialysable	Référence(s)
< 40 µg/j	≈ 1%	Garcia <i>et al.</i> , 2001a
40-80 µg/j	≈ 0,6%	Garcia <i>et al.</i> , 2001a
65 µg/j	0,4%	Garcia <i>et al.</i> , 2001a
> 80 µg/j	> 0,6%	Garcia <i>et al.</i> , 2001a
117 µg/j	1,6%	Garcia <i>et al.</i> , 2001a
26 µg/repas	1,2 ± 1,1 µg/repas soit 4,63 ± 3,8%.	Velasco-Reynold <i>et al.</i> , 2008

Les résultats obtenus lors d'études in vivo sont résumés dans le tableau III.

Tableau III

Fractions dialysables de Cr obtenues lors d'études in vivo

Apport en Cr ($\mu\text{g}/\text{j}$)	Absorption	Référence(s)
< 40	Jusqu'à 2%	Anderson et Kozlovsky, 1985
40	0,5%	Anderson et Kozlovsky, 1985
10	2%	Nielsen, 1994 (In : Velasco-Reynold <i>et al.</i> , 2008)
> 10	< 2%	Nielsen, 1994 (In : Velasco-Reynold <i>et al.</i> , 2008)
36,9	2,4%	Offenbacher <i>et al.</i> , 1986
36,7	1,4%	Offenbacher <i>et al.</i> , 1986

L'absorption du Cr^{3+} d'origine alimentaire varie entre environ 0,5 et 2% : on peut donc parler d'un coefficient d'absorption très faible (celle du Cr^{6+} est environ 6 fois supérieure) ; la majorité n'étant pas absorbée, et excrétée dans les fèces. (Cornelis *et al.*, 1995).

Le taux de chrome absorbé dépend de la dose de chrome ingérée. En effet, l'absorption du chrome est inversement proportionnelle à l'apport (2% pour des apports de 10 μg , 0,5% pour des apports de 40 μg et 0,4% pour des apports supérieurs à 50 $\mu\text{g}/\text{j}$).

En 2004, Anderson a noté que pour des consommations ≥ 40 $\mu\text{g}/\text{jour}$, l'absorption du chrome atteignait un plateau.

De leur côté, Mahan et Arlin (1992) ont observé que lorsque les consommations alimentaires en chrome étaient supérieures à 240 $\mu\text{g}/\text{jour}$, la quantité absorbée restait constante tandis que l'excrétion augmentait en proportion.

Les études de biodisponibilité in vitro sont utiles pour évaluer le taux d'absorption du Cr au niveau du tractus digestif et l'influence des autres nutriments sur cette absorption. Cependant elles ne reproduisent pas entièrement les conditions physiologiques. Des différences sont observées entre les études humaines et les résultats obtenus in vitro, différences liées à des facteurs physiologiques endogènes des individus tels que : l'état de la muqueuse intestinale, le statut nutritionnel, les mécanismes assurant l'homéostasie, les protéines de transport, etc (Navarro Alarcón *et al.*, 2005).

Par conséquent, des études combinant méthodes *in vivo* et *in vitro* sont requises pour atteindre une meilleure compréhension du processus d'absorption du chrome chez l'homme (Velasco-Reynold *et al.*, 2008).

Le type de ligand a également une influence importante sur la biodisponibilité : la formation de complexes organiques tels que les complexes acétate, citrate, nicotinate, picolinate génère des composés mieux absorbés que les composés Cr (III) inorganiques.

L'absorption diffère donc selon les formes chimiques du chrome (voir tableau IV).

Tableau IV

Influence des formes chimiques sur l'absorption du chrome (d'après Lamson et Plaza, 2002)

Formes chimiques du chrome	Absorption (%)	Espèces
Chlorure	0,9 ± 0,2 (4 heures) (Anderson <i>et al.</i> , 1996)	Rat
	0,69 (0,3-1,3) (Mertz et Cornatzer, 1971)	Homme
	0,5 (Donaldson et Barreras, 1966)	Rat
Nicotinate	1,3 ± 0,3 (Anderson <i>et al.</i> , 1996)	Rat
Picolinate	1,1 ± 0,3 (Anderson <i>et al.</i> , 1996)	Rat
	2,8 ± 1,14 (Gargas <i>et al.</i> , 1994)	Rat
Complexe d'acide dinicotinique, diglycine, cystéine, acide glutamique	0,6 ± 0,1 (Anderson <i>et al.</i> , 1996)	Rat
Chrome dans l'alimentation	1,8 (36,8 µg/j) (Offenbacher <i>et al.</i> , 1986)	Homme
	2-3 (Anderson <i>et al.</i> , 1993a)	Homme
Chrome dans la levure de bière	5-10 (Mertz et Cornatzer, 1971)	Homme

Des variations considérables d'absorption sont rapportées dans la littérature. L'absorption peut en effet être influencée par de nombreux facteurs : la forme chimique du chrome, les minéraux compétitifs, les vitamines, les protéines, les médicaments et autres facteurs nutritionnels, etc.

Nous avons rassemblé ces différents facteurs susceptibles d'influencer l'absorption du chrome et les avons séparés en deux groupes : d'un côté ceux capables d'accroître l'absorption, de l'autre ceux capables de la réduire.

Tableau V

Facteurs susceptibles de modifier l'absorption du Cr
(d'après Velasco-Reynold *et al.*, 2008 et AFSSA, 2001)

Facteurs favorisant l'absorption du chrome	Facteurs diminuant l'absorption du chrome ou facilitant sa fuite urinaire
Vitamine C (a)	Sucres d'absorption rapide
Acides aminés, amidon	Phytates
Oxalate	Médicaments : Aspirine, antiacides
Fibres	Protéines
Fer en cas de déficit en fer (b)	Fer en quantité importante (b)
Zinc en cas de déficit en zinc	Zinc en supplémentation
Acide nicotinique (vitamine PP)	

(a) Ce phénomène pourrait être lié à la capacité de l'acide ascorbique à faciliter la formation de complexes solubles avec le Cr^{3+} et par conséquent à stimuler son passage à travers le tube de dialyse.

(b) Une carence en fer stimulerait l'absorption et la biodisponibilité du chrome, suggérant des similitudes entre les voies d'absorption du fer et celles du chrome (J.J.B. Anderson, 2004). En 2008, l'équipe de C. Velasco-Reynold a mis en lumière une corrélation entre le fer et l'absorption du chrome à partir du repas : entre 0 et $\approx 7,5$ mg de fer par repas, le taux d'absorption augmente significativement avec la teneur totale en fer. Néanmoins, pour des teneurs en fer supérieures à 7,5 mg/repas, l'absorption diminue significativement.

I.3.2. Distribution, stockage

Dans le sang, l'élément-trace se lie à la transferrine ; l'albumine peut toutefois le transporter lorsque les taux de saturation de la transferrine sont élevés. Les globulines (alpha et bêta) et les lipoprotéines peuvent également le lier. Une faible pénétration du Cr^{3+} dans les érythrocytes est rapportée. En revanche, le Cr^{6+} pénètre rapidement à l'intérieur des globules rouges. Il se fixe aux chaînes bêta de l'hémoglobine, puis est réduit en Cr^{3+} .

Véhiculé par le sang, le Cr^{3+} est largement distribué dans tout l'organisme. On peut le retrouver dans les endroits suivants :

- ✓ les os
- ✓ le foie
- ✓ la rate
- ✓ les poumons
- ✓ les reins
- ✓ les muscles
- ✓ les tissus adipeux

Cet oligoélément peut être stocké dans la graisse et les muscles pendant deux semaines environ, et jusqu'à un an dans le foie et la rate. Les érythrocytes le relarguent lentement. Les concentrations en chrome dans les tissus diminuent avec l'âge à l'exception des poumons (Barceloux, 1999).

La concentration tissulaire en chrome peut être notablement augmentée si l'absorption de l'élément est forte, mais le chrome accumulé semble cependant peu biodisponible (Roussel et Anderson, 2005).

I.3.3. Elimination

Le chrome absorbé est essentiellement éliminé par voie rénale, il n'y a pas de réabsorption. Une petite partie passe dans la bile, la sueur, les ongles et les cheveux et dans le lait, au cours de la lactation. L'excrétion biliaire correspond à seulement 10% de l'élimination du

chrome (Barceloux, 1999), l'excrétion urinaire (> 80%) du chrome apparaît donc comme un bon reflet de l'apport nutritionnel.

L'excrétion urinaire peut être amplifiée par l'apport de sucres d'absorption rapide, le stress et l'exercice. Elle peut aussi augmenter lors d'une grossesse, d'une infection ou encore d'un traumatisme physique.

I.4. Sources alimentaires

En 2001, dans une étude réalisée en Espagne, différents repas consommés par divers groupes d'individus ont été analysés ; il est alors apparu que la viande et les produits laitiers étaient les principales sources de Cr. On a aussi observé que les régimes à base de blé complet (pain, biscuits, pâtes, etc.) et sucre roux apportaient des quantités importantes de Cr (Garcia, 2001b).

D'autres travaux, relatifs à la quantité de Cr dans la nourriture et les boissons, ont conclu qu'elle était plus élevée dans les produits laitiers, la viande, les boissons stimulantes et infusions (surtout thé et café), et dans les céréales et produits dérivés (Cabrera *et al.*, 1996 ; Lendinez *et al.*, 1998 ; Garcia *et al.*, 1999a,b).

Par conséquent, la consommation importante de ces produits pourrait expliquer le fort apport en Cr relevé chez certains individus inclus dans l'étude espagnole. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, compte tenu de la possible contamination des échantillons (Garcia, 2001b).

Les épices et herbes aromatiques, très présentes dans les régimes espagnol et méditerranéen, pourraient également contribuer à fournir cet élément. En effet, lors d'un précédent travail en 2000, Garcia *et al.* avaient déterminé la présence de chrome dans 17 épices et herbes aromatiques différentes : il était détectable dans 95% des échantillons et ses concentrations allaient jusqu'à 1,42 µg/g (poids sec).

En 2007, une étude s'est intéressée au contenu en Cr de la nourriture consommée par des patients hospitalisés au CH de Valence. Les auteurs ont analysé divers aliments et boissons afin d'en connaître la teneur en Cr (Roussel *et al.*, 2007).

Il apparaît qu'à l'exception d'aliments particuliers tels que le chocolat, la baguette de pain et certains plats cuisinés, la plupart des aliments contiennent moins de 10µg/100g. Les résultats obtenus sont présentés en ANNEXE 5.

Les études d'exposition peuvent également apporter des informations concernant les sources alimentaires de chrome trivalent. En France, le Ministère de l'Agriculture et de la pêche et l'INRA, en collaboration avec l'AFSSA, ont mis en place en l'an 2000 la première étude de l'alimentation totale (EAT, en anglais Total Diet Study ou TDS) française pour les éléments-trace essentiels et non essentiels, minéraux et mycotoxines. L'analyse des échantillons de nourriture a montré que le chrome se trouvait à des taux moyens compris entre 0,10 et 0,34 mg/kg pour les groupes d'aliments suivants (classés par ordre décroissant de teneur) : chocolat, céréales et produits céréaliers, fromages, abats et plats préparés, sucres et confiseries, salades et condiments et sauces. La majorité des autres groupes contient moins de 90 µg/kg (Leblanc *et al.*, 2005).

A partir de toutes les données récoltées, nous avons pu établir une liste des principales sources alimentaires de Cr³⁺ :

- ✓ levure de bière
- ✓ foie, viande
- ✓ jaune d'œuf
- ✓ herbes aromatiques, épices (thym, poivre noir)
- ✓ fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes)
- ✓ germe de blé, céréales complètes
- ✓ chocolat noir
- ✓ gruyère, produits laitiers
- ✓ champignons
- ✓ fruits de mer
- ✓ pommes, prunes
- ✓ brocoli, haricots verts, asperges
- ✓ pommes de terre
- ✓ café, thé (boissons stimulantes)

I.5. Apports

I.5.1. Recommandations nutritionnelles

Nous avons rappelé en ANNEXE 4 les définitions des principales recommandations nutritionnelles.

I.5.1.1. Apports nutritionnels conseillés (ANC)

Tableau VI

Apports nutritionnels conseillés pour le chrome (AFSSA, 2001)

Apports conseillés en chrome (en microgrammes)	
Enfants de 1 à 3 ans	25
Enfants de 4 à 6 ans	35
Enfants de 7 à 9 ans	40
Enfants de 10 à 12 ans	45
Adolescents de 13 à 15 ans	50
Adolescentes de 13 à 15 ans	50
Adolescents de 16 à 19 ans	50
Adolescentes de 16-19 ans	50
Hommes adultes	65
Femmes adultes	55
Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	60
Femmes allaitantes	55
Hommes de plus de 65 ans	70
Femmes de plus de 55 ans	60

NB : Le groupe de travail « Nutrition des personnes âgées » de la CEDAP recommande un apport de 125 µg/j chez la personne âgée de plus de 70 ans (Cynober *et al.*, 2000).

I.5.1.2. Recommandations nutritionnelles américaines

➤ Recommended Dietary Allowances (RDA)

L'US National Research Council considère qu'une alimentation variée et équilibrée est la meilleure façon de garantir un apport adéquat en chrome, et a établi en 1989 une recommandation concernant la consommation quotidienne de Cr³⁺ : 50-200 µg/jour.

➤ Adequate Intakes (AI)

Tableau VII

« Adequate intakes » pour le chrome (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies ; d'après Trumbo *et al.*, 2001).

Groupes de population	Adequate intake (en microgrammes par jour)
Nourrissons :	
▪ 0 - 6 mois	0,2
▪ 7 -12 mois	0,5
Enfants :	
▪ 1 - 3 ans	11
▪ 4 - 8 ans	15
Hommes :	
▪ 9 - 13 ans	25
▪ 14 -18 ans	35
▪ 19 - 30 ans	35
▪ 31 - 50 ans	35
▪ 51 - 70 ans	30
▪ Plus de 70 ans	30
Femmes :	
▪ 9 - 13 ans	21
▪ 14 -18 ans	24
▪ 19 - 30 ans	25
▪ 31 - 50 ans	25
▪ 51 - 70 ans	20
▪ Plus de 70 ans	20
Femmes enceintes :	
▪ Moins de 18 ans	29
▪ 19 -30 ans	30
▪ 31- 50 ans	30
Femmes allaitantes :	
▪ Moins de 18 ans	44
▪ 19 -30 ans	45
▪ 31- 50 ans	45

On note une différence entre les valeurs françaises et américaines des apports recommandés, les secondes étant nettement plus faibles.

I.5.2. Apports en Cr³⁺

I.5.2.1. Estimation des apports

L'apport alimentaire en chrome (ou de n'importe quel autre élément) est difficile à estimer, notamment à cause d'un grand nombre de sources d'erreurs (Pennington *et al.*, 1986 ; Southgate *et al.*, 1989 ; Nielsen, 1994 ; *In* : Garcia *et al.*, 2001b).

Parmi tous les procédés proposés jusqu'à présent, l'analyse chimique de repas dupliqués (« duplicate diet sampling ») semble fournir les données les plus précises et les plus fiables (Anderson et Kozlovsky, 1985 ; Cameron et Van Staveren, 1988 ; Nielsen, 1994 ; Van Cauwenbergh *et al.*, 1996 ; Biego *et al.*, 1998, 1999 ; *In* : Garcia *et al.*, 2001b).

Ainsi, Garcia *et al.* (2001b) ont publié un travail basé sur cette méthode. 161 repas de 23 sujets ont été analysés pendant 7 jours consécutifs et les taux moyens de chrome consommés variaient entre 9,39 et 205,16 µg/jour. Environ 55% des sujets avaient des apports quotidiens en Cr compris entre 50 et 200 µg/jour (donc dans l'intervalle recommandé par le National Research Council, pour un apport journalier adéquat et sans danger), et 90% d'entre eux présentaient des apports inférieurs à 200 µg/jour. Un test différentiel a permis d'identifier 3 catégories d'apports quotidiens en Cr : élevés (> 104 µg/jour), modérés (42-104 µg/jour) et bas (< 42 µg/jour).

En calculant la moyenne des apports en Cr sur une semaine complète, on s'est aperçu qu'aucun des participants de cette étude n'avait consommé plus de 200 µg/jour (seul un sujet consommait 205 µg/jour) et seulement 4 sujets recevaient significativement moins de 50 µg/jour. L'apport moyen quotidien en Cr dans la totalité des échantillons analysés était proche de 100 µg/jour. L'apport quotidien moyen en Cr pour les femmes (93,57 µg/jour) était supérieur à celui des hommes (84,54 µg/jour). Les plus hautes valeurs ont été trouvées pour les sujets âgés de 30 à 60 ans.

Des données fournies par d'autres études dans différents pays sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII

Apports alimentaires quotidiens en Cr dans différents pays
(d'après Garcia *et al.*, 2001b et Roussel *et al.*, 2007)

Groupe de population	Pays	Cr (µg/j)	Référence
Adultes	Belgique	240	Buchet <i>et al.</i> , 1983
Personnes âgées	USA	25	Bunker <i>et al.</i> , 1984
Femmes âgées	Canada	96,4	Gibson <i>et al.</i> , 1985
Adultes	USA	37	Offenbacher <i>et al.</i> , 1985
Hommes	USA	33 (22-48)	Anderson et Kozlovsky, 1985
Femmes	USA	25 (13-36)	Anderson et Kozlovsky, 1985
Hommes	Norvège	29	Bibow et Salbu, 1986
Adultes	Espagne	120	Farré et Lagarda, 1986
Familles	Belgique	29-95	Brätter et Schramel, 1987
Adultes	Suède	160	Abdulla <i>et al.</i> , 1989
Employés d'une industrie	Espagne	110-140	Barbera <i>et al.</i> , 1989
Hommes	Suède	22	Becker et Kumpulainen, 1991
Femmes (23-28 ans)	Finlande	31	Kumpulainen, 1992
Familles	Espagne	129	Schuhmacher <i>et al.</i> , 1993
Adultes	USA	33	Anderson <i>et al.</i> , 1993
Adultes	Belgique	53	Van Cauwenbergh <i>et al.</i> , 1996
Adultes	Japon	47	In Van Cauwenbergh <i>et al.</i> , 1996
Adultes	France	98	Biego <i>et al.</i> , 1998
Adultes	Grèce	143	Bratakos <i>et al.</i> , 2002
Adultes	France	154	Noel <i>et al.</i> , 2003
Adultes	Pologne	60-90	Marzec, 2004
Adultes	Brésil	23	Santos <i>et al.</i> , 2004
Adultes	Japon	283	Shiraishi, 2005
Adultes	France	77	Leblanc <i>et al.</i> , 2005 (exposition)
Adultes	Espagne	88	Bocio <i>et al.</i> , 2005 (exposition)
Personnes âgées	France	40,2	Roussel <i>et al.</i> , 2007
Patients d'un hôpital	Espagne	77	Velasco-Reynold <i>et al.</i> , 2008

En outre, dans une autre étude espagnole, publiée en 2008, la moyenne des consommations journalières alimentaires de chrome déterminées était de $77 \pm 17 \mu\text{g}/\text{jour}$ (Velasco-Reynold *et al.*, 2008). En considérant l'éventail de consommations journalières de chrome répertorié par Garcia *et al.* (2001b) [consommations élevées : $> 104 \mu\text{g}/\text{jour}$; modérées : $42-104 \mu\text{g}/\text{jour}$; basses : $< 42 \mu\text{g}/\text{jour}$], presque tous les régimes journaliers évalués dans cette étude correspondaient à des consommations de niveau modéré. Mais les auteurs soulignent que les consommations journalières alimentaires en chrome pour un adulte sain montrent une grande variabilité d'un pays à l'autre : de $23 \mu\text{g}/\text{jour}$ à Rio de Janeiro (Brésil) (Santos *et al.*, 2004) à $283 \mu\text{g}/\text{jour}$ à Ibaraki (Japon) (Shiraishi, 2005).

I.5.2.2. Facteurs susceptibles d'influencer l'apport en Cr^{3+}

L'étude menée dans le sud de l'Espagne (Garcia *et al.*, 2001b), sur des sujets ayant une alimentation dite normale, a montré que les quantités de chrome consommées variaient beaucoup d'un individu à l'autre. Ces variations sont influencées par la composition du régime alimentaire, c'est-à-dire la présence d'aliments plus ou moins riches en Cr dans les repas.

L'apport en chrome pourrait augmenter parallèlement à l'apport énergétique, comme l'ont suggéré Van Cauwenbergh *et al.* en 1996. Cette hypothèse a été confirmée plusieurs fois depuis.

Par exemple, Garcia *et al.* (2001b) ont rapporté une corrélation statistiquement significative entre la présence de chrome et la teneur en protéines/carbohydrates/énergie du régime alimentaire, mais aussi avec la teneur en Zn, Fe, Mg, K, Na, Ca et acide nicotinique.

Les résultats de Velasco-Reynold *et al.* (2008) confirment qu'il existe une corrélation positive et linéaire entre les taux de chrome consommés et l'énergie, les carbohydrates, fibres, protéines et acides aminés, apportés par les repas. L'apport en chrome est donc directement lié au contenu en macronutriments des repas.

Farré et Largarda (1986) ont, quant à eux, listé un certain nombre de causes de déficit en Cr : une infection intestinale, des troubles métaboliques, un apport inadéquat de l'élément-trace dû à une faible teneur du régime en Cr ou à une consommation de nombreux produits hautement traités...

I.5.3. Conclusions

Les données figurant dans le tableau VIII ne sont pas homogènes. Ces variations selon les études pourraient résulter non seulement de divergences dans les apports énergétiques quotidiens, mais également de différences méthodologiques dans la collecte et l'analyse des régimes alimentaires.

Par exemple, selon Garcia *et al.* (2001b), une alimentation variée, équilibrée (type régime méditerranéen) fournit des quantités de chrome adéquates. Mais leurs résultats (comme ceux de certaines études reportées dans le tableau VIII) semblent assez élevés et pourraient témoigner d'une contamination des échantillons analysés. Davantage de recherches paraissent donc nécessaires pour établir de manière fiable les apports alimentaires recommandés en chrome.

Pour résumer, l'apport moyen en Cr fluctue énormément selon les pays. Dans de nombreux pays en voie de développement, tels que le Brésil, le Soudan, l'Iran, l'apport alimentaire semble élevé, compris entre 50 et 100 $\mu\text{g}/\text{j}$ (mais le biais méthodologique n'est pas à exclure), tandis que dans certains pays développés, comme par exemple la Finlande, la Suède, la Suisse et les USA, l'apport n'est que de 50 $\mu\text{g}/\text{j}$ ou moins (Kumpulainen, 1992).

Comme nous l'avons noté précédemment, la plupart des autres aliments contiennent moins de 10 $\mu\text{g}/100\text{g}$. Le faible apport en Cr est donc dû à sa faible densité dans les aliments. Ainsi, même un régime alimentaire équilibré et varié peut apporter des quantités insuffisantes de Cr.

En outre, la tendance actuelle à consommer de plus en plus de nourriture hautement transformée telle que les sucres raffinés, qui ne sont pas seulement pauvres en Cr, mais qui en plus augmentent les pertes urinaires en Cr, peut engendrer une baisse des apports, voire une carence en Cr (Anderson et Kozlovsky, 1985).

D'une manière générale, l'apport alimentaire en chrome est sous-optimal chez les individus « normaux », et il semble pratiquement impossible d'atteindre les apports optimaux si l'apport calorique total est inférieur à 2500 kcal/j (Anderson, 1988).

I.6. Toxicité

La toxicité du chrome a presque exclusivement été attribuée à la forme hexavalente. Le Cr trivalent, en revanche, est un oligoélément peu toxique.

Chez l'homme, seuls cinq cas isolés de toxicité, soupçonnée d'être associée à l'utilisation de suppléments de picolinate de chrome, ont été publiés. (Huszonek, 1993; Wasser *et al.*, 1997; Cerulli *et al.* 1998 ; Martin et Fuller, 1998 ; Fowler, 2000).

Parmi ceux-ci, on a répertorié un cas de rhabdomyolyse, une néphrite interstitielle sévère, une dermatite ; un homme souffrant de troubles cognitifs, perceptifs et moteurs ; enfin la dernière patiente présentait de multiples symptômes (fatigue, fièvre, perte de poids allant jusqu'à la cachexie, ictère, anémie, thrombocytopenie, dysfonctionnement hépatique, insuffisance rénale...). Le point commun entre trois des cinq cas était la survenue d'une dysfonction rénale.

Un ou plusieurs des effets indésirables mentionnés pourraient être des réactions individuelles à la supplémentation en chrome. Cependant, la majorité des cas semblent pouvoir s'expliquer par d'autres facteurs (Lamson et Plaza, 2002).

Les études *in vivo* sur animaux de laboratoire n'ont pas confirmé les hypothèses concernant la toxicité du chrome.

Des rats ayant reçu des doses élevées (jusqu'à 1500 µg/jour, soit 15 mg/kg de poids corporel) de chlorure ou de picolinate de chrome, n'ont présenté aucune anomalie sanguine ou histologique (Anderson, 1997b).

Auparavant, aucun effet toxique, carcinogène ou tératogène, n'avait été observé chez des rats supplémentés par de l'oxyde de chrome (Ivankovic et Preussman, 1975).

Plus récemment, une étude chez la souris a montré qu'un apport alimentaire quotidien de picolinate de chrome à hauteur de 200 mg/kg de régime, pendant la gestation et l'allaitement, n'entraînait aucun effet délétère sur le développement neurologique des portées (Bailey *et al.*, 2008).

Dans une étude publiée en 2009, il est apparu que le chrome n'avait pas d'effet toxique ou carcinogène chez des rats femelles et chez des souris (mâles et femelles) supplémentés par du picolinate de chrome pendant 2 ans, un possible effet carcinogène a été observé chez les rats mâles (Stout *et al.*, 2009).

Plusieurs études *in vitro* ont examiné le potentiel mutagène du Cr (III). La plupart des composés du Cr (III) ont montré une incapacité à induire des anomalies génétiques dans des lignées cellulaires de bactéries, de levures, ou de mammifères (De Flora *et al.*, 1990).

Récemment, une étude mesurant les dommages oxydatifs de l'ADN de kératinocytes n'a pas mis en évidence de génotoxicité (Hininger *et al.*, 2007).

Cependant, en 1995, l'innocuité du picolinate de chrome a été remise en question (Stearns *et al.*, 1995a,b). Etant donné que les formes organiques de Cr (III), telles que le picolinate et le nicotinate de chrome, ont un taux d'absorption plus élevé (2-5%) que les sels de Cr (III) : chlorure, carbonate ou phosphate (0,5-1%), certains suggèrent que l'absorption accrue des complexes organiques de chrome pourrait causer des effets toxiques dus à la concentration de ce métal lourd dans différents tissus, et conduire à des dommages de l'ADN par action clastogène.

NB : Un clastogène est un agent mutagène spécifique qui provoque des cassures au niveau des chromosomes.

De plus, le CrPic pourrait, en raison de son potentiel d'oxydo-réduction, générer des radicaux hydroxyles. Ainsi, la toxicité de ce composé a été particulièrement étudiée, et les travaux de Stearns ont révélé que le CrPic à des doses supraphysiologiques de 0,5 à 1,0 mM provoquait *in vitro* des aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois. En revanche, aucune lésion chromosomique n'a été induite par du chlorure ou du nicotinate de chrome (III) à des concentrations comprises entre 10 µM et 2,0 mM.

Une activité cytotoxique du chrome (III) a été rapportée depuis dans d'autres études *in vitro* (Dai *et al.*, 2009). Il n'est pas surprenant que des doses de chrome supraphysiologiques provoquent des réactions clastogènes en culture cellulaire.

Toutefois, il est difficile d'extrapoler ou de comparer les résultats d'études *in vitro* à la toxicité éventuelle chez l'homme (Lamson et Plaza, 2002).

Du reste, les études in vivo n'ont pas permis de mettre en évidence un quelconque potentiel mutagène du Cr (III).

Ainsi, une étude sur 10 femmes ayant reçu une supplémentation de 400 µg de Cr/jour sous forme de picolinate de chrome pendant huit semaines (Kato *et al.*, 1998), a montré que le supplément n'augmentait pas les dommages oxydatifs de l'ADN (aucun effet constaté sur les taux de 5-hydroxyméthyluracile, marqueur de l'oxydation de la base pyrimidique thymine).

Dernièrement, la recherche d'aberration chromosomique chez des rats recevant du picolinate de chrome s'est avérée négative (Komorowski *et al.*, 2008) et une revue s'intéressant aux effets génotoxiques du chrome a conclu que, si les tests in vitro montrent que le Cr (III) a la capacité de causer des dommages de l'ADN en culture cellulaire, les résultats des études in vivo suggèrent que les effets génotoxiques sont très peu probables chez les humains ou les animaux exposés à des taux raisonnables (apport nutritionnel ou supplémentation respectant les doses recommandées) de Cr³⁺ (Eastmond *et al.*, 2008).

En résumé, on a noté très peu de réactions toxiques associées à l'administration orale de Cr³⁺ à la fois chez les animaux de laboratoire et les humains ; les études rapportées dans la littérature scientifique concernant essentiellement le picolinate de chrome.

Aucune étude de supplémentation chez l'homme n'a fait état d'une quelconque toxicité, y compris à fortes doses ; par exemple, lors de l'administration de 1000 µg/jour de CrPic chez 180 patients diabétiques de type 2 durant une période de quatre mois (Anderson, 1997c).

I.7. Statut

I.7.1. Estimation du statut

La détermination du statut en Cr dans les tissus biologiques est difficile en raison du taux extrêmement faible de Cr dans ces tissus, et du risque de contamination.

En 1997, Davies *et al.* ont mis en évidence une corrélation statistiquement significative entre les taux de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum, et ont conclu que les concentrations de Cr dans la sueur et les cheveux étaient une bonne approximation du taux de Cr sérique.

Ils ont aussi démontré, grâce à plus de 40 000 dosages, que les concentrations de Cr dans les trois différents tissus diminuaient de façon significative avec l'âge. De plus, les hommes avaient des concentrations de Cr significativement plus faibles que les femmes, quels que soient le tissu prélevé et l'âge du sujet.

D'autre part, des études ont montré que le diabète de type 2 était associé à des taux de Cr abaissés dans le sang et les cheveux (Morris *et al.*, 1999 ; Ding *et al.*, 1998).

Cependant, il apparaît que les concentrations de chrome dans le sang, au même titre que celles dans les tissus, les cheveux, l'urine et autres fluides corporels, ne reflètent pas le statut en chrome (Anderson *et al.*, 1997c).

Le seul test valide prouvant la carence en chrome reste finalement à l'heure actuelle la réponse à la supplémentation (Mertz, 1993).

I.7.2. Valeurs normales de la chromémie et de la chromurie

I.7.2.1. Chromémie

Les valeurs usuelles dans le plasma ou le sérum sont de 0,1 à 0,2 µg/L mais ne sont pas un bon marqueur du statut car il n'existe pas d'équilibre démontré entre chrome sérique et chrome tissulaire (Roussel et Anderson, 2005).

I.7.2.2. Chromurie

Chez un sujet sain recevant une alimentation équilibrée, l'excrétion urinaire de chrome est de l'ordre de 0,1 à 0,3 µg/j, avec un rapport Cr/créatinine d'environ 0,1 à 0,2 ng de Cr/mg de créatinine (Roussel et Anderson, 2005 ; Anderson *et al.*, 1982a).

L'excrétion urinaire du Cr ne semble pas être un indicateur fiable du statut en Cr, elle est seulement considérée comme un reflet de l'ingestion récente de chrome (Anderson *et al.*, 1983a).

II. Groupes à risque de déficit et études de supplémentation en Cr³⁺

II.1. Causes et signes de déficit en Cr³⁺

Comme le montre la figure n°9, certaines situations peuvent conduire à un déficit en Cr.

Le premier phénomène en cause est l'augmentation de son élimination rénale.

L'excrétion urinaire de Cr peut être amplifiée lorsque l'organisme est soumis à un stress. Elle est également en relation avec la sécrétion de cortisol, hormone du stress (Anderson, 2003). En effet, il a été montré que les taux physiologiques de cortisol étaient corrélés aux pertes en chrome et au degré de stress (Anderson *et al.*, 1991). Une augmentation de l'exercice (ou autre forme de stress) s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion en chrome (Anderson, 1994). Une utilisation plus importante de glucose est associée à une mobilisation du chrome et à une élévation du cortisol sanguin.

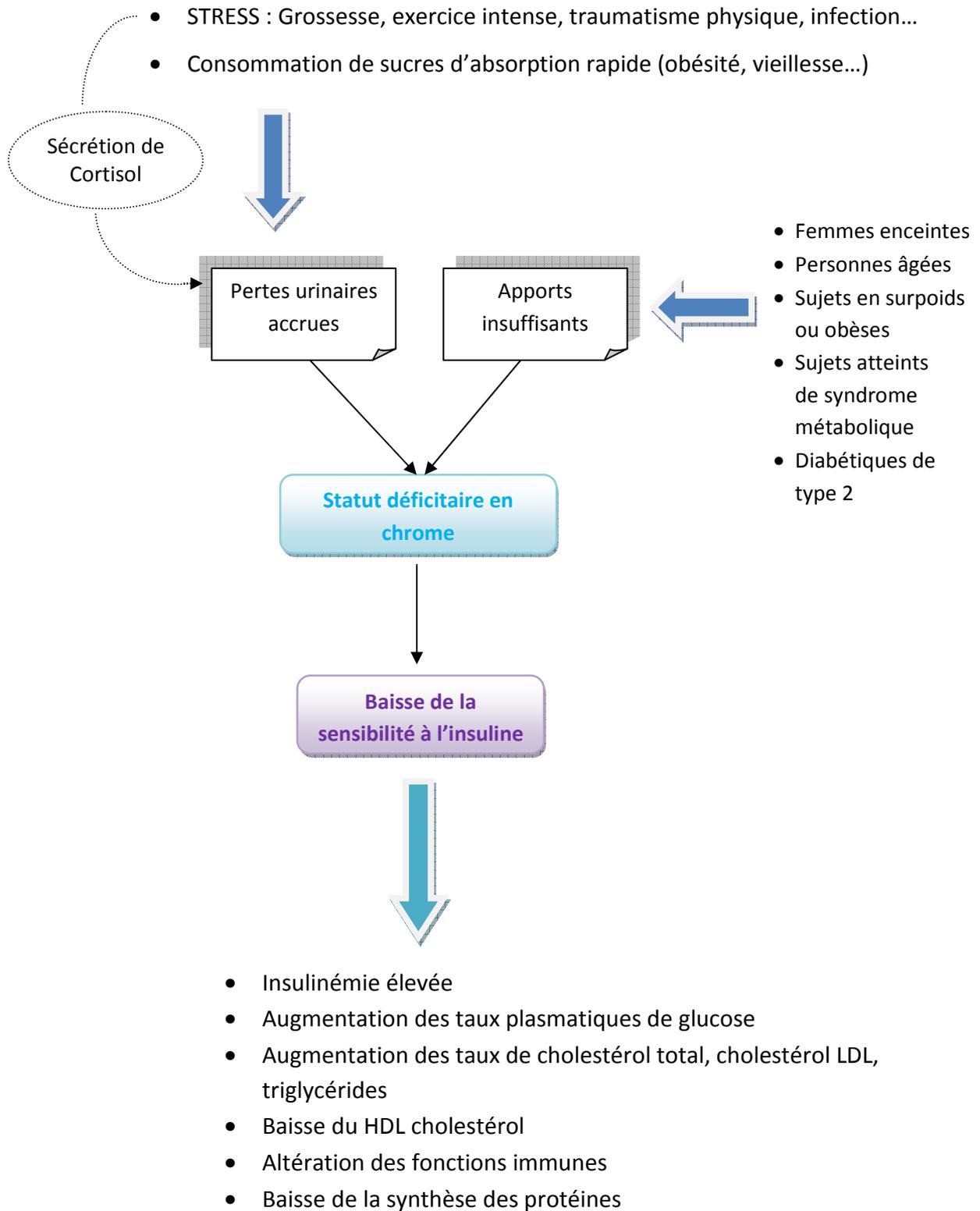
Il est également fréquent d'observer une augmentation de la concentration urinaire en chrome après une ingestion importante de glucides, particulièrement s'il s'agit de sucre (Clarkson, 1997). En effet, lorsque la glycémie augmente, la sécrétion d'insuline est stimulée, ce qui entraîne une libération importante des stocks de chrome. La trop grande quantité de chrome dans le sang ne pouvant pas être réabsorbée par le foie, elle va être éliminée dans l'urine.

Le deuxième facteur responsable d'un statut déficitaire en Cr est l'insuffisance des apports alimentaires.

Les deux situations décrites ci-dessus vont affecter particulièrement certaines catégories de personnes, c'est ainsi que se dégagent des groupes de population à risque de déficit qui sont : les sportifs, femmes enceintes, personnes âgées, sujets obèses, sujets atteints de syndrome métabolique et diabétiques de type 2.

Figure n°9

Origines et conséquences d'un déficit en Cr^{3+}



Sur la figure n°9 apparaissent également les conséquences d'un tel déficit.

Comme nous l'avons vu précédemment, le chrome trivalent, de par son effet potentialisateur de l'insuline, joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique. Son mode d'action passe par une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline. De par cette action, un déficit en chrome peut être à l'origine d'une baisse de la sensibilité à l'insuline (Roussel et Anderson, 2005).

L'insulinorésistance entraîne une incapacité de l'insuline à contrôler l'utilisation et le stockage du glucose. Elle se traduit au départ par une insulïnémie élevée, puis par une intolérance au glucose, pouvant évoluer en diabète de type 2, hyperlipidémie, hypertension, obésité et maladies cardiovasculaires. En présence de chrome, sous sa forme biologiquement active, des taux moins importants d'insuline sont requis (Anderson, 2003).

II.2. Groupes à risque de déficit en Cr³⁺

II.2.1. Sportifs

Lors d'une activité physique, le chrome est mobilisé afin de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules musculaires.

L'exercice physique régulier améliorerait non seulement l'insulinosensibilité et le statut en chrome mais augmenterait également l'absorption du chrome (Anderson, 2003). Cependant les pertes urinaires étant considérables, elles conduiraient malgré tout à une balance négative du chrome, entraînant une déplétion et nécessitant une redistribution des réserves de l'organisme (Lukaski, 2000).

On a constaté que chez des coureurs, pratiquant un exercice intensif, les pertes urinaires en chrome étaient environ deux fois plus importantes les jours d'exercice que les jours de repos (Anderson *et al.*, 1982b). L'exercice physique augmenterait donc considérablement l'excrétion urinaire le jour même où il est pratiqué (Rubin *et al.*, 1998).

L'absorption intestinale du chrome n'étant souvent pas suffisante pour fournir la quantité perdue, ces pertes urinaires ne peuvent pas être compensées rapidement.

Au vu de ces données, on peut penser que les athlètes seraient donc plus exposés à une carence en chrome que des sujets sédentaires ou à activité physique modérée (Rubin *et al.*, 1998).

L'utilisation de compléments alimentaires chez le sportif a pour objectif de compenser les pertes urinaires mais aurait également la propriété d'augmenter la masse musculaire tout en réduisant la masse grasse.

Chez des hommes jeunes (sédentaires et joueurs de football) participant à un entraînement d'endurance, il a été démontré que, suite à une supplémentation par du CrPic (200 µg/j), la masse maigre était augmentée et la masse grasse diminuée par rapport aux hommes non supplémentés (Evans, 1989). Cependant d'autres investigations n'ont pas été capables de confirmer ces résultats.

En 2000, Lukaski a passé en revue les différentes études ayant évalué le bénéfice d'une supplémentation en chrome dans le cadre d'une activité physique, chez le sportif et le sujet non entraîné (tableau IX).

La conclusion de ce travail était la suivante « Une supplémentation en chrome chez les hommes et femmes jeunes ne promeut pas le développement musculaire, la perte de graisse ou le gain de force musculaire ».

En 2001, une étude de supplémentation par du CrPic (500 µg/j) versus placebo a été réalisée chez des athlètes féminines de football.

Après 6 semaines de supplémentation, aucune différence significative de force musculaire ou de composition corporelle n'a été constatée. L'excrétion du chrome était supérieure pour le groupe supplémenté (Livolsi *et al.*, 2001).

En 2005, dans un article intitulé « Considerations about chromium, insulin and physical exercise » (Gomes *et al.*, 2005), on peut lire la conclusion suivante :

L'utilisation du chrome par les athlètes :

Tant la pratique d'exercices physiques que l'ingestion de sucres peuvent être responsables d'une augmentation de l'excrétion urinaire en chrome. Cependant, on ne sait toujours pas si chez les athlètes, ces facteurs induisent une carence en chrome ou si les athlètes ont la capacité d'accroître l'efficacité ou encore la rétention du chrome dans l'organisme.

Il convient de souligner qu'il n'existe pas de preuve scientifique montrant qu'une supplémentation en chrome est capable de modifier la composition corporelle de façon significative.

La supplémentation en chrome agit probablement tel un facteur complémentaire de l'exercice physique sur l'amélioration de l'insulinorésistance, cependant trop peu de travaux ont évalué cet effet synergique exercice physique/supplémentation en chrome sur l'insulinosensibilité.

Une revue parue en 2008, traitant de l'intérêt des supplémentations chez les sportifs, attire l'attention sur le fait que les effets à long terme d'une supplémentation en chrome n'ont pas encore été étudiés. Des cas isolés de dysfonction hépatique et rénale (Cerulli *et al.*, 1998) ainsi que de rhabdomyolyse (Martin, 1998) ayant été rapportés, les auteurs déconseillent l'utilisation des compléments alimentaires de chrome par les athlètes, jusqu'à ce que des recherches suffisantes sur ces effets au long terme aient été effectuées (Jenkinson et Harbert, 2008).

Enfin, certaines boissons énergétiques, très appréciées des sportifs, contiennent du chrome. Cependant une étude (Davis *et al.*, 2000) a montré qu'il n'y avait pas de réel bénéfice à l'ajout de chrome aux boissons déjà composées de glucides et autres électrolytes, car lors d'un exercice intensif les performances n'étaient pas améliorées.

Tableau IX

Effets d'une supplémentation en chrome sur la composition corporelle de sujets jeunes, dans le cadre d'une activité physique (d'après Lukaski, 2000)

Etude	Type de sujets	Quantité de chrome utilisée par jour	Durée de supplémentation	Effets rapportés		
				MC kg	MM kg	MG kg
Evans, 1989	Non entraînés (n=10 ♂) Sportifs (n=31 ♂)	200 µg de CrPic	Non renseignée	2.2	1.6	--
				-1.2	2.6	-3.4
Hasten <i>et al.</i> , 1992	Non entraînés (n=37 ♂) (n=22 ♀)	200 µg de CrPic	12 semaines	0.8	RAS	RAS
				2.5	RAS	RAS
Clancy <i>et al.</i> , 1994	Sportifs (n=36 ♂)	200 µg de CrPic	9 semaines	--	RAS	RAS
Hallmark <i>et al.</i> , 1996	Non entraînés (n=16 ♂)	200 µg	12 semaines	RAS	RAS	RAS
Lukaski <i>et al.</i> , 1996	Non entraînés (n=36 ♂)	200 µg de CrPic ou CrCl ₃	8 semaines	RAS	RAS	RAS

MC : masse corporelle, **MM** : masse maigre, **MG** : masse grasse, -- : résultat non disponible, **RAS** : pas de différence significative avec le groupe placebo.

En conclusion, les essais de supplémentation chez le sportif n'ont pas permis de mettre en évidence un effet bénéfique du Cr sur la perte de masse grasse ou le gain de masse ou force musculaire. Une seule étude ayant montré une efficacité du CrPic sur le poids et la composition corporelle (Evans, 1989), l'existence d'un biais est envisageable, en particulier chez le sportif qui a déjà une composition corporelle satisfaisante, sans excès de masse grasse.

II.2.2. Femmes enceintes

Au cours de la grossesse, une insulino-résistance physiologique se développe dès la 24^{ème} semaine de gestation. Si elle n'est pas compensée, elle peut entraîner un diabète gestationnel (DG). A long terme, les femmes ayant eu un DG sont à risque de développer un diabète de type 2, et leurs enfants sont plus souvent atteints d'obésité.

Les premières recherches menées par Davidson (1973) ont montré que durant la grossesse les concentrations plasmatiques en chrome étaient nettement inférieures à la normale, ceci sans doute en raison d'un effet physiologique, à savoir l'épuisement des réserves maternelles. En effet, lors d'une grossesse, les besoins nutritionnels augmentent, d'une part en raison d'une demande accrue, d'autre part à cause d'une excrétion plus importante des nutriments.

Le chrome pourrait être utilisé de façon préférentielle par le fœtus et l'apport alimentaire pourrait être insuffisant chez certaines femmes pour répondre aux besoins du fœtus et de la mère (Morris, 2000).

De plus, on a constaté que l'excrétion excessive de chrome, pouvant être observée durant la grossesse, était associée à une baisse de la sensibilité à l'insuline. Une augmentation de l'excrétion du chrome pourrait donc accroître le risque de diabète gestationnel chez la mère (Morris, 2000). En restaurant l'insulinosensibilité maternelle, une supplémentation en chrome pourrait présenter un réel intérêt chez la femme enceinte.

Dans une étude réalisée en 1999, 30 femmes présentant un DG ont été divisées en 3 groupes et se sont vues administrer chaque jour soit un placebo, soit 4 µg ou 8 µg/kg de chrome sous forme de picolinate (Jovanovic *et al.*, 1999).

Après 8 semaines de traitement, les valeurs glycémiques et insulinémiques des 2 groupes supplémentés en chrome étaient inférieures aux valeurs mesurées à l'entrée dans l'étude. Elles étaient également plus faibles que celles obtenues dans le groupe placebo, en fin de supplémentation. Le groupe recevant la plus forte dose présentait les valeurs de glycémie postprandiale les plus basses.

Cependant, l'influence du chrome sur le diabète gestationnel continue d'être un point controversé. Une étude (Aharoni, 1992) a montré que des femmes présentant un DG avaient une concentration en chrome dans leurs cheveux supérieure aux femmes enceintes non diabétiques, ce qui a conduit les auteurs à suggérer que le diabète gestationnel ne serait pas associé à un statut bas en chrome, mais plutôt à une mauvaise utilisation de celui-ci.

Une autre étude s'est quant à elle intéressée aux taux plasmatiques en chrome chez la femme enceinte (Gunton *et al.*, 2001) et en a conclu qu'il n'y avait pas de corrélation entre ces taux et l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance ou encore les taux plasmatiques de lipides.

En 2008, Woods et son équipe ont suivi sur 2 ans des femmes en début de grossesse et n'ont pas trouvé de différence significative des taux de chrome sérique (évalués à 8 et à 26 semaines de gestation) entre les femmes ayant développé un DG et les autres.

Cependant, Gunton *et al.* (2001) ont suggéré que le chrome plasmatique pourrait ne pas être le reflet des stocks tissulaires en chrome ; une méthode capable d'évaluer ces stocks serait donc nécessaire pour les études à venir.

II.2.3. Sujets âgés

II.2.3.1. Statut en Cr³⁺ de la personne âgée

Le statut en chrome diminue avec l'âge (Davies *et al.*, 1997) et ce pour plusieurs raisons :

- ✓ Apport énergétique plus faible

En 2000, le groupe de travail « Nutrition des personnes âgées » de la CEDAP, composé de gériatres, a conseillé un apport de 125 µg/j de Cr pour les sujets de plus de 70 ans (Cynober *et al.*, 2000). Cet apport semble difficile à atteindre par l'alimentation en raison d'une diminution globale des apports alimentaires chez le sujet âgé (Ferry *et al.*, 2001).

En France, une étude récente a révélé que chez le sujet âgé autonome, les apports étaient d'environ 40 µg/j, soit inférieurs aux 2/3 de ces recommandations (Roussel *et al.*, 2007).

✓ Changement des habitudes alimentaires

Les personnes âgées, du fait de leurs difficultés masticatoires, de leur manque d'appétit et souvent d'envie de cuisiner, ont tendance à consommer des produits issus de procédés industriels connus pour appauvrir le contenu en chrome (Davies *et al.*, 1997). De plus, leur sens gustatif s'étant physiologiquement modifié, elles vont préférer s'alimenter de sucres rapides dans lesquels le goût sucré est plus facilement perceptible, ce qui va aggraver les pertes urinaires en chrome déjà augmentées au cours du vieillissement.

✓ Diminution de l'absorption du chrome

Avec l'âge, l'absorption du chrome se trouve affectée par le vieillissement du tractus gastro-intestinal. Elle est de plus aggravée par la consommation de sucres rapides (Roussel et Anderson, 2005).

✓ Augmentation des pertes en chrome

L'âge réduit la rétention du chrome et altère son métabolisme. Une étude, comparant diabétiques et sujets contrôle, a montré que l'élimination urinaire de chrome chez les sujets contrôle était augmentée après 70 ans (Ding *et al.*, 1998). Ces fuites urinaires de chrome sont favorisées comme nous venons de le voir par la consommation excessive de glucides d'absorption rapide.

II.2.3.2. Augmentation des besoins en Cr³⁺ au cours du vieillissement

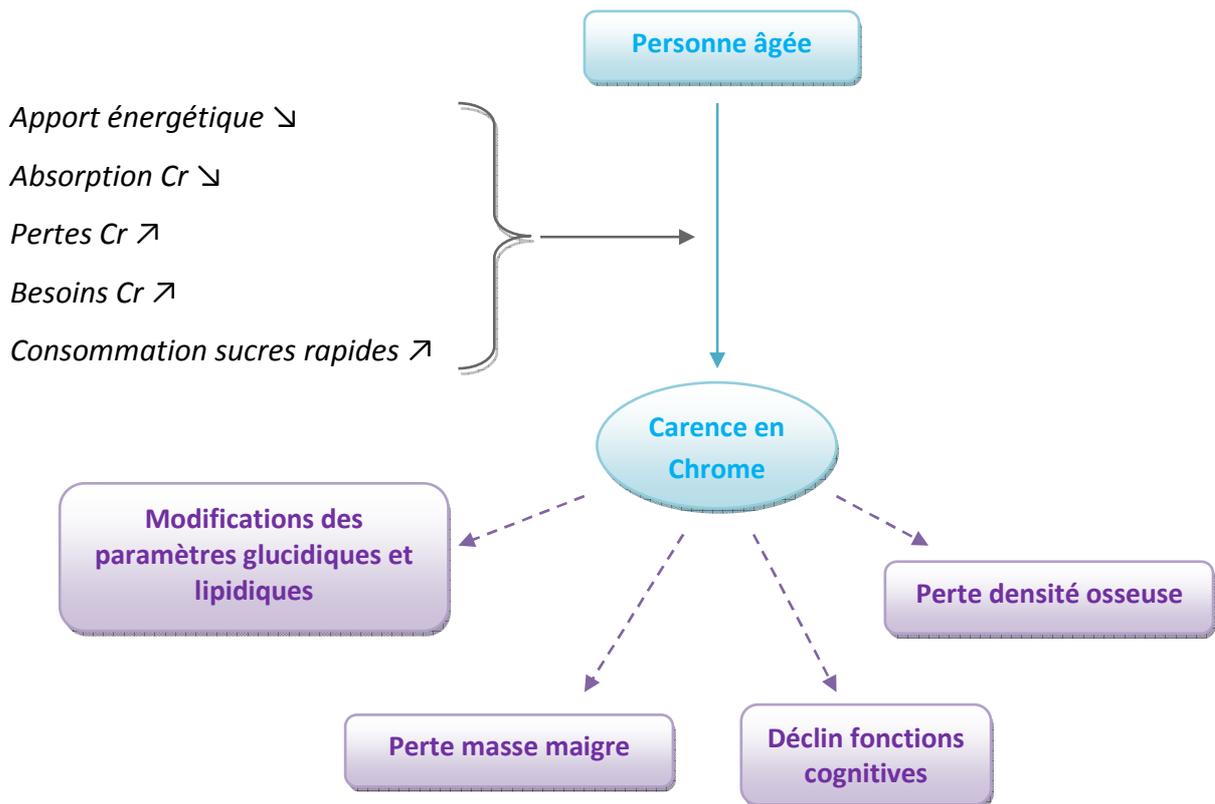
Au cours du vieillissement surviennent des altérations du système glucose-insuline qui vont être à l'origine d'un déclin de la tolérance au glucose. Le développement de l'intolérance au glucose, aggravé par les déficits nutritionnels en chrome, conduit à des glycosylations et à une production de radicaux libres, responsables du vieillissement cellulaire (Preuss, 1997).

Le vieillissement s'accompagne d'une hyperglycémie, d'une baisse de la sensibilité à l'insuline, d'anomalies du profil lipidique, d'un déclin des fonctions cognitives (Smorgon

et al., 2004), et d'une perte de masse maigre (Szulc et al., 2010). Or tous ces signes se retrouvent dans les déficits en chrome.

Figure n°10

Le sujet vieillissant est un sujet à risque de déficit en chrome



Paradoxalement, en France, malgré l'importance du statut en chrome au cours du vieillissement, le bénéfice possible de la supplémentation est encore mal pris en compte.

II.2.3.3. Etudes de supplémentation chez la personne âgée

➤ Chrome et modifications des paramètres glucidiques et lipidiques

Déjà en 1980, Offenbacher et Pi-Sunyer constataient qu'une supplémentation par de la levure de bière riche en chrome améliorait la tolérance au glucose et le profil lipidique de personnes âgées, diabétiques ou non. Cependant, d'autres études menées chez des sujets sains (Hermann *et al.*, 1994), en surpoids (Joseph *et al.*, 1999) ou à tolérance au glucose amoindrie (Uusitupa *et al.*, 1992), n'ont pu confirmer ces résultats.

Une supplémentation par de la levure de bière ou du chlorure de Cr, chez des personnes âgées en bonne santé et ayant une alimentation équilibrée, n'a eu aucun effet sur la tolérance au glucose ou sur le profil lipidique. Cependant, les participants de cette étude étaient en bonne santé, avaient une alimentation équilibrée et leurs taux plasmatiques de chrome étaient les mêmes que ceux mesurés chez de jeunes adultes. Au vu de ces données, les auteurs (Offenbacher *et al.*, 1985) ont émis l'hypothèse selon laquelle une supplémentation en Cr n'avait de réel intérêt que chez des sujets présentant une carence en chrome ; hypothèse rapidement soutenue par d'autres chercheurs (Martinez *et al.*, 1985). Cette théorie est désormais à revoir si on tient compte des notions récentes de répondeurs ou non à la supplémentation (cf pages 89 à 91).

Confirmant l'absence de réponse de sujets non déficitaires, l'effet d'une supplémentation en chrome sur l'insulinosensibilité, le profil lipidique et la composition corporelle, testé chez 19 hommes et femmes âgés en bonne santé, recevant chaque jour 1000 µg de CrPic, n'était pas différent de celui obtenu dans le groupe placebo, après 8 semaines de traitement (Amato *et al.*, 2000).

La conclusion des auteurs fut qu'une supplémentation en CrPic seule ne semblait pas améliorer l'insulinosensibilité, le profil lipidique ou encore la composition corporelle, chez des personnes âgées en bonne santé.

En revanche, Rabinovitz *et al.* (2004) ont étudié l'effet d'une supplémentation en chrome sur 39 sujets diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 73 ans. En plus de leur traitement

habituel, les participants ont reçu 400 µg/j de picolinate de chrome tout en suivant un régime hypoglycémiant et hypocalorique.

Après trois semaines, une diminution significative de la glycémie, une amélioration de l'HbA1c (de 8,2% à 7,6%) et une baisse du cholestérol total ont été décrites.

➤ Chrome et perte de masse maigre

Récemment, une étude a montré qu'une perte musculaire rapide chez la personne âgée était associée à un taux de mortalité plus élevé (Szulc *et al.*, 2010). L'utilisation de compléments alimentaires, susceptibles de maintenir voire d'accroître la masse maigre, pourrait apporter un réel bénéfice au sujet âgé.

Une étude (Campbell *et al.*, 1999) s'est intéressée aux effets d'une supplémentation en chrome chez des hommes âgés, soumis à un entraînement intensif. 18 participants, âgés de 56 à 69 ans, ont été divisés en 2 groupes et ont reçu chaque jour soit un placebo, soit 924 µg de chrome, sous forme de picolinate.

Après 12 semaines de traitement, le groupe supplémenté en chrome ne présentait pas d'augmentation de la masse maigre, ni de gain de force musculaire, par rapport au groupe placebo.

Une autre étude (Campbell *et al.*, 2002) s'est intéressée aux conséquences que pouvait avoir un entraînement physique, associé ou non à une supplémentation en CrPic, sur la composition corporelle et la masse musculaire. 17 femmes sédentaires, âgées de 54 à 71 ans et présentant un surpoids (IMC = $28,8 \pm 2,4$ kg/m²), ont été sélectionnées pour l'étude. Pendant 12 semaines, elles ont suivi un programme d'entraînement physique et se sont vues administrer chaque jour soit 924 µg de CrPic (n=9), soit un placebo (n=8).

Après 12 semaines de traitement, aucun changement significatif sur la composition corporelle ou la masse musculaire n'a été constaté, que ce soit pour le groupe supplémenté en chrome ou le groupe placebo. La force musculaire était plus importante, mais non influencée par la prise de CrPic.

➤ Chrome et déclin cognitif

L'altération du métabolisme du glucose et la résistance insulinique ont été mises en relation avec les troubles cognitifs liés à l'âge, la démence et la maladie d'Alzheimer (Amouyal et Andreelli, 2009). Ces observations indiquent que l'amélioration du métabolisme du glucose par une supplémentation en chrome pourrait améliorer la cognition (Krikorian *et al.*, 2010).

Krikorian *et al.* (2010) ont testé l'effet d'une supplémentation en chrome sur la mémoire et la fonction neuronale de personnes âgées présentant un déclin cognitif. 26 sujets ont participé à une étude menée sur 12 semaines, la moitié d'entre eux recevait chaque jour 1000 µg de picolinate de Cr, pendant que l'autre moitié recevait un placebo. La mémoire et l'état dépressif ont été évalués avant l'initiation du traitement et lors de la dernière semaine de traitement.

Les résultats suggèrent qu'une supplémentation en chrome, chez des sujets âgés à risque de troubles neurodégénératifs, pourrait améliorer le contrôle cognitif et la fonction cérébrale.

➤ Chrome et perte densité osseuse

Une étude récente a montré que dans des cellules corticosurrénales humaines, soumises à des doses importantes de picolinate de chrome, la sécrétion de cortisol et DHEA était diminuée. De hautes concentrations en CrPic pourraient donc interférer avec certains aspects de la stéroïdogénèse (Kim *et al.*, 2010).

De par son action sur le cortisol, une supplémentation en chrome chez la personne âgée pourrait participer à la lutte contre l'ostéoporose. Cependant, la DHEA étant reconnue comme une hormone capable de prévenir la perte osseuse et participant à l'amélioration de la minéralisation osseuse, l'inhibition de sa sécrétion par le chrome pourrait être délétère pour le sujet âgé.

Malheureusement, aucune étude de supplémentation n'a encore testé les effets du chrome sur la densité osseuse.

II.2.3.4. Cas des femmes ménopausées

La ménopause survient généralement vers la cinquantaine (45-55 ans). Les symptômes accompagnant l'arrêt des menstruations sont principalement liés à la carence en œstrogènes :

- ✓ bouffées de chaleur
- ✓ fatigue
- ✓ insomnie
- ✓ sécheresse vaginale
- ✓ prise de poids
- ✓ sécheresse et perte de la souplesse de la peau
- ✓ troubles urinaires
- ✓ troubles de l'humeur
- ✓ transpiration excessive
- ✓ baisse ou perte de la libido
- ✓ fragilisation des os pouvant aller jusqu'à l'ostéoporose.

Les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose sont rares chez les femmes en période d'activité génitale. Ceci pourrait résulter d'un effet protecteur direct de l'imprégnation œstrogénique et/ou témoigner d'une moindre exposition aux facteurs de risque des femmes par rapport aux hommes, à âge équivalent. A la ménopause, la sécrétion d'œstradiol se tarit, et ce bénéfice disparaît progressivement. La ménopause s'accompagne également de modifications métaboliques, s'associant aux phénomènes liés au vieillissement pour entraîner une majoration du niveau de risque (Bongard, 2008).

➤ Les études

Le calcium et l'hydroxyproline sont des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. L'augmentation de leurs taux urinaires est le reflet direct d'une résorption osseuse importante, souvent associée à la maladie ostéoporotique. Or, il a été montré que le picolinate de chrome réduisait l'excrétion urinaire de ces 2 marqueurs chez les femmes ménopausées, témoignant ainsi d'une diminution de la résorption osseuse (McCarty, 1995).

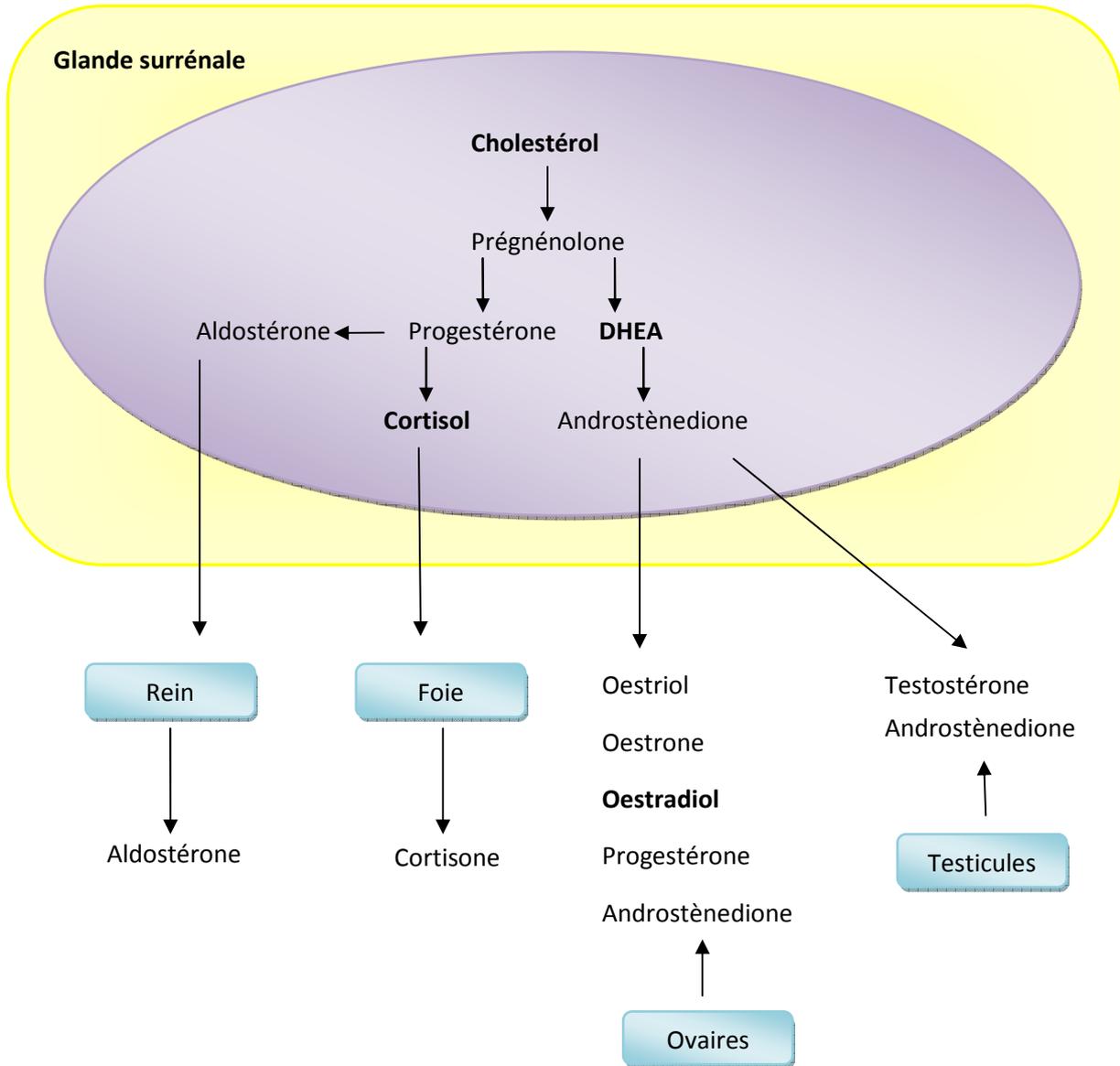
De plus, le picolinate de chrome favoriserait l'augmentation des taux sériques de DHEA (McCarty, 1995), hormone reconnue pour préserver la densité osseuse, mais aussi accroître la libido et améliorer l'état de la peau (en terme d'hydratation, d'épaisseur de l'épiderme, de production de sébum, et de pigmentation) chez la femme de plus de 70 ans (Baulieu *et al.*, 2000).

NB : Contrairement à McCarty, Kim *et al.* (2010) associent à la supplémentation en Cr une baisse de la DHEA (cf page 67).

Une étude menée en 2004 (Jain *et al.*, 2004) a montré que dans des monocytes humains exposés à une concentration importante en glucose, le 17β -œstradiol inhibait le stress oxydant, la sécrétion d'IL-6 et l'adhésion des monocytes à l'endothélium. En association à du Cr^{3+} , les doses requises en œstradiol pour obtenir un même effet étaient significativement plus faibles. Des effets secondaires ayant été observés lors de supplémentations par des doses élevées en œstradiol, les avantages potentiels d'une dose plus faible en œstrogènes, en association avec du chrome, devraient être explorés chez les femmes ménopausées, notamment chez les diabétiques (étant à plus haut risque de maladie cardiovasculaire).

Figure n°11

Rappel : Synthèse des hormones stéroïdiennes



II.2.4. Sujets obèses ou en surpoids, atteints de syndrome métabolique, et diabétiques de type 2

II.2.4.1. Définitions, physiopathologie

➤ Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis par l'OMS comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». En pratique, l'obésité se caractérise par un indice de masse corporelle IMC (correspondant au poids de l'individu divisé par le carré de sa taille) supérieur ou égal à 30 kg/m² (OMS, 2009).

L'OMS définit plusieurs seuils en fonction de la valeur de l'IMC :

18,5 ≤ IMC < 25 = Corpulence normale

25 ≤ IMC < 30 = Surpoids

30 ≤ IMC < 35 = Obésité modérée

35 ≤ IMC < 40 = Obésité sévère

IMC ≥ 40 = Obésité morbide ou cliniquement sévère

L'obésité est liée à un déséquilibre chronique du bilan énergétique. Elle est favorisée par un certain nombre de facteurs :

- ✓ facteurs alimentaires (alimentation trop riche en graisses et en sucres)
- ✓ sédentarité et manque d'activité physique
- ✓ prédisposition génétique
- ✓ facteurs psychologiques (stress, dépression)
- ✓ facteurs hormonaux
- ✓ facteurs iatrogènes
- ✓ qualité du microbiote intestinal
- ✓ arrêt du tabac

Elle prédispose entre autres au diabète de type 2, au syndrome métabolique et aux maladies cardiovasculaires.

➤ Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (ou syndrome X) est caractérisé par l'association de plusieurs anomalies métaboliques. Selon les critères du National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001), le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des critères suivants :

- ✓ *hyperglycémie* : glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/L (ou 6,1 mmol/L)
- ✓ *obésité abdominale* : tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
- ✓ *hypertriglycéridémie* : TG $\geq 1,50$ g/L (ou 1,7 mmol/L)
- ✓ *hypo-HDLémie* : cholestérol HDL $< 0,40$ g/L (ou 1,04 mmol/L) chez l'homme et $< 0,50$ g/L (ou 1,29 mmol/L) chez la femme
- ✓ *hypertension artérielle* : PA $\geq 130/85$ mm Hg.

Il est caractérisé par l'insulinorésistance. Il peut engendrer un diabète de type 2, et expose également à un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

➤ Diabète de type 2

Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (ou 7 mmol/L).

Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) quelle que soit l'heure, ainsi que par une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale).

Il conduit avec le temps à des complications cardiovasculaires, oculaires, rénales, et neurologiques.

Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue : elle représente 90% des diabètes. Contrairement au diabète de type 1, qui apparaît chez le jeune, et se caractérise par l'absence totale de production d'insuline à cause de la destruction des cellules β du pancréas, le diabète de type 2 survient le plus souvent après 50 ans et résulte d'une

mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité, et est souvent associé à une hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie, et une hypo-HDLémie. L'insulinorésistance est l'anomalie métabolique fondamentale qui précède son apparition. Enfin, le traitement repose dans un premier temps sur une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière. Si ces deux éléments sont insuffisants, il est nécessaire d'ajouter un traitement antidiabétique oral voire une insulinothérapie (Drouin *et al.*, 1999 ; HAS, 2006).

Deux troubles de la glycorégulation, précédant le diabète, sont définis : l'intolérance au glucose (ITG) et l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ).

Tableau X

Critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation
(Drouin *et al.*, 1999)

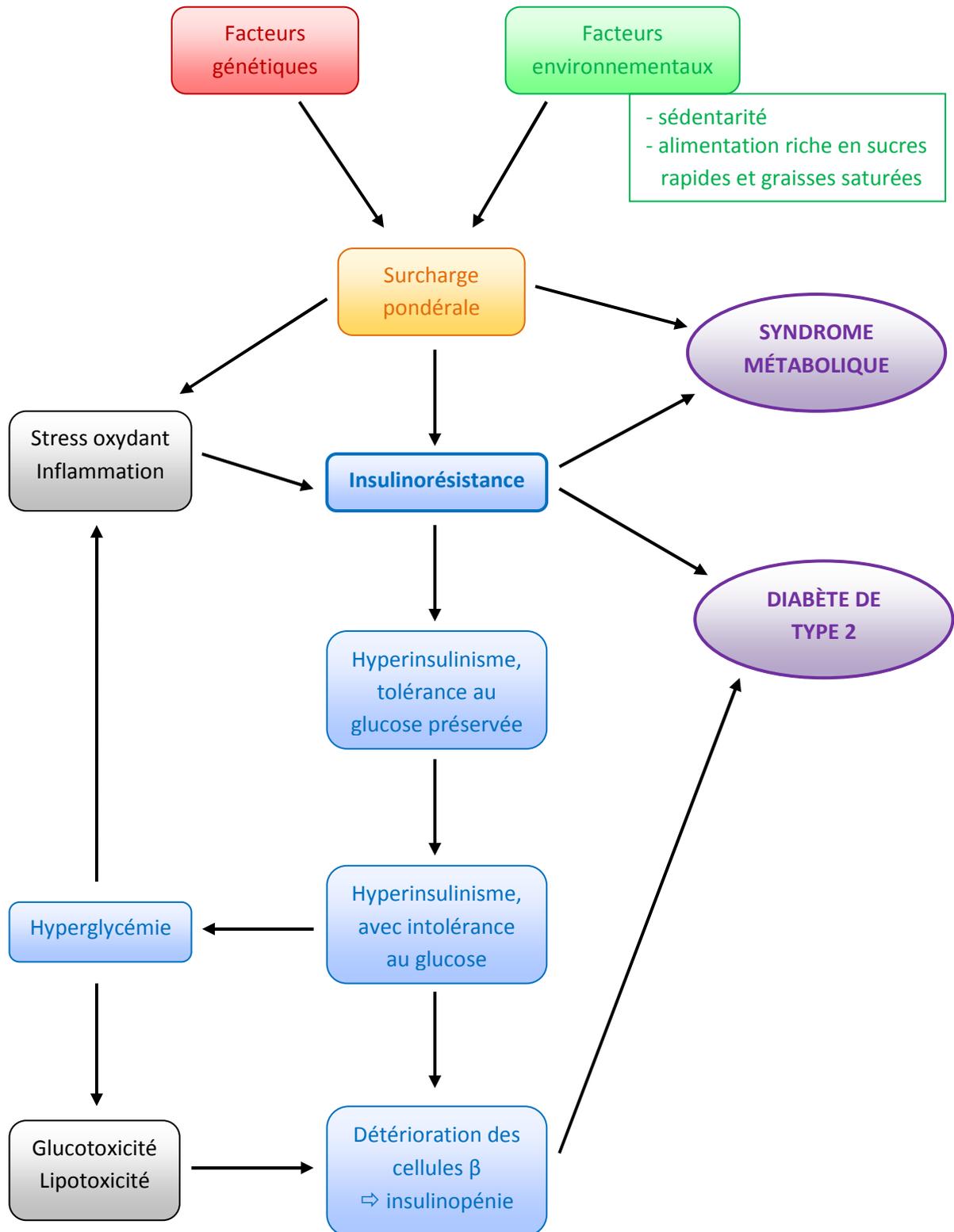
Concentration en glucose	g/L**	(mmol/L)**
Diabète		
– à jeun	≥ 1,26	(7,0)
ou		
– 2 h après charge en glucose ou les deux*	≥ 2,00	(11,1)
Intolérance au glucose (ITG)		
– à jeun (si mesurée)	< 1,26	(7,0)
et		
– 2 h après charge en glucose	≥ 1,40	(7,8)
Hyperglycémie modérée à jeun (HMJ)		
– à jeun	≥ 1,10	(6,1)
et		
– 2 h après charge en glucose (si mesurée)	< 1,40	(7,8)

* La charge en glucose lors de l'HGPO sera de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant.

** Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux.

Figure n°12

Physiopathologie du diabète de type 2 et du syndrome métabolique



Le point commun entre diabète de type 2 et syndrome métabolique est l'insulinorésistance.

II.2.4.2. Intérêt potentiel de la supplémentation en Cr³⁺

➤ Sujets en surpoids ou obèses

Nous avons vu que la teneur en chrome des aliments était de manière générale assez faible. L'alimentation des sujets obèses est caractérisée par une densité nutritionnelle basse, c'est-à-dire une faible teneur en micronutriments ; l'apport en Cr de ces sujets est donc assurément insuffisant. De plus, la consommation excessive de sucres rapides favorise les pertes urinaires de l'oligoélément. Il est donc très probable que ces patients aient un statut déficitaire en Cr.

Des travaux réalisés chez des patients souffrant de dépression atypique ont suggéré que le picolinate de chrome pouvait avoir un impact sur le comportement alimentaire en régulant l'appétit et en réduisant les fringales (Docherty *et al.*, 2005).

De plus, le chrome pourrait constituer une aide non négligeable à la perte de poids (Anderson, 1998b). En effet, l'insuline inhibe la dégradation des protéines et favorise leur synthèse ; puisqu'il potentialise l'action de cette hormone, le Cr devrait donc théoriquement permettre une augmentation de la masse musculaire et une réduction de la masse grasse.

En résumé, un apport supplémentaire de chrome pourrait, outre son rôle dans l'amélioration de l'action de l'insuline, être profitable aux sujets en surpoids ou obèses de par ses effets potentiels sur :

- ✓ la régulation de la satiété
- ✓ la perte de poids et la modification de la composition corporelle (perte de masse grasse et maintien ou gain de masse maigre)
- ✓ la réduction du stress oxydant
- ✓ la baisse des taux de lipides

➤ Sujets diabétiques de type 2 et souffrant de syndrome métabolique

Plusieurs études ont montré que, chez les diabétiques de type 2, les concentrations en Cr étaient abaissées dans le sang et les cheveux, et augmentées dans les urines (Morris *et al.*, 1999). Ces observations suggèrent que ces patients présentent une modification du métabolisme et de l'excrétion de l'élément-trace.

Anderson *et al.* (1990) signalent que les facteurs qui altèrent le métabolisme du glucose altèrent aussi souvent le métabolisme du Cr. Une fois que le Cr est mobilisé, en réponse à une augmentation du métabolisme glucidique et/ou une élévation de la réponse insulinaire, il n'est pas réabsorbé mais éliminé dans l'urine. Par conséquent, une hausse des pertes urinaires de Cr est le signe d'une augmentation de sa mobilisation et de son utilisation. Lorsque le taux d'insuline circulante augmente, il y a en parallèle une augmentation de l'excrétion urinaire de Cr (par exemple, suite à la consommation de sucres rapides, qui induit une forte réponse insulinaire).

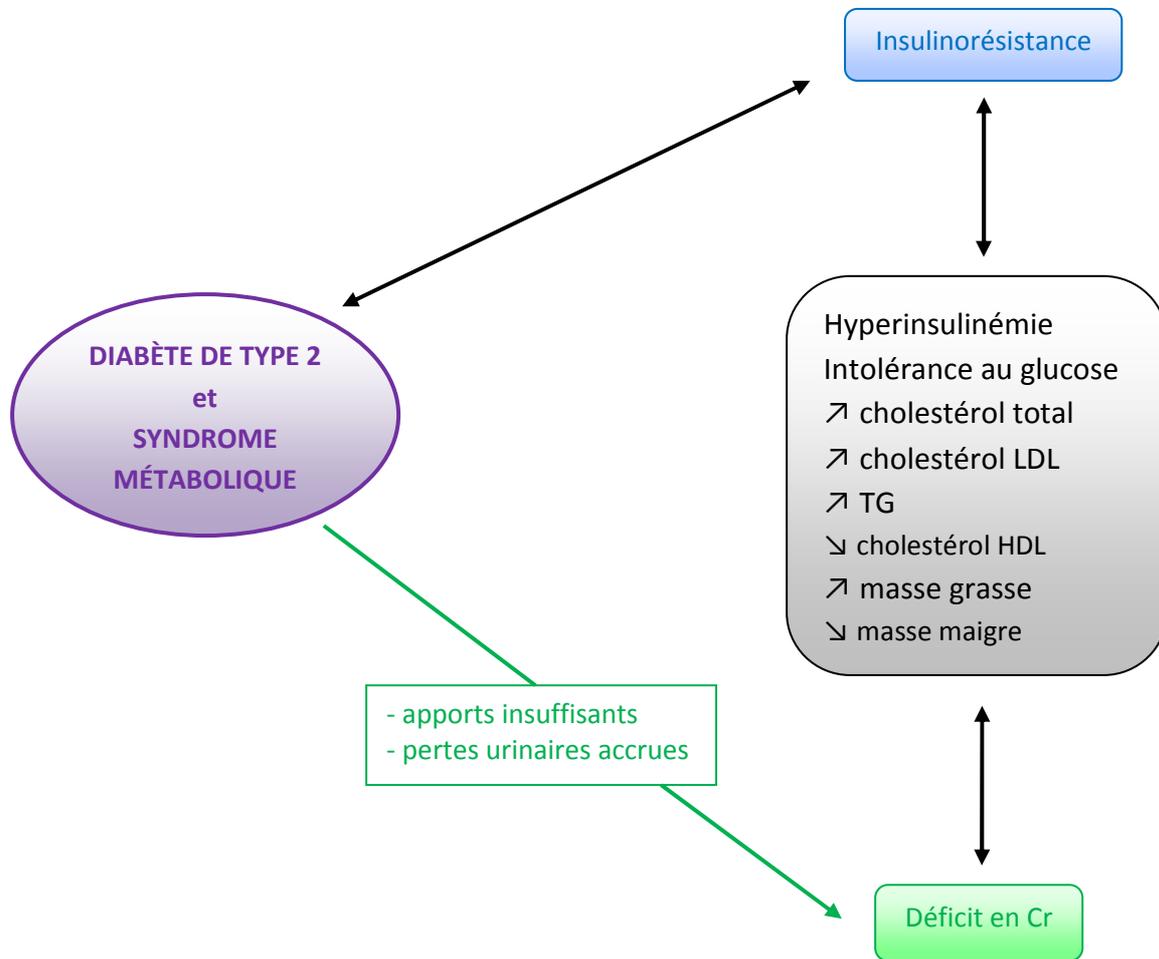
Les personnes qui ont de forts taux d'insuline circulante perdent la capacité de mobiliser suffisamment de Cr pour combattre le stress de l'hyperglycémie. Ces sujets sont apparemment déficitaires en Cr puisque leurs pertes en Cr n'augmentent pas en parallèle de la sécrétion d'insuline. Ce déficit pourrait être dû à des stocks de Cr insuffisants, en lien avec des apports alimentaires sous-optimaux.

Il est d'ailleurs admis que l'alimentation obésogène de ces sujets fournit des apports faibles en Cr.

Enfin, la baisse de sensibilité à l'insuline s'accompagne d'une hyperinsulinémie, d'une intolérance au glucose, d'une augmentation du cholestérol total, du cholestérol LDL, et des triglycérides, d'une baisse du cholestérol HDL, ainsi que d'une augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre. Or, toutes ces modifications se retrouvent chez les sujets déficitaires en Cr³⁺ (Anderson, 2003).

Figure n°13

Les diabétiques de type 2 et sujets atteints de syndrome métabolique sont des sujets à risque de déficit en Cr



La supplémentation en Cr pourrait donc s'avérer intéressante tant dans le diabète de type 2 que dans le syndrome métabolique.

➤ Cas particulier du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le trouble endocrinien le plus fréquent des femmes en âge de procréer, affectant 5 à 10% de cette population. Les femmes atteintes de SOPK présentent des troubles tels que l'hirsutisme, l'obésité, les menstruations irrégulières, et la stérilité. A long terme, les femmes atteintes de SOPK ont des risques accrus de développer un diabète de type 2 et une dyslipidémie.

Le SOPK est associé à une insulino-résistance, et à un hyperinsulinisme qui en découle. L'insulino-résistance est présente que les patientes soient minces ou obèses, mais elle est plus prononcée chez les femmes obèses (soit environ 50% des patientes souffrant du SOPK). Les traitements insulinosensibilisateurs permettent de régulariser les cycles menstruels et d'améliorer les taux d'ovulation spontanée. Il est donc envisageable que la supplémentation en Cr soit intéressante chez ces patientes (Lucidi *et al.*, 2005 ; Lydic *et al.*, 2006).

II.2.4.3. Etudes de supplémentation

- Sujets en surpoids ou obèses, et atteints de syndrome métabolique

16 études d'intervention récentes ont été retenues et listées dans le tableau XI.

Deux d'entre elles concernaient des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), à la fois obèses et intolérantes au glucose (9 et 10).

Dans la première, une supplémentation par 200 µg/j de Cr sur une durée de 4 mois n'a eu aucun effet sur le taux d'ovulation, la sensibilité à l'insuline, les taux sériques d'hormones et de lipides, mais a permis une augmentation de la tolérance au glucose. Si cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité notable du CrPic dans le SOPK, il faut toutefois préciser que ces résultats sont très difficiles à interpréter compte tenu du très faible effectif : 10 patientes seulement. La dose utilisée ou la durée de l'étude peuvent également être mises en cause (Lucidi *et al.*, 2005).

Lydic *et al.* (2006) ont aussi conclu que la supplémentation par du CrPic (à raison de 940 µg de Cr par jour pendant 2 mois) pouvait améliorer la tolérance au glucose dans le SOPK. Cependant, cette étude a également été réalisée sur un très petit nombre de patientes, 5 seulement, et n'était pas contrôlée.

D'autres essais randomisés contrôlés, impliquant un plus grand nombre de patientes, des doses de Cr plus élevées, et sur de plus longues durées, doivent donc être réalisés dans cette population afin de pouvoir tirer des conclusions.

Parmi les 14 autres études apparaissant dans le tableau XI, 13 incluaient des sujets obèses ou en surpoids, et ont évalué l'effet du Cr sur le poids et/ou la composition corporelle (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

4 de ces 13 études ont été positives (2, 3, 5, 11) : elles ont montré que la supplémentation en Cr, sous forme de picolinate (2, 3, 11) ou de nicotinate (5) avait une influence sur la composition corporelle, en diminuant la masse grasse et/ou en préservant la masse maigre.

En revanche, dans 3 autres études employant du CrPic (6, 7, 13), aucun changement dans la répartition des graisses n'a été observé. Il est vrai que dans l'une d'entre elles, la perte de masse grasse a été légèrement plus importante dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo, mais ce résultat n'était pas significatif (Volpe *et al.*, 2001). A noter que sous forme de levure de bière, le chrome n'a pas non plus montré d'effet (Bahadori *et al.*, 1997).

L'impact du chrome sur la composition corporelle n'est donc pas clairement établi et nécessite de plus amples investigations.

Néanmoins, dans toutes ces études, il apparaît clairement que le chrome n'est pas lui-même responsable d'une perte de poids. Seuls Grant *et al.* (1997) suggèrent le contraire en soulignant un amaigrissement chez des patients recevant du nicotinate de chrome. Cependant la supplémentation ayant été couplée à un programme d'exercices physiques, la perte de poids obtenue pourrait tout à fait être attribuée à l'augmentation de l'activité physique.

En 2003, une méta-analyse évaluant les effets du picolinate de chrome sur la réduction du poids corporel avait conclu à « un effet relativement faible du CrPic sur la perte de poids par rapport au placebo » (différence significative d'1 kg entre le CrPic et le placebo). Les auteurs avaient noté que la pertinence clinique de l'effet était discutable et que ces résultats devaient être interprétés avec prudence (Pittler *et al.*, 2003).

Une seule des publications présentées dans le tableau XI propose une théorie pouvant expliquer un possible effet bénéfique à long terme du chrome sur le poids (Anton *et al.*, 2008). Chez des femmes en surpoids, sujettes à des pulsions sucrées, le CrPic a permis une diminution de l'apport alimentaire et des envies de graisses, sans augmentation de la sensation de faim. En revanche, les participantes recevant le placebo ont signalé une augmentation de la faim, malgré une baisse des apports caloriques moins prononcée que

dans le groupe traité par CrPic. A la suite de ces observations, des expériences menées chez le rat ont suggéré que la capacité du CrPic à contrôler l'apport alimentaire passerait par un mécanisme d'action sur le système nerveux central.

Il est donc envisageable que la supplémentation en Cr puisse atténuer la prise de poids voire favoriser un amaigrissement chez certains patients prédisposés à la prise de poids, en diminuant l'apport alimentaire.

Toutefois, cette étude récente étant la seule à avoir évalué les effets de l'oligoélément sur la satiété et la prise alimentaire, ces observations doivent être confirmées dans l'avenir pour pouvoir valider cette hypothèse.

4 études incluaient des sujets intolérants au glucose, atteints de syndrome métabolique ou à risque cardiovasculaire (1, 6, 8, 15).

Hormis une augmentation de l'insulinosensibilité mise en évidence par Cefalu *et al.* (1999), les résultats ont été décevants chez ces patients : les 4 études ont en effet conclu à une absence d'effet sur la glycémie. En ce qui concerne le métabolisme lipidique, seule l'étude d'Abraham *et al.* (1992) a montré une efficacité. En outre, Iqbal *et al.* (2009) ont remarqué que la supplémentation en chrome n'avait pas non plus affecté les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant.

Tableau XI

Supplémentation en Cr³⁺ chez les sujets obèses et souffrant de syndrome métabolique

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
1	Abraham <i>et al.</i> , 1992	Essai randomisé contrôlé Vs placebo	7 à 16 mois	250 µg / j de Cr Sous forme de CrCl ₃ Contrôle : placebo	76 sujets diabétiques ou non, athérosclérotiques, dont 51 non diabétiques, à risque cardiovasculaire	Diminution des TG et augmentation du cholestérol HDL	Pas d'effet sur la glycémie (chez les diabétiques et non diabétiques)
2	Kaats <i>et al.</i> , 1996	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	72 jours	200 µg / j de Cr ou 400 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	154 adultes en surpoids - Groupe 200 µg Cr : 33 - Groupe 400 µg Cr : 66 - Groupe contrôle : 55	Amélioration de la composition corporelle dans les 2 groupes traités par rapport au groupe placebo	
3	Bahadori <i>et al.</i> , 1997	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	26 semaines	200 µg / j de Cr Sous forme de CrPic ou de levure de bière Contrôle : placebo	36 adultes obèses non diabétiques, soumis à un régime hypocalorique	Maintien de la masse maigre lors de la perte de poids, dans le groupe CrPic seulement	
4	Grant <i>et al.</i> , 1997	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	9 semaines	400 µg / j de Cr Sous forme de CrPic ou CrNic Contrôle : placebo	32 femmes obèses non diabétiques	Perte de poids dans le groupe recevant du CrNic	Pas d'effet sur : - glycémie à jeun - insulémie à jeun - glycémie post-prandiale Prise de poids dans le groupe recevant du CrPic
5	Crawford <i>et al.</i> , 1999	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	2 mois par période	600 µg / j de Cr Sous forme de CrNic Contrôle : placebo	18 femmes afro-américaines en surpoids, suivant un programme d'exercice	Perte de poids similaire dans les 2 groupes mais perte de masse grasse supérieure dans le groupe traité (avec maintien de la masse maigre)	Pas d'effet sur : - glycémie - lipides

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
6	Cefalu <i>et al.</i> , 1999	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	8 mois	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	29 sujets obèses à risque de diabète de type 2	Augmentation de l'insulinosensibilité	Pas d'effet sur : - glycémie à jeun et HbA1c - IMC - composition corporelle
7	Volpe <i>et al.</i> , 2001	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	12 semaines	400 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	37 femmes obèses sédentaires, suivant un programme d'exercices - Groupe traité : 22 - Groupe contrôle : 22		Pas d'effet sur : - glycémie et insuliniémie - lipides - poids Effet non significatif sur la composition corporelle
8	Gunton <i>et al.</i> , 2005	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	3 mois	800 µg / j de CrPic soit 100 µg / j de Cr élémentaire Contrôle : placebo	40 sujets en surpoids, intolérants au glucose - Groupe traité : 20 - Groupe contrôle : 20		Pas d'effet sur : - IMC - glycémie - insuliniémie - cholestérol total et TG
9	Lucidi <i>et al.</i> , 2005	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	4 mois	200 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	10 femmes obèses souffrant du SOPK - Groupe traité : 6 - Groupe contrôle : 4	Amélioration de la tolérance au glucose	Pas d'effet sur : - taux d'ovulation - sensibilité à l'insuline - taux d'hormones sériques - glycémie et insuliniémie à jeun - TG et cholestérol
10	Lydic <i>et al.</i> , 2006	Essai non contrôlé	2 mois	940 µg / j de Cr Sous forme de CrPic	5 femmes obèses souffrant du SOPK	Amélioration de la tolérance au glucose	Pas d'effet sur le poids Baisse non significative de l'insuliniémie à jeun
11	Martin <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	25 patients diabétiques de type 2, en surpoids - Groupe traité : 14 - Groupe placebo : 11	Diminution de la glycémie à jeun et de l'HbA1c Amélioration de l'insulinosensibilité Atténuation de la prise de poids et modifications de la répartition des graisses	

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
12	Kleefstra <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	500 µg / j de Cr ou 1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	46 sujets obèses, diabétiques de type 2		Pas d'effet sur : - HbA1c - poids - lipides
13	Lukaski <i>et al.</i> , 2007	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	12 semaines	200 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : Placebo ou acide picolinique	83 femmes adultes (IMC compris entre 18 et 30 kg/m ²) - Groupe CrPic : 27 - Groupe acide picolinique : 27 - Groupe placebo : 29		Pas d'effet sur le poids et la composition corporelle
14	Anton <i>et al.</i> , 2008	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	8 semaines	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	40 femmes adultes en surpoids, avec des pulsions sucrées - Groupe traité : 21 - Groupe contrôle : 19	Baisse des apports alimentaires, de la sensation de faim, et des envies de graisses	Perte de poids non significative
15	Iqbal <i>et al.</i> , 2009	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	16 semaines	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	63 patients obèses, atteints de syndrome métabolique		Pas d'effet sur : - sensibilité à l'insuline - métabolisme glucidique - poids - lipides - marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant
16	Yazaki <i>et al.</i> , 2010	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	24 semaines	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	80 sujets adultes en surpoids		Pas d'effet sur le poids

➤ Sujets diabétiques de type 2

La réponse à la supplémentation en Cr semble liée à la dose et à la forme de Cr administrée, à la durée de l'étude, et au degré d'intolérance au glucose (Anderson, 1998a).

Les résultats de 15 essais randomisés contrôlés, ayant évalué l'impact de la supplémentation en chrome trivalent chez des sujets diabétiques de type 2, sont présentés dans le tableau XII.

9 d'entre eux, utilisant différentes formulations et quantités de chrome (4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14), ont rapporté une amélioration du contrôle glycémique, se traduisant par une ou plusieurs des modifications suivantes :

- ✓ une diminution de la glycémie à jeun (8 études : 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 14)
- ✓ une diminution de la glycémie post-prandiale ou post-charge
(4 études : 4, 5, 7, 8)
- ✓ une diminution de l'HbA1c (5 études : 4, 7, 9, 12, 13 [hommes seulement])
- ✓ une diminution de l'insulinémie à jeun (4 études : 4, 7, 10, 13)
- ✓ une diminution de l'insulinémie post-prandiale ou post-charge (une étude : 4)
- ✓ une augmentation de la sensibilité à l'insuline
(2 études : 12, 13 [hommes seulement])

La majorité (7/9) de ces études ayant démontré un impact sur le métabolisme glucidique ont utilisé des doses de Cr comprises entre 400 et 1000 µg/j. Ces observations sont en accord avec celles d'Anderson, qui avait noté qu'un apport supplémentaire de 200 µg/j de Cr était insuffisant chez le diabétique de type 2, mais que les études ayant employé 400 µg/j ou plus avaient montré des effets bénéfiques (Anderson, 1998a).

5 des 15 études analysées ont mis en évidence une amélioration d'au moins un paramètre lipidique (1, 2, 4, 5, 9).

Parmi celles-ci, deux études (1 et 2) n'ont montré aucune efficacité sur les paramètres glucidiques. Mais dans ces dernières, les quantités de Cr administrées étaient faibles (respectivement 250 et 200 µg/j), ce qui confirme encore les conclusions d'Anderson quant aux

doses requises pour observer un bénéfice chez le diabétique. De plus, les effectifs étaient assez faibles (n=25 et n=28).

Un autre effet a été mis en évidence dans l'un de ces travaux : Vrtovec *et al.* (2005) ont montré qu'une supplémentation par du CrPic à la dose quotidienne de 1000 µg pendant 3 mois provoquait un raccourcissement de l'intervalle QTc sur le tracé de l'électrocardiogramme, modification associée à une diminution du risque cardiaque.

Enfin, 4 de ces 15 études ont conclu qu'il n'y avait eu aucune modification chez les sujets supplémentés (3, 6, 11, 15).

Les résultats de Thomas et Gropper (1996) ne sont pas très pertinents, puisqu'ils n'ont été établis que chez 5 patients. L'étude d'Anderson *et al.* (2001) est la seule à avoir utilisé du pidolate de Cr. Seule une diminution des TBARS plasmatiques a été observée après 6 mois de supplémentation à raison de 400 µg/j, ainsi les auteurs ont supposé que les quantités utilisées étaient suffisantes pour obtenir un effet antioxydant, mais insuffisantes pour modifier le métabolisme glucidique.

En revanche, les résultats négatifs obtenus par Kleefstra *et al.* (2006 et 2007) sur le métabolisme glucidique sont inattendus au vu des effectifs, des doses de Cr utilisées (400 à 1000 µg/j), et de la durée de supplémentation (6 mois).

Tableau XII

Supplémentation en Cr³⁺ chez les diabétiques de type 2

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
1	Abraham <i>et al.</i> , 1992	Essai randomisé contrôlé Vs placebo	7 à 16 mois	250 µg / j de Cr Sous forme de CrCl ₃ Contrôle : placebo	76 sujets diabétiques ou non, athérosclérotiques, dont 25 diabétiques : - Groupe traité : 13 - Groupe contrôle : 12	Diminution des TG Augmentation du cholestérol HDL	Pas d'effet sur la glycémie (chez les diabétiques et non diabétiques)
2	Lee et Reasner, 1994	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	2 mois par période	200 µg / j de Cr Sous forme de CrPic	28 patients diabétiques type 2	Baisse des TG	Pas d'effet sur : - glycémie - HbA1c - cholestérol HDL et LDL
3	Thomas et Gropper, 1996	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	8 semaines par phase	200 µg / j de Cr Sous forme de CrNic Contrôle : placebo	19 sujets : - 5 diabétiques de type 2 - 14 sains		Pas d'effet sur : - insulinémie - glycémie - lipides : cholestérol total, HDL et LDL, TG
4	Anderson <i>et al.</i> , 1997c	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	4 mois	200 µg / j de Cr ou 1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	155 sujets diabétiques de type 2	Baisse, dans les 2 groupes traités, de : - la glycémie à jeun et post-charge - l'insulinémie à jeun et post-charge - l'HbA1c (avec une relation dose-dépendante) Baisse du cholestérol total dans le groupe recevant 1000 µg de Cr	Pas d'effet sur : - TG - cholestérol HDL - poids

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
5	Bahijiri <i>et al.</i> , 2000	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	8 semaines par période	23,3 µg / j de Cr Sous forme de levure de bière ou 200 µg / j de Cr Sous forme de CrCl ₃	78 patients diabétiques de type 2	Diminution : - de la glycémie à jeun et post-prandiale - des TG Augmentation du HDL Diminution des doses de médicaments nécessaires	Pas d'effet sur le poids
6	Anderson <i>et al.</i> , 2001	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	400 µg / j de Cr Sous forme de pidolate de Cr Contrôle : placebo	56 sujets diabétiques - Groupe traité : 27 - Groupe contrôle : 29	Diminution des TBARS plasmatiques dans le groupe Cr	Pas d'effet sur : - HbA1c - glycémie - insulïnémie - cholestérol total et HDL
7	Ghosh <i>et al.</i> , 2002	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	3 mois par période	400 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	50 patients diabétiques de type 2	Diminution de : - la glycémie à jeun et post-prandiale - l'insulïnémie à jeun - l'HbA1c	Pas d'effet sur les lipides : - cholestérol total - cholestérol LDL - cholestérol HDL - TG
8	Feng <i>et al.</i> , 2002	Essai randomisé contrôlé Double aveugle	3 mois	500 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	136 patients diabétiques de type 2	Baisse de la glycémie à jeun et post-prandiale	
9	Rabinovitz <i>et al.</i> , 2004	Essai randomisé contrôlé Double aveugle	3 semaines	400 µg / j de Cr Sous forme de CrPic	78 patients âgés, diabétiques de type 2 - Groupe traité : 39 - Groupe contrôle : 39	Baisse : - de la glycémie à jeun - de l'HbA1c - du cholestérol total	Baisse non significative des TG
10	Vrtovec <i>et al.</i> , 2005	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo Crossover	3 mois par période	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	60 patients diabétiques de type 2 - Groupe traité : 30 - Groupe contrôle : 30	Baisse de l'insulïnémie à jeun Raccourcissement de l'intervalle QTc	

#	Référence	Type d'étude	Durée	Forme de Cr et dosage	Sujets / Effectifs	Effets + de la supplémentation en Cr	Effets - de la supplémentation en Cr
11	Kleefstra <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	500 µg / j de Cr ou 1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	46 sujets obèses, diabétiques de type 2		Pas d'effet sur : - HbA1c - poids - lipides
12	Martin <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	1000 µg / j de Cr Sous forme de CrPic Contrôle : placebo	25 patients diabétiques de type 2, en surpoids - Groupe traité : 14 - Groupe placebo : 11	Diminution de : - la glycémie à jeun - l'HbA1c Amélioration de l'insulinosensibilité Atténuation de la prise de poids et modifications dans la répartition des graisses	
13	Pei <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	4 mois	400 µg / j de Cr Sous forme de CrCl ₃ Contrôle : placebo	60 patients diabétiques de type 2 - Groupe traité : 30 - Groupe contrôle : 30	Baisse de : - la glycémie à jeun - l'insulinémie à jeun Chez les hommes, baisse de l'HbA1c et augmentation de la sensibilité à l'insuline	Pas d'effet sur les lipides : - cholestérol total - cholestérol LDL - cholestérol HDL - TG
14	Racek <i>et al.</i> , 2006	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	12 semaines	400 µg / j de Cr Sous forme de levure enrichie en Cr Contrôle : placebo	36 patients diabétiques de type 2 - Groupe traité : 19 - Groupe contrôle : 17	Baisse de la glycémie à jeun	Pas d'effet sur : - lipides - HbA1c Baisse non significative de l'insulinémie à jeun
15	Kleefstra <i>et al.</i> , 2007	Essai randomisé contrôlé Double aveugle Vs placebo	6 mois	400 µg / j de Cr Sous forme de levure enrichie en Cr Contrôle : placebo	56 patients diabétiques de type 2, traités par antidiabétiques oraux - Groupe traité : 28 - Groupe contrôle : 28		Pas d'effet sur : - HbA1c - profil lipidique - insulino-résistance - IMC et masse grasse - pression artérielle

S'il reste des incertitudes quant à l'interprétation de certains résultats (par exemple ceux de Kleefstra *et al.*, 2006, 2007), ceci peut s'expliquer par l'absence de données concernant les patients sélectionnés, notamment sur leur statut en Cr et leur degré d'intolérance au glucose. En effet, certaines études utilisant la même dose et la même formulation de chrome n'en arrivent pas aux mêmes conclusions, la sélection des patients semble donc être un facteur important lors de l'évaluation de la réponse clinique à ce complément alimentaire (Wang *et al.*, 2007).

Ainsi, 2 études récentes se sont intéressées plus spécifiquement aux phénotypes des patients et à l'influence de ces derniers sur la réponse individuelle à la supplémentation en chrome, afin de déterminer quelles caractéristiques contribuaient le plus à la modification de sensibilité à l'insuline. Elles ont mis en évidence la notion de sujets répondeurs et non répondeurs (Wang *et al.*, 2007 ; Cefalu *et al.*, 2010).

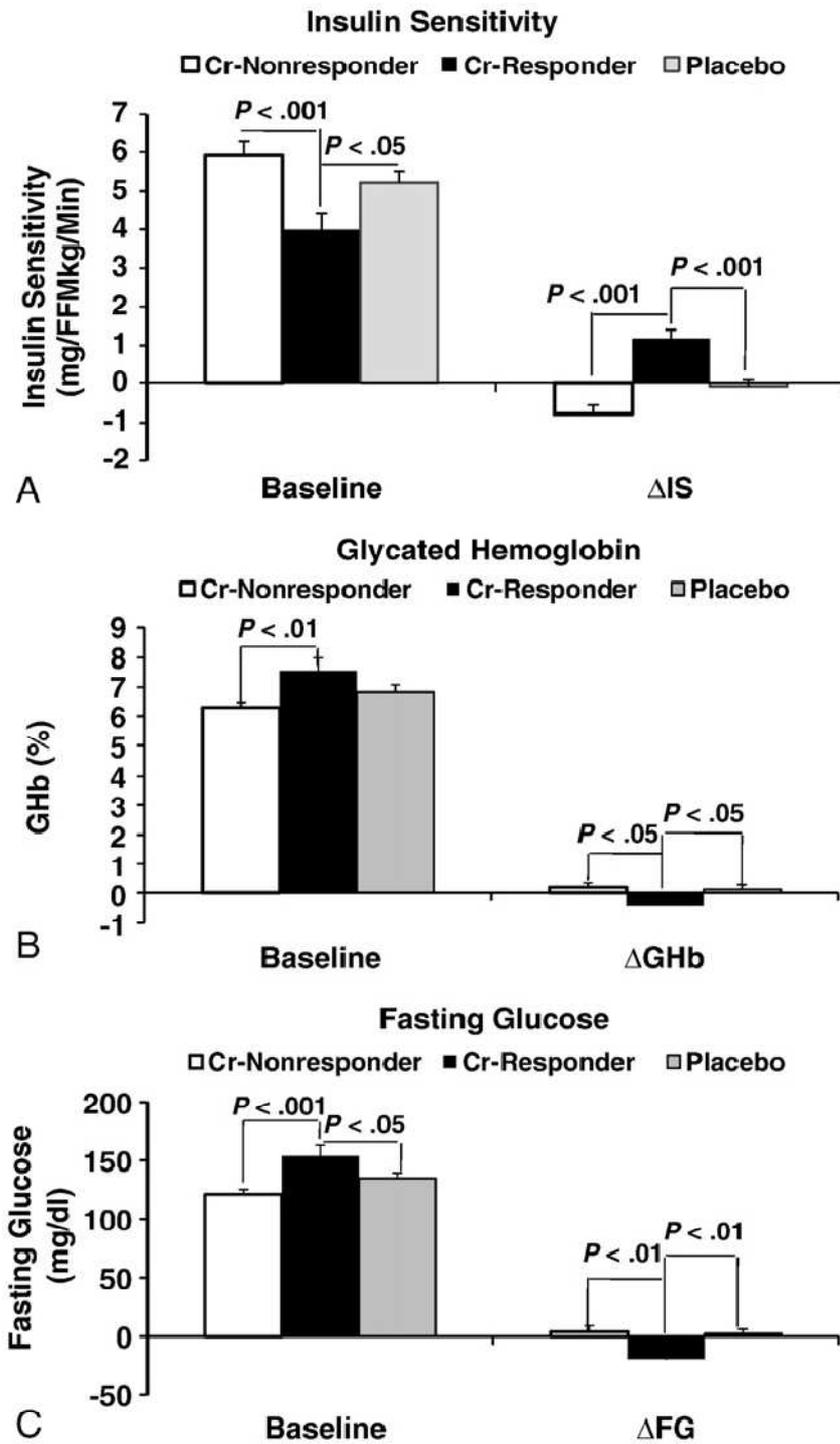
La dernière a montré que dans une cohorte bien définie de 93 sujets diabétiques de type 2, présentant des phénotypes variés (sujets en surpoids à obèses, insulinosensibles à insulino-résistants...), l'effet de la supplémentation en Cr sur l'amélioration de l'action de l'insuline ou du contrôle glycémique, n'était pas uniforme. La réponse clinique était significativement corrélée à la sensibilité à l'insuline, la glycémie à jeun, et l'HbA1c avant le début de l'étude.

La figure n° 14 montre les valeurs des 3 paramètres (A : sensibilité à l'insuline ; B : glycémie à jeun ; C : hémoglobine glyquée) avant l'intervention, ainsi que les modifications de chacun de ces paramètres, évaluées à la fin de l'étude, pour les sujets répondeurs, non répondeurs, et le groupe placebo.

NB : Les répondeurs sont définis comme ceux dont la sensibilité à l'insuline a augmenté de 10% ou plus grâce à la supplémentation, les non-répondeurs sont ceux dont l'insulinosensibilité de base a varié de moins de 10%.

Figure n°14

Mise en évidence de 2 profils de sujets : répondeurs et non répondeurs (Cefalu *et al.*, 2010)



A l'inclusion, les répondeurs avaient une sensibilité à l'insuline plus faible, ainsi qu'une glycémie à jeun et une HbA1c plus élevées, que les non répondeurs.

En conclusion, la probabilité d'une réponse au Cr est plus forte quand une insulino-résistance est présente et que le contrôle glycémique est faible, avant la supplémentation. Ceci confirme les observations des études humaines (Wang *et al.*, 2007) et animales (Wang *et al.*, 2006 ; Cefalu *et al.*, 2002).

NB : Une augmentation du taux sérique de Cr n'est pas une condition suffisante pour obtenir une réponse, ce taux ne différant pas chez les sujets répondeurs et non répondeurs.

II.2.5. Tableau de synthèse

Le tableau XIII reprend l'ensemble des études de supplémentation citées précédemment.

Tableau XIII

Etudes de supplémentation dans les groupes à risque de déficit en Cr : récapitulatif

Référence	Type de sujets	Forme de Cr	Dose quotidienne de Cr élémentaire	Durée	Effets sur métab gluc	Effets sur IMC et CC	Autres effets bénéfiques	
Evans, 1989	SPORTIFS	→ entraînés ou non	CrPic	200 µg	NR	+		
Hasten <i>et al.</i> , 1992		→ non entraînés	CrPic	200 µg	12 sem	→		
Clancy <i>et al.</i> , 1994		→ entraînés	CrPic	200 µg	9 sem	→		
Hallmark <i>et al.</i> , 1996		→ non entraînés	NR	200 µg	12 sem	→		
Lukaski <i>et al.</i> , 1996		→ non entraînés	CrPic ou CrCl ₃	200 µg	8 sem	→		
Livolsi <i>et al.</i> , 2001		→ entraînés	CrPic	500 µg	6 sem	→		
Jovanovic <i>et al.</i> , 1999		FEMMES ENCEINTES Diabète gestationnel	CrPic	4 µg / kg ou 8 µg / kg	8 sem	+		
Offenbacher, 1980	SUJETS ÂGÉS	→ DT2 ou non	LB	10,8 µg	8 sem	(+)		
Hermann <i>et al.</i> , 1994		→ en bonne santé	CrCl ₃	150 µg	12 sem	→		
Joseph <i>et al.</i> , 1999		→ en surpoids	CrPic	1000 µg	12 sem	→		
Uusitupa <i>et al.</i> , 1992		→ ITG	LB	160 µg	6 mois	→		
Offenbacher <i>et al.</i> , 1985		→ en bonne santé	LB ou CrCl ₃	200 µg	10 sem	→		
Martinez <i>et al.</i> , 1985		→ DT2, non DT2 et ITG	CrCl ₃	200 µg	10 sem	→		
Amato <i>et al.</i> , 2000		→ en bonne santé	CrPic	1000 µg	8 sem	→	→	
Rabinovitz <i>et al.</i> , 2004		→ DT2	CrPic	400 µg	3 sem	+		∇ CT et (∇) TG
Campbell <i>et al.</i> , 1999		→ en bonne santé	CrPic	924 µg	12 sem		→	
Campbell <i>et al.</i> , 2002		→ en surpoids	CrPic	924 µg	12 sem		→	
Krikorian <i>et al.</i> , 2010		→ avec déclin cognitif	CrPic	1000 µg	12 sem			Amélioration contrôle cognitif et fonction cérébrale
Evans <i>et al.</i> , 1995 (In : McCarty, 1995)		Femmes ménopausées	CrPic	400 µg	60 jours			∇ résorption osseuse

Référence	Type de sujets	Forme de Cr	Dose quotidienne de Cr élémentaire	Durée	Effets sur		Autres effets bénéfiques	
					métab gluc	IMC et CC		
Abraham <i>et al.</i> , 1992	SUJETS EN SURPOIDS, OBÈSES, OU SD MÉTABOLIQUE	Sujets à risque CV	CrCl ₃	250 µg	7-16 mois	→		↘ TG et ↗ HDL
Kaats <i>et al.</i> , 1996		Sujets en surpoids	CrPic	200 µg ou 400 µg	72 jours		+	
Bahadori <i>et al.</i> , 1997		Sujets obèses	CrPic ou LB	200 µg	26 sem		+	
Grant <i>et al.</i> , 1997		Sujets obèses	CrPic ou CrNic	400 µg	9 sem	→	+ / → (6)	
Crawford <i>et al.</i> , 1999		Sujets en surpoids	CrNic	600 µg	2 mois	→	+	
Cefalu <i>et al.</i> , 1999		Sujets obèses	CrPic	1000 µg	8 mois	+ / → (1)	→	
Volpe <i>et al.</i> , 2001		Sujets obèses	CrPic	400 µg	12 sem	→	(+)	
Gunton <i>et al.</i> , 2005		Sujets en surpoids, ITG	CrPic	100 µg	3 mois	→	→	
Lucidi <i>et al.</i> , 2005		Sujets obèses, SOPK	CrPic	200 µg	4 mois	+ / → (2)		
Lydic <i>et al.</i> , 2006		Sujets obèses, SOPK	CrPic	940 µg	2 mois	+ / → (3)	→	
Lukaski <i>et al.</i> , 2007		Sujets en surpoids	CrPic	200 µg	12 sem		→	
Anton <i>et al.</i> , 2008		Sujets en surpoids	CrPic	1000 µg	8 sem		(+)	↘ apports alimentaires, faim, envies de graisses
Iqbal <i>et al.</i> , 2009		Sujets obèses, sd métab	CrPic	1000 µg	16 sem	→	→	
Yazaki <i>et al.</i> , 2010		Sujets en surpoids	CrPic	1000 µg	24 sem		→	
Lee et Reasner, 1994	SUJETS DIABÉTIQUES DE TYPE 2	Sujets DT2	CrPic	200 µg	2 mois	→		↘ TG
Thomas&Gropper, 1996		Sujets DT2	CrNic	200 µg	8 sem	→		
Anderson <i>et al.</i> , 1997c		Sujets DT2	CrPic	200 µg ou 1000 µg	4 mois	+	→	↘ CT (groupe 1000 µg)
Bahijiri <i>et al.</i> , 2000		Sujets DT2	LB ou CrCl ₃	23,3 µg (levure) ou 200 µg (CrCl ₃)	8 sem	+	→	↘ TG et ↗ HDL ↘ doses de médicaments
Anderson <i>et al.</i> , 2001		Sujets DT2	Pidolate de Cr	400 µg	6 mois	→		↘ TBARS
Ghosh <i>et al.</i> , 2002		Sujets DT2	CrPic	400 µg	3 mois	+		
Feng <i>et al.</i> , 2002		Sujets DT2	CrPic	500 µg	3 mois	+		
Vrtovec <i>et al.</i> , 2005		Sujets DT2	CrPic	1000 µg	3 mois	+	(4)	↘ intervalle QTc
Martin <i>et al.</i> , 2006		Sujets DT2, en surpoids	CrPic	1000 µg	6 mois	+	+	
Kleefstra <i>et al.</i> , 2006		Sujets DT2, obèses	CrPic	500 µg ou 1000 µg	6 mois	→	→	
Pei <i>et al.</i> , 2006		Sujets DT2	CrCl ₃	400 µg	4 mois	+		
Racek <i>et al.</i> , 2006		Sujets DT2	LB	400 µg	12 sem	+ / → (5)		
Kleefstra <i>et al.</i> , 2007		Sujets DT2	LB	400 µg	6 mois	→	→	

Légende du tableau XIII

Effets sur métab gluc	:	effets sur le métabolisme glucidique
Effets sur IMC et CC	:	effets sur le poids et la composition corporelle
NR	:	non renseigné
+	:	effets bénéfiques significatifs
(+)	:	effets bénéfiques mais non significatifs
→	:	absence d'effet
	:	critère non évalué
↘	:	diminution
(↘)	:	diminution non significative
↗	:	augmentation
sem	:	semaines
DT2	:	diabétiques de type 2
ITG	:	intolérants au glucose
CV	:	cardiovasculaire
SOPK	:	syndrome des ovaires polykystiques
sd métab	:	syndrome métabolique
LB	:	levure de bière
(1)	:	augmentation de l'insulinosensibilité, mais pas d'effet sur glycémie à jeun et HbA1c
(2)	:	amélioration de la tolérance au glucose, mais pas d'effet sur glycémie et insulïnémie à jeun
(3)	:	amélioration de la tolérance au glucose, mais pas d'effet sur insulïnémie à jeun
(4)	:	seul critère évalué = insulïnémie à jeun
(5)	:	baisse de la glycémie à jeun, mais pas d'effet sur HbA1c, et baisse non significative de l'insulïnémie à jeun
(6)	:	perte de poids dans le groupe CrNic, mais prise de poids dans le groupe CrPic

II.3. Limites de la supplémentation en Cr³⁺ : cas des sujets sains

Bien que la littérature apporte les preuves de l'intérêt thérapeutique de la supplémentation en chrome trivalent, dans la gestion de l'hypercholestérolémie et de l'hyperglycémie chez les personnes diabétiques ou présentant une insulino-résistance, ces allégations n'ont pas été étayées chez les sujets jeunes en bonne santé.

En effet, les données de revues et méta-analyses récentes démontrent l'absence de relation entre supplémentation en chrome et taux plasmatiques de glucose, insuline et lipides chez les sujets sains (Vincent, 2001 ; Althuis *et al.*, 2002 ; Balk *et al.*, 2007).

En 2003, une revue regroupant des travaux consacrés aux effets de la supplémentation en Cr sur la composition corporelle conclut que « le Cr n'a démontré aucune efficacité sur les individus en bonne santé, même lorsque son administration était associée à un programme d'exercices physiques » (Vincent, 2003). Deux méta-analyses parues la même année confirment ces dires (Pittler *et al.*, 2003 ; Nissen et Sharp, 2003).

Il faut souligner que la plupart des auteurs ayant rapporté les effets bénéfiques d'une supplémentation en Cr ont constaté que ces effets dépendaient de l'existence d'un état de carence.

Au vu de ces éléments, force est de constater que l'apport de cet oligoélément ne présente pas d'intérêt pour les personnes en bonne santé, et ayant un apport adéquat en Cr.

III. Le chrome à l'officine

III.1. Compléments alimentaires : formes autorisées en France

La composition qualitative et quantitative des compléments alimentaires à base de chrome trivalent disponibles sur le marché français est régie par trois textes.

Le règlement (CE) n° 1170/2009 répertorie l'ensemble des vitamines et minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication de compléments alimentaires. Il liste également les formes d'apport autorisées en Europe. En ce qui concerne le chrome trivalent, les substances autorisées sont :

- ✓ le chlorure de chrome (III)
- ✓ le lactate de chrome (III) trihydraté
- ✓ le nitrate de chrome (III)
- ✓ le picolinate de chrome (III)
- ✓ le sulfate de chrome (III)

A noter que jusqu'à la parution de ce texte fin 2009, les seules formes autorisées en France étaient le chlorure et le sulfate de chrome.

En France, l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires fixe les Doses Journalières Maximales (DJM) pour les vitamines et minéraux, et autorise ainsi l'emploi du Cr^{3+} à la dose journalière maximale de 25 μg .

NB : la DJM est une valeur établie et validée par l'AFSSA (devenue l'ANSES depuis juillet 2010), elle est spécifique des compléments alimentaires. C'est une limite supérieure de consommation.

Enfin, dans l'arrêté du 24 février 2010, traduisant la directive européenne 2008/100/CE, sont indiqués les nouveaux Apports Journaliers Recommandés (AJR). Celui du chrome est fixé à 40 µg.

Actuellement, la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), qui est l'autorité de tutelle, considère que la DJM prime sur l'AJR et se base ainsi sur cette valeur. Mais compte tenu de la disparité des valeurs entre les deux textes précédemment cités, la DGCCRF est en train d'écrire une nouvelle version de l'arrêté du 9 mai 2006.

En attendant les modifications futures, dans cette période intermédiaire, il est prudent pour les laboratoires français de respecter l'arrêté spécifique « complément alimentaire », et de formuler avec 25 µg par jour.

Le tableau XIV présente quelques exemples de compléments alimentaires vendus en officine en France.

Comme le montre le tableau XIV, les compléments alimentaires contenant du Cr^{3+} s'adressent à deux types de populations : celle que nous avons identifiée comme population pouvant répondre à la supplémentation (sujets âgés, obèses, atteints de syndrome métabolique, et diabétiques de type 2) ; et la population générale, c'est-à-dire les sujets en bonne santé.

Pour les premiers, les compléments alimentaires disponibles à l'heure actuelle sont inadaptés car trop peu dosés. Pour les seconds, l'apport supplémentaire de Cr^{3+} est inutile. Dans un cas comme dans l'autre, les formules proposées ne sont donc pas pertinentes.

De plus, comme l'illustre le tableau XIV, la majorité des produits est encore à base de CrCl_3 , en raison du caractère récent des modifications de la réglementation. Or, les formes organiques telles que le picolinate, le pidolate, le nicotinate, ou encore l'histidinate sont plus intéressantes car mieux absorbées que les formes minérales.

Tableau XIV

Quelques exemples de compléments alimentaires disponibles sur le marché français

Produit	Laboratoire	Composition	Dose de Cr élémentaire	Posologie	Indications / Utilisations
Granions de Cr[®] (ampoules buvables)	EA PHARMA	- CrCl ₃	25 µg par ampoule	1 ampoule par jour	troubles métaboliques, notamment diabète
Glycontrol[®] (comprimés)	SYNERGIA	- Benfotiamine - Zinc - Sélénium - CrPic	25 µg par comprimé	1 comprimé par jour	« complément alimentaire destiné aux personnes ayant un métabolisme glucidique perturbé : - agit sur la glycation et la glycémie - apporte des nutriments adaptés aux besoins des personnes diabétiques - aide à retarder les signes du vieillissement de la peau »
Arkovital chrome[®] (gélules)	ARKOPHARMA	- Levure de bière - CrCl ₃	25 µg pour 3 gélules	3 gélules par jour	« complément alimentaire destiné aux personnes dont les métabolismes glucidique et lipidique sont perturbés »
Oligo essentiels chrome[®] (gouttes buvables)	MERCK	- CrCl ₃	10 µg pour 1 mL 30 µg pour 3 mL	- Enfants : 1 mL par jour - Adultes : 3 mL par jour	« apport nutritionnel chez les personnes à risque de statut précaire en Cr : - perturbation des profils lipidique et glucidique - surcharge pondérale, régime - syndrome métabolique »

Produit	Laboratoire	Composition	Dose de Cr élémentaire	Posologie	Indications / Utilisations
Vectipur® (gélules)	NUTERGIA	<ul style="list-style-type: none"> - Acides aminés (L-arginine, L-carnitine, L-méthionine) - Extrait de cannelle de Ceylan - Coenzyme Q10 - Vitamines E, B6, B9, B12 - CrCl₃ 	25 µg pour 3 gélules	1 à 3 gélule(s) par jour	« complément alimentaire pour aider à la régulation métabolique »
Multibiane Age protect® (gélules)	PILEJE	<ul style="list-style-type: none"> - Acerola - Ginseng - Vitamines - Minéraux (Zn, Se) - Guanylor® chrome (complexe de levure et de CrCl₃) 	25 µg par gélule	1 gélule par jour	<p>« participe au rééquilibrage de l'alimentation en vitamines et minéraux des plus de 45 ans (séniors)»</p> <p>(rôle du chrome : « équilibrer le métabolisme »)</p>
Evestrel physio profil® (comprimés)	MERCK	<ul style="list-style-type: none"> - Phytoestrogènes de soja (isoflavones) - CrCl₃ 	25 µg pour 2 comprimés	2 comprimés par jour	« complément nutritionnel phytohormonal pour le bien être de la femme en pré-ménopause et en ménopause »
Avriline chrome® (gélules)	NETLAB PHARMA	<ul style="list-style-type: none"> - Complexe d'extraits végétaux - CrCl₃ 	25 µg pour 2 gélules	2 gélules par jour	<p>produit minceur pour « aider naturellement à la minceur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en brûlant les calories - en déstockant les graisses - en limitant les grignotages »

Produit	Laboratoire	Composition	Dose de Cr élémentaire	Posologie	Indications / Utilisations
Slimexcell Concentré Draineur anti-oxydant® (solution buvable)	ARKOPHARMA	- Extrait de maté, fenouil et raisin - Jus de grenade - CrCl₃	25 µg pour 4 doses	4 doses de 0,5 mL par jour	produit minceur pour « drainer l'organisme, favoriser la dégradation des graisses, lutter contre les radicaux libres »
Adip'light anti gras® (capsules)	LIERAC	- Extrait de carthame (CLA) - Extrait de café vert - CrCl₃	25 µg pour 2 capsules	2 capsules par jour	« complément alimentaire pour aider à: - favoriser la combustion des calories grâce au café vert - limiter le stockage des graisses grâce au CLA - limiter la formation de nouvelles graisses grâce au chrome »
Ergysport oligo® (solution buvable)	NUTERGIA	- Mg, K, Zn, Mn, Cu, Mo, Se, Cr (CrCl₃) , Fe, Ca, Si, S, Sn, Co, Li, B	25 µg pour 20 mL	10 à 20 mL par jour	« complément alimentaire phytominéral sous forme de préparation liquide, apportant les oligoéléments nécessaires aux sportifs de tous niveaux »
Bion 3 Adultes® (comprimés)	MERCK	- 12 vitamines - 8 oligoéléments dont Cr (CrCl₃) - 3 probiotiques	25 µg par comprimé	1 comprimé par jour	« formule adaptée aux besoins d'un adulte en bonne santé »
Bion 3 Séniors® (comprimés)	MERCK	- 12 vitamines - 8 oligoéléments dont Cr (CrCl₃) - 3 probiotiques - 3 extraits végétaux	25 µg par comprimé	1 comprimé par jour	« formule adaptée aux personnes âgées (séniors) qui veulent rester actives »

III.2. Conseil pharmaceutique

Malgré le très grand nombre de compléments alimentaires commercialisés, le pharmacien est donc pour l'instant assez démuné. Il est indispensable que la réglementation soit révisée afin d'optimiser les doses et les formes d'apport, et ainsi mieux répondre aux besoins de certains patients. La France pourrait ainsi s'inspirer d'autres pays européens dans lesquels un éventail plus large de produits est d'ores et déjà proposé.

Par ailleurs, certains peuvent être tentés de se procurer par d'autres réseaux que l'officine (Internet...) des compléments alimentaires dont la vente est interdite en France. C'est pourquoi il est fondamental pour le pharmacien d'instaurer une relation de confiance avec ses patients, et de les mettre en garde contre des produits qui pourraient s'avérer dangereux pour leur santé.

En effet, le pharmacien doit être le garant de la sécurité et, par son conseil, remplir sa mission d'information et de prévention des pathologies chroniques.

THÈSE SOUTENUE PAR : Anne COTTE

Aude DURET

TITRE : Le chrome trivalent : Intérêts et limites des suppléments

CONCLUSION

Le chrome trivalent, oligoélément essentiel, joue un rôle clef dans les métabolismes glucidique et lipidique, notamment via un effet potentialisateur de l'insuline.

En France, en raison d'une alimentation globalement pauvre en chrome, les apports recommandés sont difficilement atteints. En parallèle, une consommation trop importante de sucres est responsable de pertes urinaires excessives de l'oligoélément. L'association de ces deux facteurs a pour conséquence un statut déficitaire en chrome, ainsi qu'une baisse de la sensibilité à l'insuline.

Après avoir déterminé les différents groupes de population à risque de déficit en chrome, nous avons passé en revue, pour chacun d'entre eux, un certain nombre d'études d'intervention. Il est apparu que le bénéfice d'une supplémentation en chrome se manifestait particulièrement chez les personnes âgées, les diabétiques de type 2, les obèses, et les sujets atteints de syndrome métabolique. Au sein même de ces groupes, des individus répondeurs et non répondeurs ont pu être identifiés. Le taux de réponse était d'autant plus important que le statut en chrome était déficitaire et la sensibilité à l'insuline altérée.

L'intérêt d'un apport en chrome, par une source autre que l'alimentation traditionnelle, comme les compléments alimentaires, doit donc être considéré. D'autant qu'aucun effet toxique, directement imputable à l'oligoélément, n'a été souligné dans les différentes études de supplémentation réalisées chez l'homme à ce jour.

Toutefois, pour l'instant, les doses et formes d'apport sont encore à l'étude et la législation est amenée à évoluer dans l'avenir.

Dans le contexte actuel conjuguant vieillissement de la population, modification des habitudes alimentaires et tendance à la sédentarité, le pharmacien d'officine, acteur essentiel de santé publique, a un rôle majeur à jouer, notamment en termes d'éducation nutritionnelle, dans la prévention de troubles tels que le diabète, le syndrome métabolique, l'obésité et les maladies cardiovasculaires.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Renée GRILLOT

BIBLIOGRAPHIE

- ABDULLA M., BEHBEHANI A., DASHTI H. Dietary intake and bioavailability of trace elements. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1989, **21** : 173-178.
- ABRAHAM A.S., BROOKS B.A., EYLATH U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin dependent diabetes. *Metabolism*, 1992, **41** : 768-771.
- AFSSA. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Tec et Doc, Paris, 2001.
- AHARONI A., TESLER B., PALTIELI Y., TAL J., DORI Z., SHARF M. Hair chromium content of women with gestational diabetes compared with nondiabetic pregnant women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, **55** : 104-107.
- ALTHUIS M.D., JORDAN N.E., LUDINGTON E.A., WITTES J.T. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76** : 148–155.
- AMATO P., MORALES A.J., YEN S.S. Effects of chromium picolinate supplementation on insulin sensitivity, serum lipids, and body composition in healthy, nonobese, older men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2000, **55** : M260-263.
- AMOUYAL C., ANDREELLI F. Insulinorésistance et maladie d'Alzheimer. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2009, **3** : 393-396.
- ANDERSON J.J.B. Minerals, *In* : MAHAN L.K., ESCOTT-STUMP S. *Food, nutrition, and diet therapy*, 11th edition, Saunders, Philadelphia, 2004 : 120–163.
- ANDERSON R.A., POLANSKY M.M., BRYDEN N.A., *et al.* Urinary chromium excretion of human subjects: effects of chromium supplementation and glucose loading. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1982a, **36** : 1184-1193.
- ANDERSON R.A., POLANSKY M.M., BRYDEN N.A., ROGINSKI E.E., PATTERSON K.Y., REAMER D.C. Effect of exercise (running) on serum glucose, insulin, glucagon, and chromium excretion. *Diabetes*, 1982b, **31** : 212–216.
- ANDERSON R.A., POLANSKY M.M., BRYDEN N.A., PATTERSON K.Y., VEILLON C., GLINSMANN W.H. Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *J. Nutr.*, 1983a, **113** : 276-281.

ANDERSON R.A., KOZLOVSKY A.S. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets.
Am. J. Clin. Nutr., 1985, **41** : 1177-1183.

ANDERSON R.A. Chromium in human nutrition.
Nutr. Rev., 1988, **46** : 271-272.

ANDERSON R.A., BRYDEN N.A., POLANSKY M.M., REISER S. Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates.
Am. J. Clin. Nutr., 1990, **51** : 864-868.

ANDERSON R.A., BRYDEN N.A., POLANSKY M.M., THORP J.W. Effects of carbohydrate loading and underwater exercise on circulating cortisol, insulin and urinary losses of chromium and zinc.
Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol., 1991, **63** : 146-150.

ANDERSON R.A., COLTON T., DOULL J., *et al.* Designing a biological monitoring program to assess community exposure to chromium: conclusions of an expert panel.
J. Toxicol. Environ. Health, 1993a, **40** : 555-583.

ANDERSON R.A., BRYDEN N.A., POLANSKY M.M. Dietary intake of calcium, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, and zinc: duplicate plate values corrected using derived nutrient intake.
J. Am. Diet. Assoc., 1993b, **93** : 462-464.

ANDERSON R.A. Stress effects on chromium nutrition of humans and farm animals, *In*: LYONS T.P., JACQUES K.A. *Proc. Alltech's Tenth Symposium Biotechnology in the Feed Industry*, Univ.Press, Nottingham, 1994 : 267-274.

ANDERSON R.A., BRYDEN N.A., POLANSKY M.M., *et al.* Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats.
J.Trace Elem. Exp. Med., 1996, **9** : 11-25.

ANDERSON R.A. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium.
J. Am. Coll. Nutr., 1997a, **16** : 404-410.

ANDERSON R.A., BRYDEN N.A., POLANSKY M.M. Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats.
J. Am. Coll. Nutr., 1997b, **16** : 273-279.

ANDERSON R.A., CHENG N., BRYDEN N.A., *et al.* Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes.
Diabetes, 1997c, **46** : 1786-1791.

ANDERSON R.A. Chromium, glucose intolerance and diabetes.
J. Am. Coll. Nutr., 1998a, **17** : 548-555.

ANDERSON R.A. Effects of chromium on body composition and weight loss.
Nutr. Rev., 1998b, **56** : 266-270.

ANDERSON R.A., ROUSSEL A.M., MAJHOUB S., ZOUARI N., MATHEAU J.M., KERKENI A. Potential antioxidant effects of Zn and Cr supplementation in people with type 2 diabetes mellitus.
J. Am. Coll. Nutr., 2001, **20** : 212-218.

ANDERSON R.A. Chromium and insulin resistance.
Nutr. Res. Rev., 2003, **16** : 267-275.

ANTON S.D., MORRISON C.D., CEFALU W.T., et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety.
Diabetes Technol. Ther., 2008, **10** : 405-412.

BAHADORI B., WALLNER S., SCHNEIDER H., WASCHER T.C., TOPLAK H. Effect of chromium yeast and chromium picolinate on body composition of obese, non-diabetic patients during and after a formula diet.
Acta Med. Austriaca, 1997, **24** : 185-187.

BAHIJIRI S.M., MIRA S.A., MUFTI A.M., AJABNOOR M.A. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes.
Saudi Med. J., 2000, **21** : 831-837.

BAILEY M.M., BOOHAKER J.G., JERNIGAN P.L., et al. Effects of pre- and postnatal exposure to chromium picolinate or picolinic acid on neurological development in CD-1 mice.
Biol. Trace Elem. Res., 2008, **124** : 70-82.

BALK E.M., TATSIONI A., LICHTENSTEIN A.H., LAU J., PITTAS A.G. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials.
Diabetes Care, 2007, **30** : 2154-2163.

BARBERA R., FARRE R., LOZANO A. Oral intake of cadmium, lead, cobalt, chromium, nickel, copper, manganese and zinc in the Spanish diet, estimated by a duplicate meal study.
J. Micronutr. Anal., 1989, **6** : 47-57.

BARCELOUX D.G. Chromium.
J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999, **37** : 173-194.

BAULIEU E.E., THOMAS G., LEGRAIN S., et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, **97** : 4279-4284.

BECKER W., KUMPULAINEN J. Contents of essential and toxic mineral elements in Swedish market-basket diets in 1987.

Br. J. Nutr., 1991, **66** : 151-160.

BERNER T.O., MURPHY M.M., SLESINSKI R. Determining the safety of chromium tripicolinate for addition to foods as a nutrient supplement.

Food Chem. Toxicol., 2004, **42** : 1029-1042.

BIBOW K., SALBU B. Trace elements in Norwegian diets.

Acta Pharmacol. Toxicol., 1986, **59 Suppl 7** : 90-93.

BIEGO G.H., JOYEUX M., HARTEMANN P., DEBRY G. Daily intake of essential minerals and metallic micropollutants from foods in France.

Sci. Total Environ., 1998, **217** : 27-36.

BOCIO A., NADAL M., DOMINGO J.L. Human exposure to metals through the diet in Tarragona, Spain: temporal trend.

Biol. Trace Elem. Res., 2005, **104** : 193-201.

BONGARD V. Risque cardiovasculaire et ménopause - épidémiologie des pathologies cardiovasculaires chez la femme.

In : Site de l'AFEM. [En ligne]. Octobre 2008.

Disponible sur : <http://www.menopauseafem.com/doc/778.pdf>.

(Page consultée le 12 juin 2010).

BOWEN R. Physiologic effects of insulin.

In : Pathophysiology of the Endocrine System. Site de l'Université du Colorado. [En ligne].

Août 2009. Disponible sur : http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin_phys.html.

(Page consultée le 10 mars 2010).

BRATAKOS M.S., LAZOS E.S., BRATAKOS S.M. Chromium content of selected Greek foods.

Sci. Total Environ., 2002, **290** : 47-58.

BRAETTER P., SCHRAMMEL P. *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, De Gruyter, Berlin, 1987.

BUCHET J.P., LAUWERYS R., VANDEVOORDE A., PYCKE J.M. Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium: a duplicate meal study.

Food Chem. Toxicol., 1983, **21** : 19-24.

BUNKER V.W., LAWSON M.S., DELVES H.T., CLAYTON B.E. The uptake and excretion of chromium by the elderly.

Am. J. Clin. Nutr., 1984, **39** : 797-802.

BURNOL A.F. Mécanisme d'action de l'insuline, *In* : GRIMALDI A. *Traité de Diabétologie*, 2^{ème} édition, Flammarion, Paris, 2009 : 74-81.

CABRERA C., LORENZO M.L., DE MENA C., LOPEZ M.C. Chromium, copper, iron, manganese, selenium and zinc levels in dairy products: in vitro study of absorbable fractions. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 1996, **47** : 331-339.

CAMPBELL W.W., JOSEPH L.J., DAVEY S.L., CYR-CAMPBELL D., ANDERSON R.A., EVANS W.J. Effects of resistance training and chromium picolinate supplementation on body composition and skeletal muscle mass in older men. *J. Appl. Physiol.*, 1999, **86** : 29-39.

CAMPBELL W.W., JOSEPH L.J., ANDERSON R.A., DAVEY S.L., HINTON J., EVANS W.J. Effects of resistive training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle size in older women. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 2002, **12** : 125-135.

CAPEAU J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine Sciences*, 2003, **19** : 834-839.

CEFALU W.T., BELL-FARROW A.D., STEGNER J. *et al.* Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 1999, **12** : 71-83.

CEFALU W.T., WANG Z.Q., ZHANG X.H., BALDOR L.C., RUSSELL J.C. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. *J. Nutr.*, 2002, **132** : 1107-14.

CEFALU W.T., ROOD J., PINSONAT P., *et al.* Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2010, **59** : 755-762.

CERULLI J., GRABE D.W., GAUTHIER I., *et al.* Chromium picolinate toxicity. *Ann. Pharmacother.*, 1998, **32** : 428-431.

CHEN G., LIU P., PATTAR G.R., *et al.* Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol. Endocrinol.*, 2006, **20** : 857-870.

CHENG H.H., LAI M.H., HOU W.C, HUANG C.L. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J. Agric. Food Chem.*, 2004, **52** : 1385-1389.

CLANCY S.P., CLARKSON P.M., DECHEKE M.E., *et al.* Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength and urinary chromium loss in football players.

Int. J. Sports Nutr., 1994, **4** : 142-153.

CLARKSON P.M. Effects of exercise on chromium levels: Is supplementation required?

Sports Med., 1997, **23** : 341-349.

CLODFELDER B.J., EMAMAULLEE J., HEPBURN D.D., CHAKOV N.E., NETTLES H.S., VINCENT J.B. The trail of chromium (III) in vivo from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin.

J. Biol. Inorg. Chem., 2001, **6** : 608-617.

CORNELIS R., HEINZOW B., HERBER R. *et al.* Samples collection guidelines for trace elements in blood and urine.

Pure Appl. Chem., 1995, **67** : 1575-1608.

CRAWFORD V., SCHECKENBACH R., PREUSS H.G. Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women.

Diabetes Obes. Metab., 1999, **1** : 331-337.

CYNOBER L., ALIX E., ARNAUD-BATTANDIER F., *et al.* Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée.

Nutr. Clin. Metab., 2000, **14 suppl 1** : 3-60.

CZECH M.P. Insulin action and the regulation of hexose transport.

Diabetes, 1980, **29** : 399-409.

DAI H., LIU J., MALKAS L.H., CATALANO J., ALAGHARU S., HICKEY R.J. Chromium reduces the in vitro activity and fidelity of DNA replication mediated by the human cell DNA synthesome.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 2009, **236** : 154-65.

DAVIDSON I., BURT R. Physiologic changes in plasma chromium of normal and pregnant women: effect of a glucose load.

Am. J. Obstet. Gyn., 1973, **116** : 601-608.

DAVIES S., McLAREN HOWARD J., HUNNISETT A., HOWARD M. Age-related decreases in chromium levels in 51 665 hair, sweat, and serum samples from 40 872 patients - Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus.

Metabolism, 1997, **46** : 469-473.

DAVIS C.M., SUMRALL K.H., VINCENT J.B. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP).

Biochemistry, 1996, **35** : 12963-12969.

DAVIS C.M., VINCENT J.B. Isolation and characterization of a biologically active chromium oligopeptide from bovine liver.
Arch. Biochem. Biophys., 1997a, **339** : 335-343.

DAVIS C.M., VINCENT J.B. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity.
Biochemistry, 1997b, **36** : 4382-4385.

DAVIS J.M., WELSH R.S., ALERSON N.A. Effects of carbohydrate and chromium ingestion during intermittent high-intensity exercise to fatigue.
Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab., 2000, **10** : 476-485.

DE FLORA S., BAGNASCO M., SERRA D., ZANACCHI P. Genotoxicity of chromium compounds. A review.
Mutat. Res., 1990, **238** : 99-172.

DINAKARPANDIAN D., MORRISSETTE V., CHAUDHARY S., AMINI K., BENNETT B., VAN HORN J.D. An informatics search for the low-molecular weight chromium-binding peptide.
BMC Chem. Biol., 2004, **4** : 2.

DING W., CHAI Z., DUAN P., FENG W., QIAN Q. Serum and urine chromium concentrations in elderly diabetics.
Biol. Trace Elem. Res., 1998, **63** : 231-237.

DOCHERTY J.P., SACK D.A., ROFFMAN M., FINCH M., KOMOROWSKI J.R. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving [abstract].
J. Psychiatr. Pract., 2005, **11** : 302-314.

DONALDSON R.M., BARRERAS R.F. Intestinal absorption of trace quantities of chromium.
J. Lab. Clin. Med., 1966, **68** : 484-493.

DROUIN P., BLICKLE J.F., CHARBONNEL B., *et al.* Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères.
Diabetes Metab., 1999, **25** : 72-83.

EASTMOND D.A., MacGREGOR J.T., SLESINSKI R.S. Trivalent chromium: assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement.
Crit. Rev. Toxicol., 2008, **38** : 173-90.

EVANS G.W. The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans.
Int. J. Biosoc. Med. Res., 1989, **11** : 163-180.

EVANS G.W., BOWMAN T.D. Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization.
J. Inorg. Biochem., 1992, **46** : 243-250.

EVANS J.L., MADDUX B.A., GOLDFINE I.D. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance.
Antioxid. Redox. Signal., 2005, **7** : 1040-1052.

FARRE R., LAGARDA M.J. Chromium Content of Foods and Diets in a Spanish Population.
J. Micronutr. Anal., 1986, **2** : 297-304.

FENG J., LIN D., ZHENG A., CHENG N. Chromium picolinate reduces insulin requirement in people with type 2 diabetes mellitus.
Diabetes, 2002, **51** : A469–A469.

FERRY M., HININGER-FAVIER I., SIDOBRE B., MATHEY M.F. Food and fluid intake of the SENECA population residing in Romans, France.
J. Nutr. Health Aging, 2001, **5** : 235-237.

FOWLER J.F. Jr. Systemic contact dermatitis caused by oral chromium picolinate.
Cutis., 2000, **65** : 116.

GAGGELLI E., BERTI F., D'AMELIO N., *et al.* Metabolic pathways of carcinogenic chromium.
Environ. Health Perspect., 2002, **110 Suppl 5** : 733-738.

GARCIA E., LORENZO M.L., CABRERA C., LOPEZ M.C., SANCHEZ J. Trace element determination in different milk slurries.
J. Dairy Res., 1999a, **66** : 569-578.

GARCIA E., CABRERA C., SANCHEZ J., LORENZO M.L., LOPEZ M.C. Chromium levels in potable water, fruit juices and soft drinks: influence on dietary intake.
Sci. Total Environ., 1999b, **241** : 143-150.

GARCIA E., CABRERA C., LORENZO M.L., LOPEZ M.C. Chromium levels in spices and aromatic herbs.
Sci. Total Environ., 2000, **247** : 51-56.

GARCIA E., CABRERA C., LORENZO M.L., LÓPEZ M.C., SÁNCHEZ J. Estimation of chromium bioavailability from the diet by an in vitro method.
Food Addit. Contam., 2001a, **18** : 601-606.

GARCIA E., CABRERA C., LORENZO M.L., LÓPEZ M.C., SÁNCHEZ J. Daily dietary intake of chromium in southern Spain measured with duplicate diet sampling.
Br. J. Nutr., 2001b, **86** : 391-396.

GARGAS M.L., NORTON R.L., PAUSTENBACH D.J., FINLEY B.L. Urinary excretion of chromium by humans following ingestion of chromium picolinate. Implications for biomonitoring.
Drug Metab. Dispos., 1994, **22** : 522-529.

GIBSON R.S., Mc DONALD A.C., MARTINEZ O.B. Dietary chromium and manganese intakes of a selected sample of Canadian elderly women.
Hum. Nutr. Appl. Nutr., 1985, **39** : 43-52.

GHOSH D., BHATTACHARYA B., MUKHERJEE B. *et al.* Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus.
J. Nutr. Biochem., 2002, **13** : 690-697.

GOMES M.R., ROGERO M.M., TIRAPEGUI J. Considerations about chromium, insulin and physical exercise.
Rev. Bras. Med. Esporte., 2005, **11**, n°5.

GRANT K.E., CHANDLER R.M., CASTLE A.L., IVY J.L. Chromium and exercise training: effect on obese women.
Med. Sci. Sports Exerc., 1997, **29** : 992-998.

GUNTON J.E., HAMS G., HITCHMAN R., McELDUFF A. Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy.
Am. J. Clin. Nutr., 2001, **73** : 99-104.

GUNTON J.E., CHEUNG N.W., HITCHMAN R. *et al.* Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance.
Diabetes Care, 2005, **28** : 712-713.

HALLMARK M.A., REYNOLDS T.H., DESOUZA C.A., DOTSON C.O., ANDERSON R.A. Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition.
Med. Sci. Sports Exerc., 1996 , **28** : 139-144.

HAS. Recommandation HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2, 2006.

HASTEN D.L., ROME E.P., FRANKS D.B., HEGSTED M. Effect of chromium picolinate on beginning weight training students.
Int. J. Sports Nutr., 1992, **2** : 343-350.

HATFIELD M.J., GILLESPIE S., CHEN Y., LI Z., CASSADY C.J., VINCENT J.B. Low-molecular-weight chromium-binding substance from chicken liver and American alligator liver.
Comp. Biochem. Physiol. Part B Biochem. Mol. Biol., 2006, **144** : 423-431.

HERMANN J., ARQUITT A., STOECKER B. Effects of chromium supplementation on plasma lipids, apolipoproteins, and glucose in elderly subjects.
Nutr. Res., 1994, **14** : 671-674.

HININGER I., BENARABA R., OSMAN M., FAURE H., ROUSSEL A.M., ANDERSON R.A. Safety of trivalent chromium complexes: no evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes.
Free Radic. Biol. Med., 2007, **42** : 1759-1765.

HUSZONEK J. Over-the-counter chromium picolinate.
Am. J. Psychiatry, 1993, **150** : 1560-1561.

IQBAL N., CARDILLO S., VOLGER S., *et al.* Chromium picolinate does not improve key features of metabolic syndrome in obese nondiabetic adults [abstract].
Metab. Syndr. Relat. Disord., 2009, **7** : 143-150.

IVANKOVIC S., PREUSSMAN R. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats.
Food Cosmet. Toxicol., 1975, **13** : 347-351.

JACOTOT B., CAMPILLO B. *Nutrition humaine*, Masson, Paris, 2003.

JACQUAMET L., SUN Y., HATFIELD J., *et al.* Characterization of chromodulin by X-ray absorption and electron paramagnetic spectroscopies and magnetic susceptibility measurements.
J. Am. Chem. Soc., 2003, **125** : 774-780.

JAIN S.K., McVIE R., DUETT J., HERBST J.J. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes.
Diabetes, 1989, **38** : 1539-1543.

JAIN S.K., KANNAN K. Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF-alpha secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, **289** : 687-691.

JAIN S.K., ROGIER K., PROUTY L., JAIN S.K. Protective effects of 17beta-estradiol and trivalent chromium on interleukin-6 secretion, oxidative stress, and adhesion of monocytes: relevance to heart disease in postmenopausal women.
Free Radic. Biol. Med., 2004, **37** : 1730-1735.

JAIN S.K., PATEL P., ROGIER K. Trivalent chromium inhibits protein glycosylation and lipid peroxidation in high glucose-treated erythrocytes.
Antioxid. Redox Signal., 2006, **8** : 238-241.

JAIN S.K., RAINS J., CROAD J. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats.
Free Radic. Biol. Med., 2007, **43** : 1124-1131.

JAIN S.K., CROAD J.L., VELUSAMY T., RAINS J.L., BULL R. Chromium dinicocysteinate supplementation can lower blood glucose, CRP, MCP-1, ICAM-1, creatinine, apparently mediated by elevated blood vitamin C and adiponectin and inhibition of NFkB, Akt, and Glut-2 in livers of zucker diabetic fatty rats.
Mol. Nutr. Food Res., 2010, **54** : 1-10.

JEEJEBHOY K.N., CHU R.C., MARLISS E.B., GREENBERG G.R., BRUCE-ROBERTSON A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, **30** : 531-538.

JENKINSON D.M., HARBERT A.J. Supplements and sports. *Am. Fam. Physician*, 2008, **78** : 1039-1046.

JOSEPH L.J., FARRELL P.A., DAVEY S.L., EVANS W.J., CAMPBELL W.W. Effect of resistance training with or without chromium picolinate supplementation on glucose metabolism in older men and women. *Metabolism*, 1999, **48** : 546-553.

JOVANOVIC L., GUTIERREZ M., PETERSON C.M. Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 1999, **12** : 91-98.

KAATS G.R., BLUM K., FISHER J.A., ADELMAN J.A. Effects of chromium picolinate supplementation on body composition: a randomized, double- masked, placebo-controlled study. *Curr. Ther. Res.*, 1996, **57** : 747-756.

KAMEI N., TOBE K., SUZUKI R., OHSUGI M. *et al.* Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2006, **281** : 26602–26614.

KATO I., VOGELMAN J.H., DILMAN V., *et al.* Effect of supplementation with chromium picolinate on antibody titers to 5-hydroxymethyl uracil. *Eur. J. Epidemiol.*, 1998, **14** : 621-626.

KERLAN V., SONNET E. Diabète et hémochromatose, *In* : GRIMALDI A. *Traité de Diabétologie*, 2^{ème} édition, Flammarion, Paris, 2009 : 911-917.

KERN P.A., RANGANATHAN S., LI C., WOOD L., RANGANATHAN G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin 6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol.*, 2001, **280** : 745-781.

KIM B.G., ADAMS J.M., JACKSON B.A., LINDEMANN M.D. Effects of chromium(III) picolinate on cortisol and DHEAs secretion in H295R human adrenocortical cells. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2010, **133** : 171-180.

KRIKORIAN R., ELIASSEN J.C., BOESPFLUG E.L., NASH T.A., SHIDLER M.D. Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation. *Nutr. Neurosci.*, 2010, **13** : 116-122.

KLEEFSTRA N., HOUWELING S.T., JANSMAN F.G. et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo controlled trial.
Diabetes Care, 2006, **29** : 521-525.

KLEEFSTRA N., HOUWELING S.T., BAKKER S.J. *et al.* Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a western population - a randomized, double blind, placebo-controlled trial.
Diabetes Care, 2007, **30** : 1092-1096.

KOMOROWSKI J.R., GREENBERG D., JUTURU V. Chromium picolinate does not produce chromosome damage.
Toxicol. In Vitro, 2008, **22** : 819-826.

KUMPULAINEN J.T. Chromium content of foods and diets.
Biol. Trace Elem. Res., 1992, **32** : 9-18.

LAMSON D.S., PLAZA S.M. The safety and efficacy of high-dose chromium.
Altern. Med. Rev. 2002, **7** : 218-35.

LANCE V.A., ELSEY R.M., COULSON R.A. Biological activity of alligator, avian, and mammalian insulin in juvenile alligators: plasma glucose and amino acids.
Gen. Comp. Endocrinol., 1993, **89** : 267-275.

LAVOLLAY J. Oligoéléments. *Encyclopaedia Universalis*. <http://www.universalis-edu.com/article2.php?napp=17390&nref=N131131>, consulté le 1^{er} septembre 2009.

LEBLANC J.C., GUÉRIN T., NOËL L., CALAMASSI-TRAN G., VOLATIER J-L., VERGER P. Dietary exposure estimates of 18 elements from the first French Total Diet Study.
Food Addit. Contam., 2005, **22** : 624-641.

LEE N.A., REASNER C.A. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglycerides levels in NIDDM.
Diabetes Care, 1994, **17** : 1449-1452.

LENDINEZ E., LOPEZ M.C., CABRERA C., LORENZO M.L. Determination of chromium in wine and other alcoholic beverages consumed in Spain by electrothermal atomic absorption spectrometry.
J. AOAC Int., 1998, **8** : 1043-1047.

LEVINA A., CODD R., DILLON C.T., LAY P.A. Chromium in biology: Toxicology and nutritional aspects.
Prog. Inorg. Chem., 2003, **51** : 145-644.

LEVINA A., HARRIS H.H., LAY P.A. X-ray absorption and EPR spectroscopic studies of the biotransformations of chromium (VI) in mammalian cells. Is chromodulin an artifact of isolation methods?

J. Am. Chem. Soc., 2007, **129** : 1065-1075.

LIVOLSI J.M., ADAMS G.M., LAGUNA P.L. The effect of chromium picolinate on muscular strength and body composition in women athletes.

J. Strength Cond. Res., 2001, **15** : 161-166.

LUCIDI R.S., THYER A.C., EASTON C.A., HOLDEN A.E., SCHENKEN R.S., BRZYSKI R.G. Effect of chromium supplementation on insulin resistance and ovarian and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome.

Fertil. Steril., 2005, **84** : 1755-1757.

LUKASKI H.C., BOLONCHUK W.W., SIDERS W.A., MILNE D.B. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men.

Am. J. Clin. Nutr., 1996, **63** : 954-965.

LUKASKI H.C. Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity.

Am. J. Clin. Nutr., 2000, **72** : 585S-593S.

LUKASKI H.C., SIDERS W.A., PENLAND J.G. Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status.

Nutrition, 2007, **23** : 187-195.

LYDIC M.L., MCNURLAN M., BEMBO S., MITCHELL L., KOMAROFF E., GELATO M. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome.

Fertil. Steril., 2006, **86** : 243-246.

MAHAN K., ARLIN M.T. *Krauser's Food, Nutrition and Diet Therapy*, WB Saunders, Philadelphia, 1992.

MARTIN W.R., FULLER R.E. Suspected chromium picolinate-induced rhabdomyolysis.

Pharmacotherapy, 1998, **18** : 860-862.

MARTIN J., WANG Z.Q., ZHANG X.H. et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes.

Diabetes Care, 2006, **29** : 1826-1832.

MARTINEZ O.B., MacDONALD A.C., GIBSON R.S., BOURN D. Dietary chromium and effect of chromium supplementation on glucose tolerance of elderly Canadian women.

Nutr. Res., 1985, **5** : 609-620.

MARZEC Z. Alimentary chromium, nickel, and selenium intake of adults in Poland estimated by analysis and calculations using the duplicate portion technique.

Nahrung, 2004, **48** : 47-52.

McCARTY M.F. Anabolic Effects of Insulin on Bone Suggest a Role for Chromium Picolinate in Preservation of Bone Density.
Med. Hypotheses, 1995, **45** : 241-246.

MERTZ W., SCHWARZ K. Relation of glucose tolerance factor to impaired intravenous glucose tolerance of rats on stock diets.
Am. J. Physiol., 1959, **196** : 614-618.

MERTZ W., CORNATZER W.E. *International Symposium on the Newer Trace Elements in Nutrition: Newer Trace Elements in Nutrition*, NY: M.Dekker, New York, 1971.

MERTZ W. Present knowledge of the role of chromium.
Fed. Proc., 1974, **33** : 2275-2280.

MERTZ W. Chromium in human nutrition: a review.
J. Nutr., 1993, **123** : 626-633.

MIRANDA E.R., DEY C.S. Effect of chromium and zinc on insulin signaling in skeletal muscle cells.
Biol. Trace Elem. Res., 2004, **101** : 19-36.

MORRIS B. W., MacNEIL S., HARDISTY C.A., HELLER S., BURGIN C., GRAY T.A. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes.
J. Trace Elem. Med. Biol., 1999, **13** : 57-61.

MORRIS B.W., SAMANIEGO S., FRASER R., McNEIL S. Increased chromium excretion in pregnancy is associated with insulin resistance.
J. Trace Elem. Ext. Med., 2000, **13** : 389-396.

MULYANI I., LEVINA A., LAY P.A. Biomimetic oxidation of chromium (III): does the antidiabetic activity of chromium (III) involve carcinogenic chromium (VI)?
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2004, **43** : 4504-4507.

NAVARRO ALARCÓN M., GIL HERNANDEZ F., GIL HERNANDEZ A. Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios, *In* : GIL HERNANDEZ A. *Tratado de Nutrición. Vol II*, Acción Médica, Madrid, 2005 : 997-1036.

NCEP. Executive summary of the Third report of the National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults treatment Panel III).
JAMA, 2001, **285** : 2486-2497.

NISSEN S.L., SHARP R.L. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis.
J. Appl. Physiol., 2003, **94** : 651-659.

NOEL L., LEBLANC J.C., GUERIN T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake.
Food Addit. Contam., 2003, **20** : 44-56.

OFFENBACHER E.G., PI-SUNYER F.X. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects.
Diabetes, 1980, **29** : 919-925.

OFFENBACHER E.G., RINKO C.J., PI-SUNYER F.X. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects.
Am. J. Clin. Nutr., 1985, **42** : 454-461.

OFFENBACHER E.G., SPENCER H., DOWLING H.J., PI-SUNYER F.X. Metabolic chromium balances in men.
Am. J. Clin. Nutr., 1986, **44** : 77-82.

OMS. Aide-mémoire n°311. Obésité et surpoids.
In : Site de l'Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne]. 2009.
Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html>.
(Page consultée le 8 juin 2010).

PEI D., HSIEH C.H., HUNG Y.J., LI J.C., LEE C.H., KUO S.W. The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Metabolism, 2006, **55** : 923-927.

PETERSON R.L., BANKER K.J., GARCIA T.Y., WORKS C.F. Isolation of a novel chromium (III) binding protein from bovine liver tissue after chromium (VI) exposure.
J. Inorg. Biochem., 2008, **102** : 833-841.

PILCH P.F., THOMPSON P.A., CZECH M.P. Coordinate modulation of D-glucose transport activity and bilayer fluidity in plasma membranes derived from control and insulin-treated adipocytes.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980, **77** : 915-918.

PITTLER M.H., STEVINSON C., ERNST E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, **27** : 522-529.

PREUSS H.G. Effects of glucose/insulin perturbations on aging and chronic disorders of aging: the evidence.
J. Am. Coll. Nutr., 1997, **16** : 397-403.

PREUSS H.G., GROJEC P.L., LIEBERMAN S., ANDERSON R.A. Effects of different chromium compounds on blood pressure and lipid peroxidation in spontaneously hypertensive rats.
Clin. Nephrol., 1997, **47** : 325-330.

QIAO L.Y., ZHANDE R., JETTON T.L., ZHOU G., SUN X.J. In vivo phosphorylation of insulin receptor substrate 1 at serine 789 by a novel serine kinase in insulin-resistant rodents. *J. Biol. Chem.*, 2002, **277** : 26530-26539.

QIAO W., PENG Z., WANG Z., WEI J., ZHOU A. Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2009, **131** : 133-142.

RABINOVITZ H., FRIEDENSOHN A., LEIBOVITZ A., GABAY G., ROCAS C., HABOT B. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2004, **74** : 178-182.

RACEK J., TREFIL L., RAJDL D., MUDROVÁ V., HUNTER D., SENFT V. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2006, **109** : 215-230.

ROUSSEL A.M., ANDERSON R.A. Chrome et sensibilité à l'insuline. *Médecine et Nutrition*, 2005, **41** : 21-28.

ROUSSEL A.M., ANDRIOLLO-SANCHEZ M., FERRY M., BRYDEN N.A., ANDERSON R.A. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in french free-living elderly. *Br. J. Nutr.*, 2007, **98** : 326-331.

ROUSSEL A.M., HININGER-FAVIER I. Eléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC, Endocrinologie - Nutrition*, 2009, 10-359-B-10.

RUBIN M.A., MILLER J.P., RYAN A.S., *et al.* Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *J. Nutr.*, 1998, **128** : 73-78.

SANTOS E.E., LAURIA D.C., PORTO da SILVEIRA C.L. Assessment of daily intake of trace elements due to consumption of foodstuffs by adult inhabitants of Rio de Janeiro city. *Sci. Total Environ.*, 2004, **327** : 69-79.

SCHUHMACHER M., DOMINGO J.L., LLOBET J.M., CORBELLA J. Dietary intake of copper, chromium and zinc in Tarragona province, Spain. *Sci. Total Environ.*, 1993, **132** : 3-10.

SHINDEA U.A., SHARMA G., XU Y.J., DHALLA N.S., GOYAL R.K. Insulin sensitising action of chromium picolinate in various experimental models of diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2004, **18** : 23-32.

SHIRAISHI K. Dietary intakes of eighteen elements and 40K in eighteen food categories by Japanese subjects.

J. Radioanal. Nucl. Chem. 2005, **266** : 61-69.

SMORGON C., MARI E., ATTI A.R., *et al.* Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study.

Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl., 2004, 393-402.

STEARNS D.M., WISE J.P. Sr, PATIERNO S.R., WETTERHAHN K.E. Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells.

FASEB J., 1995a, **9** : 1643-1648.

STEARNS D.M., BELBRUNO J.J., WETTERHAHN K.E. A prediction of chromium (III) accumulation in humans from chromium dietary supplements.

FASEB J., 1995b, **9** : 1650-1657.

STEARNS D.M. Is chromium a trace essential metal?

Biofactors, 2000, **11** : 149-162.

STOUT M.D., NYSKA A., COLLINS B.J., *et al.* Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years.

Food Chem. Toxicol., 2009, **47** : 729-733.

SWARBRICK M.M., HAVEL P.J. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans.

Metab. Syndrome Relat. Disord., 2008, **6** : 87-102.

SZULC P., MUNOZ F., MARCHAND F., CHAPURLAT R., DELMAS P.D. Rapid loss of appendicular skeletal muscle mass is associated with higher all-cause mortality in older men: the prospective MINOS study.

Am. J. Clin. Nutr., 2010, **91** : 1227-1236.

THOMAS V.L., GROPPER S.S. Effect of chromium nicotinic acid supplementation on selected cardiovascular disease risk factors.

Biol. Trace Elem. Res., 1996, **55** : 297-305.

TRUMBO P., YATES A.A., SCHLICKER S., POOS M. Dietary reference intakes : vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.

J. Am. Diet. Assoc., 2001, **101** : 294-301.

UUSITUPA M.I., MYKKANEN L., SIITONEN O., *et al.* Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels.

Br. J. Nutr., 1992, **68** : 209-216.

- VAN CAUWENBERGH R., HENDRIX P., ROBBERECHT H., DEELSTRA H.A. Daily dietary chromium intake in Belgium, using duplicate portion sampling.
Z. Lebensm. Unters. Forsch., 1996, **203** : 203-206.
- VELASCO-REYNOLD C., NAVARRO-ALARCÓN M., DE LA SERRANA H.L-G., PEREZ-VALERO V., LOPEZ-MARTINEZ M.C. Determination of daily dietary intake of chromium by duplicate diet sampling : in vitro availability study.
Food. Addit. Contam., 2008, **25** : 604-610.
- VERGES B. Insulin sensitivity and lipids.
Diabetes and Metabolism, 2001, **27** : 223-227.
- VIERA M., DAVIS C.M., MCGIBONY. Isolation and Characterization of Low-Molecular-Weight Chromium-binding Substance (LMWCr) from Chicken Liver.
Protein J., 2008, **27** : 371-375.
- VINCENT J.B. The biochemistry of chromium.
J. Nutr., 2000, **130** : 715-718.
- VINCENT J.B. The bioinorganic chemistry of chromium(III).
Polyhedron, 2001, **20** : 1-26.
- VINCENT J.B. The potential value and potential toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent, and muscle development agent.
Sports Med., 2003, **33** : 213-230.
- VINCENT J.B. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium.
Proc. Nutr. Soc., 2004, **63** : 41-47.
- VOLPE S.L., HUANG H.W., LARPADISORN K., LESSER I.I. Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program.
J. Am. Coll. Nutr., 2001, **20** : 293-306.
- VRTOVEC M., VRTOVEC B., BRISKI A., KOCIJANCIC A., ANDERSON R.A., RADOVANCEVIC B. Chromium supplementation shortens QTc interval duration in patients with type 2 diabetes mellitus.
Am. Heart J., 2005, **149** : 632-636.
- WANG H., KRUSZEWSKI A., BRAUTIGAN D.L. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase.
Biochemistry, 2005, **44** : 8167-8175.
- WANG Y.Q., YAO M.H. Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK.
J. Nutr. Biochem., 2009, **20** : 982-991.

WANG Z.Q., ZHANG X.H., RUSSELL J.C., HULVER M., CEFALU W.T. Chromium picolinate enhances skeletal muscle cellular insulin signaling in vivo in obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rats.

J. Nutr., 2006, **136** : 415-420.

WANG Z.Q., QIN J., MARTIN J., *et al.* Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation.

Metabolism, 2007, **56** : 1652-1655.

WASSER W.G., FELDMAN N.S., D'AGATI V.D. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate.

Ann. Intern. Med., 1997, **126** : 410.

WOODS S.E., GHODSI V., ENGEL A., MILLER J., JAMES S. Serum chromium and gestational diabetes.

J. Am. Board Fam. Med., 2008, **21** : 153-157.

YAMAMOTO A., WADA O., ONO T. A low-molecular-weight, chromium-binding substance in mammals.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 1981, **59** : 515-523.

YAMAMOTO A., WADA O., ONO T. Distribution and chromium-binding capacity of a low-molecular-weight, chromium-binding substance in mice.

J. Inorg. Biochem., 1984, **22** : 91-102.

YAMAMOTO A., WADA O., SUZUKI H. Purification and properties of biologically active chromium complex from bovine colostrum.

J. Nutr., 1988, **118** : 39-45.

YATURU S., DABERRY B., RAINS J., JAIN S.K. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes.

Cytokine, 2006, **34** : 219-223.

YAZAKI Y., FARIDI Z., MA Y., *et al.* A pilot study of chromium picolinate for weight loss [abstract].

J. Altern. Complement. Med., 2010, **16** : 291-299.

ZIMA T., MESTEK O., TESAR V., *et al.* Chromium levels in patients with internal diseases.

Biochem. Mol. Biol. Int., 1998, **46** : 365-374.

DOCUMENTS GÉNÉRAUX ET TEXTES DE LOI

Le récepteur à insuline. [En ligne]. Février 2006.

Disponible sur : <http://www.exobiologie.info/diabete/10%20recepteur.pdf>.

(Page consultée le 10 mars 2010).

Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires (JORF n°123 du 28 mai 2006, page 7977, texte n° 7).

Arrêté du 24 février 2010 modifiant l'arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires (JORF n°0084 du 10 avril 2010, page 6829, texte n°10).

Règlement (CE) n° 1170/2009 de la Commission du 30 novembre 2009 modifiant la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des vitamines et minéraux et celle de leurs formes, qui peuvent être ajoutés aux denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires (Journal Officiel de l'Union Européenne n° L 314 du 01/12/2009, p. 0036 – 0042).

ANNEXES

ANNEXE 1 : Rappel : le signaling de l'insuline

ANNEXE 2 : Insuline et lipides

ANNEXE 3 : Stress oxydant et insulino-résistance

ANNEXE 4 : Recommandations nutritionnelles et ANC

ANNEXE 5 : Teneur en Cr des aliments et boissons

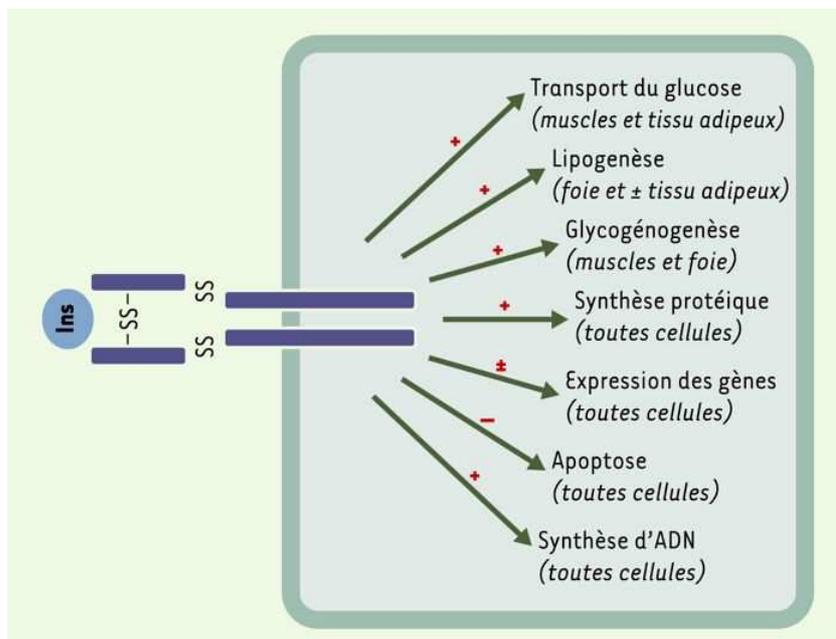
ANNEXE 1

Rappel : Le signaling de l'insuline

L'insuline est une hormone libérée par les cellules bêta du pancréas en réponse à des niveaux élevés de nutriments dans le sang. L'insuline joue un rôle anabolique majeur au niveau de l'organisme, dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques : entrée de glucose, synthèse de glycogène et lipogenèse, inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse. Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement (Figure n°1). L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans ses trois tissus cibles, le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux.

Figure n°1

Effets pléiotropes de l'insuline (Capeau, 2003)



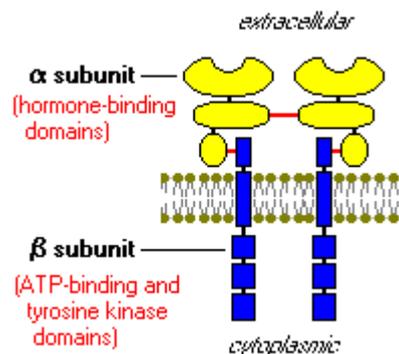
En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principaux tissus cibles étant le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques.

Les récepteurs de l'insuline sont fabriqués par les cellules des tissus insulinosensibles, à savoir cellules musculaires striées, adipocytes, cellules β pancréatiques, hépatocytes...

- *Le récepteur de l'insuline*

Figure n°2

Le récepteur de l'insuline (Bowen, 2009)



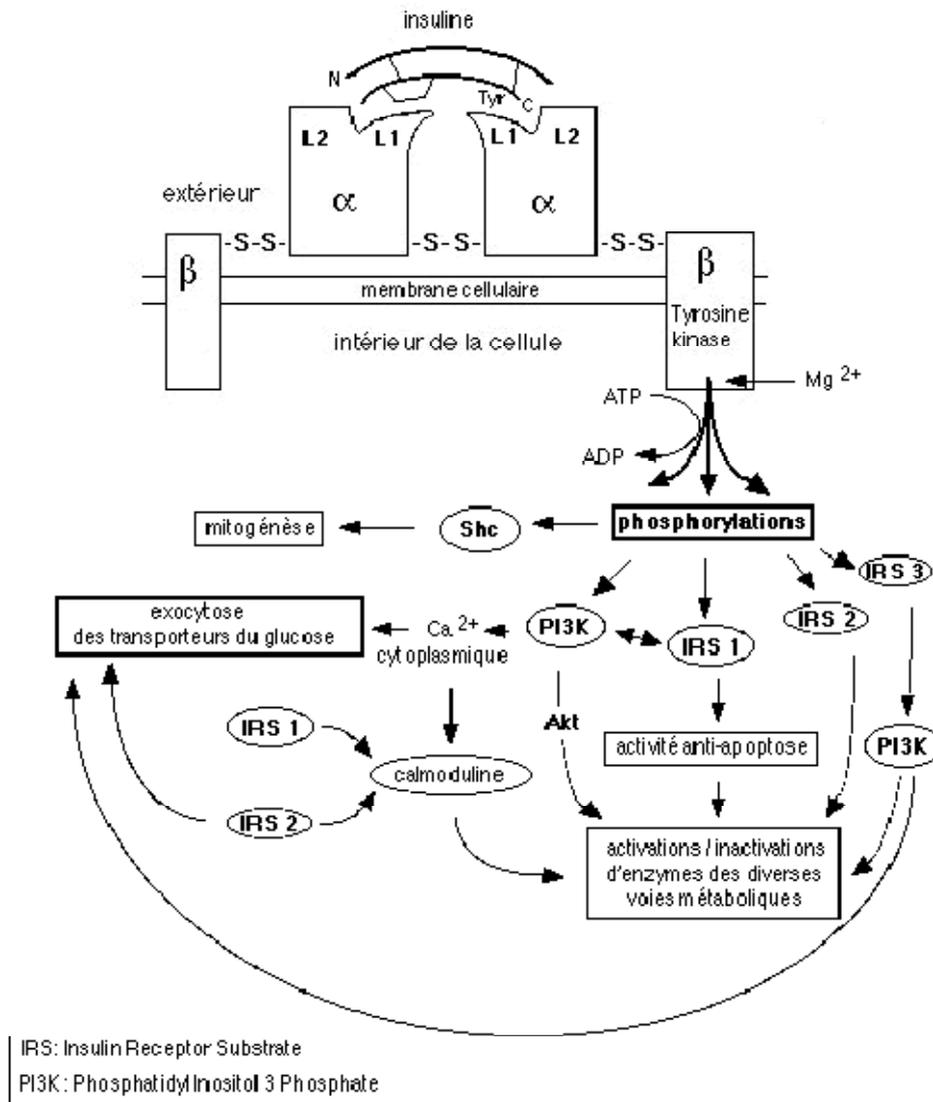
Ce récepteur est constitué de 4 peptides glycosylés reliés par des ponts disulfures, formant une glycoprotéine tétramérique.

On distingue deux paires de sous-unités : deux sous-unités transmembranaires β qui ont une activité enzymatique de protéine kinase, et deux sous-unités α extracellulaires qui assurent la fixation de l'hormone grâce à leur partie glucidique. Outre le domaine tyrosine kinase, la partie intracellulaire de la sous-unité β contient des résidus tyrosine, essentiels à l'activité biologique du récepteur. En l'absence d'insuline, les sous-unités α exercent une inhibition de type allostérique sur l'activité kinase portée par les sous-unités β , et maintiennent le récepteur en configuration inactive.

La fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire se produit au niveau de ses 2 sous-unités α et induit une modification de la conformation de la chaîne α , ce qui lève l'inhibition qu'elle exerce sur les sous-unités β .

Figure n°3

Fonctionnement du récepteur de l'insuline (Le récepteur à insuline, 2006)



La liaison effectuée, on assiste à un regroupement des récepteurs dans une zone cellulaire délimitée, faisant suite à un changement de conformation des sous-unités α . Il y a alors fixation de l'ATP sur son site consensus et activation des sous-unités β capables de se phosphoryler mutuellement au niveau de résidus tyrosine (résidus 1146, 1150 et 1151): c'est la transphosphorylation. Le récepteur est alors complètement activé et peut phosphoryler d'autres tyrosines présentes sur les chaînes β (autophosphorylation du récepteur), puis ses substrats intracellulaires. Ceux-ci sont probablement différents selon la cellule cible et les effets médiés, ils comprennent les 4 molécules IRS (Insulin Receptor

Substrate) et l'enzyme Shc. La forme du complexe récepteur-ligand est alors celle d'un cylindre dessinant un tunnel transmembranaire où va pouvoir pénétrer le glucose. Mais ce n'est pas là le mécanisme principal favorisant l'entrée du glucose dans les cellules : la fixation de l'insuline sur son récepteur déclenche principalement l'exocytose de vésicules intracytoplasmiques contenant des perméases au glucose (Bowen, 2009).

- *Transmission du signal insulinique*

La transmission du signal insulinique dans la cellule met en jeu des modules protéiques de reconnaissance présents sur les protéines substrats et capables de les positionner à proximité du récepteur activé. On a identifié deux familles de protéines constituant des substrats intracellulaires du récepteur de l'insuline. La première famille, qui compte 4 membres, est celle des IRS ; ses principaux représentants, IRS-1 et IRS-2, jouent des rôles complémentaires dans la signalisation de l'insuline. Les protéines Shc (Src homology 2/ α collagen-related) constituent la deuxième famille de substrats du récepteur à l'insuline.

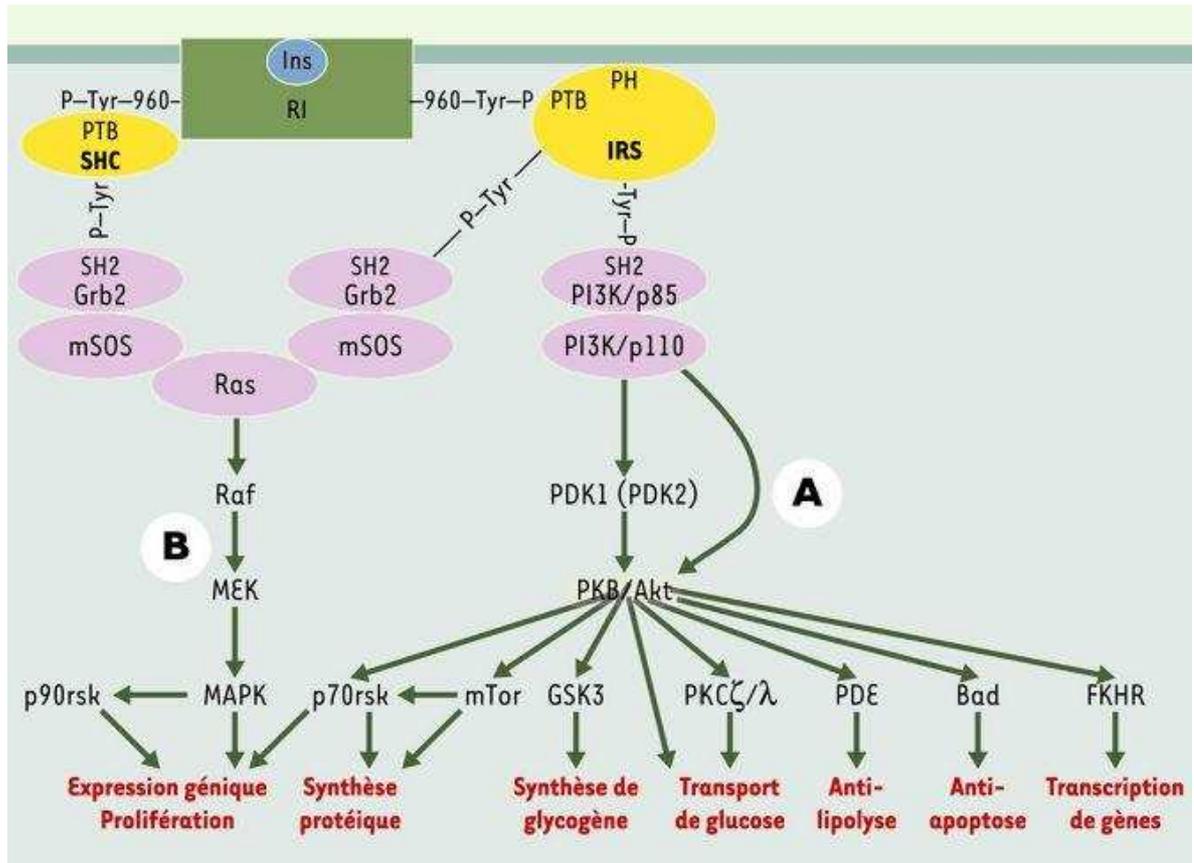
La stimulation du récepteur à l'insuline est à l'origine de l'activation de deux grandes voies de signalisation, la voie de la PI-3 kinase (Phosphatidylinositol-3 kinase) et la voie des MAP kinases (Mitogen Activated Proteins Kinases), qui conduisent schématiquement respectivement aux effets métaboliques et mitogéniques de l'hormone. Les voies PI-3 kinase/PKB et MAP kinase sont interconnectées entre elles et participent à l'activation l'une de l'autre (Figure n°4).

NB : La PI-3 kinase

La PI-3 kinase est une protéine hétérodimérique, formée d'une sous-unité catalytique, p110, associée à une sous-unité régulatrice, p85. La phosphorylation par le récepteur de l'insuline de résidus tyrosine des protéines IRS-1 et IRS-2 permet l'interaction des domaines SH2 de la sous-unité p85 et l'activation de la p110.

Figure n°4

Principales voies de signalisation par l'insuline: voies PI3 kinase et MAP kinase
(Capeau, 2003)



Les protéines IRS (insulin receptor substrate) se positionnent au niveau de la face cytosolique de la membrane plasmique par leur domaine PH (domaine d'homologie avec la pleckstrine) qui reconnaît probablement des phospholipides membranaires. Elles positionnent ainsi leur domaine PTB (phosphotyrosine binding), adjacent au domaine PH, en face de la tyrosine 960 du récepteur de l'insuline (RI), et se fixent au RI sur la tyrosine 960 phosphorylée par l'intermédiaire de leur domaine PTB. La moitié carboxy-terminale des protéines IRS contient de nombreux résidus tyrosine, ceux-ci sont alors phosphorylés par le domaine tyrosine kinase du récepteur. Les protéines IRS ainsi phosphorylées sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (src homology 2) de protéines relais, les principales étant la sous-unité régulatrice de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase, les protéines adaptatrices Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) et CrkII, la tyrosine kinase Fyn et la phosphotyrosine phosphatase SHP2 (SH2 domain protein tyrosine phosphatase-2).

A. La PI-3 kinase est l'une des protéines importantes activées par cette liaison des IRS-1 et 2 ; elle phosphoryle en position 3 les phosphoinositides membranaires, créant ainsi des sites de reconnaissance pour d'autres kinases cellulaires telles que la protéine kinase B (PKB)/Akt ou la PDK1/2 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2). La PKB activée par phosphorylation va à son tour phosphoryler et activer d'autres relais intracellulaires impliqués en priorité dans

les effets métaboliques de l'hormone. La phosphorylation de la glycogène synthase 3 kinase (GSK3)- β favorise la synthèse de glycogène. Celle de la kinase p70rsk et du facteur 4E-BP1 (4E binding protein 1), via la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), participe à l'action de l'insuline sur la synthèse protéique en augmentant le niveau général de traduction. La voie PI3 kinase/PKB intervient également dans le contrôle négatif de l'expression génique : en phosphorylant les facteurs de transcription de la famille Forkhead, tels que FKHR, elle permet leur rétention dans le cytosol et les empêche d'activer, au niveau nucléaire, leurs gènes cibles tels que celui de l'enzyme clé de la néoglucogenèse, la phosphoénolpyruvate carboxykinase. Toujours par la voie PKB, l'insuline exerce un effet anti-apoptotique en phosphorylant et inhibant le facteur pro-apoptotique Bad.

B. Au départ du récepteur de l'insuline, deux voies aboutissent à l'activation de la voie MAP kinase : via les protéines IRS, la liaison de l'adaptateur Grb2 sur des phosphotyrosines spécifiques permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless) qui active la petite protéine G Ras dans la membrane plasmique en stimulant l'échange du GDP contre le GTP. Ras active la kinase Raf, qui phosphoryle alors et active la MAP kinase kinase (MEK) responsable de l'activation par phosphorylation des deux MAP kinases, ERK1 et 2 (extracellular signal-regulated kinase). Celles-ci vont activer la kinase p90rsk impliquée dans la synthèse protéique et vont entrer dans le noyau afin de phosphoryler et activer des facteurs de transcription tels que p62TCF impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Une deuxième possibilité de mise en route de la voie MAP kinase (à gauche sur la figure) part du récepteur de l'insuline qui recrute sur la tyrosine 960 les protéines adaptatrices de la famille SHC (src homologous and collagen protein), elles-mêmes reconnues par la protéine Grb2 activant la voie Ras.

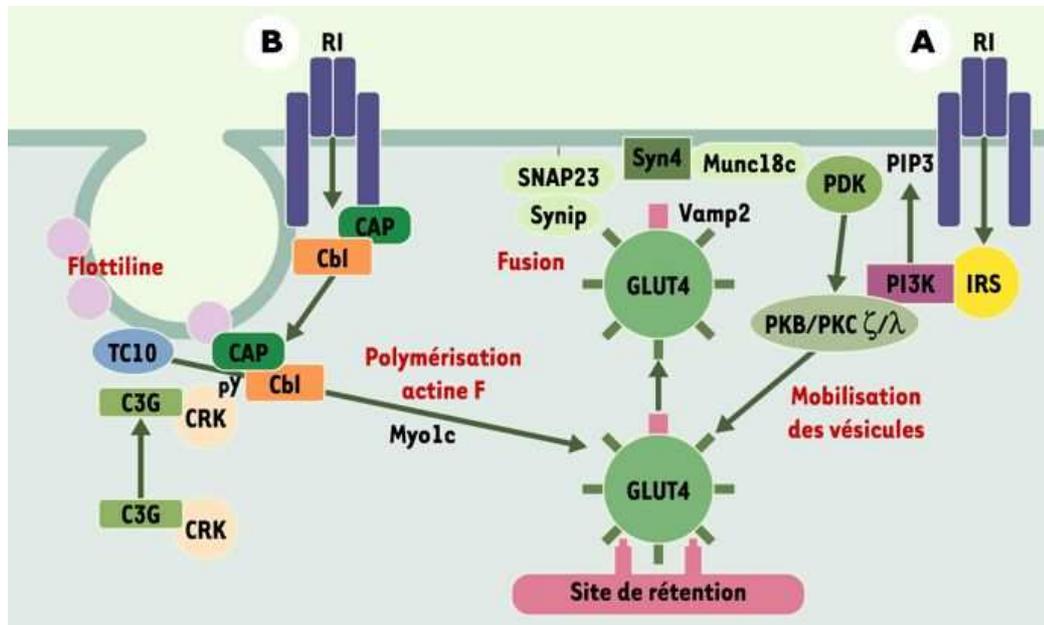
- *Translocation du GLUT-4*

Un des effets majeurs de l'insuline est de stimuler l'utilisation de glucose par les tissus périphériques que sont les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Dans ces tissus, l'insuline est capable d'induire la translocation de vésicules contenant les transporteurs de glucose GLUT-4, d'un compartiment membranaire intracellulaire vers la membrane plasmique par un processus d'exocytose, induisant une entrée massive de glucose dans la cellule.

Deux voies de signalisation sont impliquées, l'une dépendant de l'activation de la PI-3 kinase, et l'autre des protéines CAP et Cbl (Figure n°5).

Figure n°5

Activation par l'insuline de l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes (Capeau, 2003)



Une voie dépendante de la PI-3 kinase (**A**), et passant par l'activation de la protéine kinase B (PKB) et de protéines kinases (PK) C atypiques, les PKC ζ/λ , va permettre de lever le signal de rétention qui maintenait les vésicules contenant les transporteurs du glucose GLUT-4 au niveau du réseau transgolgien. Ces vésicules vont alors utiliser des microfilaments d'actine F, polymérisée en réponse à l'insuline *via* une voie mettant en jeu des intermédiaires spécifiques (**B**) : la protéine CAP (c-Cbl associated protein), en se liant sur le récepteur de l'insuline activé, recrute la protéine c-Cbl phosphorylée sur un résidu tyrosine par le RI. Le complexe CAP-c-Cbl phosphorylé est ciblé vers des régions spécialisées de la membrane, les rafts (ou radeaux lipidiques), au niveau desquels il s'associe à la protéine flotilline. Cbl phosphorylée sur une tyrosine (pY) recrute alors l'adaptateur CrkII et le facteur d'échange nucléotidique C3G qui active la petite GTPase TC10, permettant la polymérisation de l'actine. Le mouvement rapide des vésicules de GLUT-4 le long des microfilaments d'actine met en jeu Myo1c, une protéine moteur moléculaire. Enfin, il faut que les vésicules soient correctement ciblées vers la membrane, ce qui nécessite l'intervention de systèmes de reconnaissance vésicules/membrane cible de type v-SNARE/t-SNARE [vesicle or target SNAP (soluble NSF attachment protein) receptor] : les vésicules de GLUT-4 portent à leur surface des protéines VAMP 2 (vesicle associated membrane protein) 2 capables de reconnaître sur la membrane plasmique les protéines de la famille t-SNARE, syntaxine 4 et SNAP23, permettant ainsi la formation d'un complexe ternaire sous le contrôle de la protéine Munc18c, puis la fusion avec la membrane et l'apport des transporteurs GLUT-4. Cette reconnaissance nécessite, en réponse à l'insuline mais de façon indépendante de la voie PI-3 kinase, la levée de l'inhibition exercée par la protéine Synip fixée sur Syn4, qui empêche la liaison du VAMP2.

A l'état basal, le GLUT-4 se déplace en permanence entre la membrane plasmique et un compartiment intracellulaire, la majorité du transporteur résidant à l'intérieur de la cellule. L'activation du récepteur de l'insuline par l'insuline provoque une modification de la dynamique du trafic des vésicules de GLUT-4 et conduit à une augmentation nette des taux de protéine GLUT-4 dans la membrane plasmique, ce qui amplifie la captation cellulaire du glucose.

(Capeau, 2003 ; Burnol, 2009)

ANNEXE 2

Insuline et lipides

L'insuline joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides, intervenant à plusieurs niveaux. Dans le tissu adipeux, elle inhibe l'action de la lipase hormonosensible favorisant le stockage des graisses dans les adipocytes et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation. Elle freine par un effet direct la production hépatique de VLDL. Par ailleurs, l'insuline est un puissant activateur de la lipoprotéine lipase, favorisant ainsi le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL). L'insuline facilite le catabolisme des LDL par une action directe sur les récepteurs des LDL. Elle intervient aussi dans le métabolisme des HDL en activant la LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase), en réduisant l'activité de la PLTP (Phospholipide Transfer Protein) et en modulant l'action de la lipase hépatique. En raison du rôle majeur de l'insuline dans le métabolisme des lipides, toute situation au cours de laquelle son action est altérée, telle l'insulinorésistance et le diabète, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant à accroître sensiblement le risque cardiovasculaire des patients (Verges, 2001).

ANNEXE 3

Stress oxydant et insulino-résistance

Les espèces réactives de l'oxygène sont des sous-produits toxiques du métabolisme. Elles servent également de molécules de signalisation qui sont impliquées dans la régulation de la fonction cellulaire. La production accrue et/ou chronique de ces molécules réactives ou une réduction de la capacité de leur élimination, appelée stress oxydant, peut conduire à des changements anormaux dans la signalisation intracellulaire et entraîner une inflammation chronique et une résistance à l'insuline. L'inflammation et le stress oxydant ont été associés à l'insulino-résistance in vivo (dans le diabète de type 2, chez les individus obèses, et aussi chez ceux atteints du syndrome métabolique) (Evans *et al.*, 2005).

Marqueurs de l'inflammation vasculaire et du stress oxydant, impliqués dans l'insulino-résistance

Les cytokines pro-inflammatoires TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) et IL-6 (Interleukine-6), la CRP (Protéine C-réactive) et le stress oxydant sont des marqueurs de l'inflammation vasculaire reconnus. (Jain *et al.*, 2007)

Le TNF- α est une cytokine qui bloque l'action de l'insuline, et diminue la sensibilité à l'hormone, son augmentation est impliquée dans l'insulino-résistance et le diabète (Kern *et al.*, 2001).

Les taux circulants d'IL-6 et de CRP sont également augmentés dans les états d'insulino-résistance comme l'obésité, l'intolérance au glucose, les diabètes de type 1 et 2 (Jain *et al.*, 2007).

MCP-1 joue un rôle important dans l'inflammation vasculaire et la formation de lésion d'athérosclérose. Une surexpression de MCP-1 entraîne l'inhibition de la PKB, le recrutement des macrophages et une résistance à l'insuline chez la souris (Kamei *et al.*, 2006).

Les TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) constituent un index de peroxydation lipidique qui permet de suivre l'état d'un stress oxydant. Lorsque la membrane lipidique est attaquée par un stress oxydant il y a aura production de malonyldialdéhyde qui pourra être dosé par réaction avec l'acide thiobarbiturique. La diminution des TBARS plasmatiques suggère un effet antioxydant.

ANNEXE 4

Recommandations nutritionnelles et ANC

Les recommandations nutritionnelles sont destinées à couvrir les besoins de la majorité de la population et sont éditées sous diverses nominations :

- A.N.C : Apports Nutritionnels Conseillés
- A.J.R : Apports Journaliers Recommandés

- *Besoins*

Il est nécessaire de rappeler au préalable la notion de besoin nutritionnel.

D'après l'AFSSA (2001) :

« Les besoins en un nutriment donné ou en énergie sont définis comme la quantité de ce nutriment ou d'énergie nécessaire pour assurer l'entretien (ou maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie), comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation. »

Sous cette définition générale, on distingue :

- Besoins nets

Ils expriment une quantité de nutriment utilisée au niveau des tissus, après l'absorption intestinale. Ils comportent également la constitution et le maintien des réserves.

- Besoins nutritionnels

Ils expriment une quantité de nutriment ou d'énergie qui doit être ingérée pour couvrir les besoins nets en tenant compte de la quantité réellement absorbée. Cette absorption est très variable selon les individus, selon les nutriments, et selon la nature du régime alimentaire.

Les **besoins nutritionnels moyens** (*average* ou *mean nutrient requirement*) résultent des valeurs acquises sur un groupe expérimental constitué d'un nombre limité d'individus et correspondent à la moyenne des besoins individuels.

- *A.N.C : Apports Nutritionnels Conseillés*

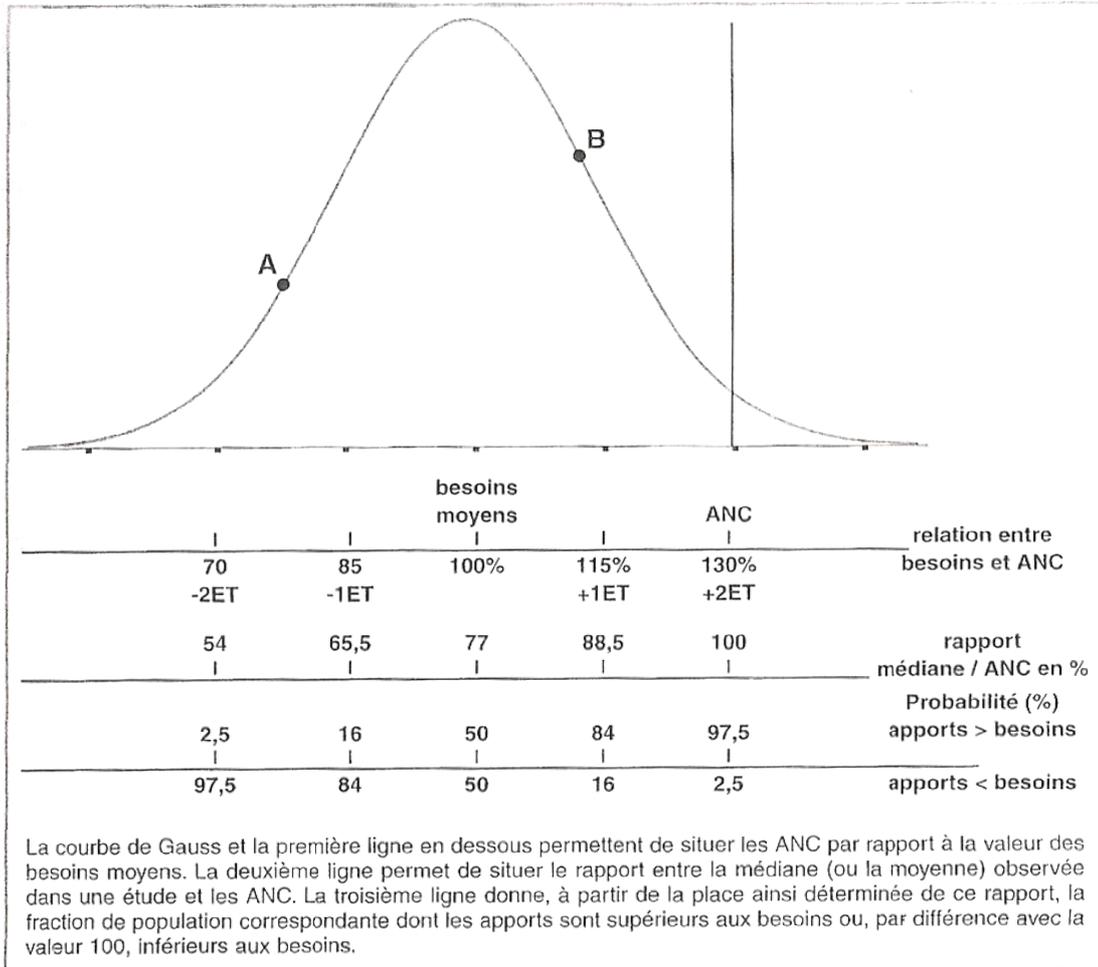
Alors que le concept de « **besoin nutritionnel** » concerne principalement les individus, celui d'« **apport conseillé** » concerne une population, c'est-à-dire un ensemble important d'individus considérés comme en bonne santé. Il s'inscrit dans une démarche de santé publique et a pour objectif l'optimisation des chances de santé.

La notion d'Apports Nutritionnels Conseillés a été introduite en 1981 (Dupin). Ces valeurs ont été établies par des groupes d'experts en nutrition du Centre National de coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation (CNERNA-CNRS) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Elles sont réévaluées régulièrement en raison de l'évolution des connaissances et du changement des modes de vie, induisant une modification des besoins. La dernière révision date de 2001.

L'**apport nutritionnel conseillé** (ANC) est égal au besoin nutritionnel moyen, mesuré sur un groupe d'individus, auquel sont ajoutés 2 écarts-types représentant le plus souvent chacun 15% de la moyenne, marge de sécurité statistique pour prendre en compte la variabilité interindividuelle et permettre de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5% des individus. Cela suppose que la distribution des valeurs des besoins dans cette population relativement homogène suive la loi normale.

Figure n°1

Risques théoriques de déficience dans une population en fonction de la place de la médiane (ou de la moyenne) des apports en un nutriment par rapport aux ANC (AFSSA, 2001)



Ainsi, sauf exception, l'ANC correspond à 130% du besoin moyen.

Par définition, donc, tout individu dont l'apport en un nutriment est supérieur à l'ANC couvre ses besoins. En revanche, si l'apport en ce nutriment est inférieur à l'ANC, ceci ne veut pas dire qu'il ne couvre pas son besoin. Cependant, plus l'apport s'éloigne de l'ANC, plus il a de « chance » de ne pas couvrir ses besoins. Ainsi, la valeur des ANC est difficile à utiliser au niveau individuel.

Les ANC ne sont pas des recommandations mais des conseils, ils n'ont pas de valeur légale. Il s'agit des apports optimaux, permettant d'assurer à la population une alimentation :

- contenant tous les nutriments essentiels en quantité suffisante (pas de carence), et
- réduisant le risque de maladie chronique (ni excès, ni déséquilibre)

Les besoins en divers nutriments dépendent de multiples facteurs comme le poids, le sexe, l'état physiologique (croissance, grossesse, allaitement), l'activité physique, des paramètres individuels. C'est pourquoi les ANC sont définis pour différents groupes de population.

- *A.J.R. : Apports Journaliers Recommandés*

Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) sont des valeurs utilisées pour l'étiquetage de certains produits. Ils correspondent à la quantité d'un nutriment qu'une personne adulte normale devrait consommer chaque jour, définis sur la valeur du besoin nutritionnel. Ils sont établis par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et le Conseil National Supérieur d'Hygiène et de Santé (CNSHS). Ils prennent en considération la notion de sécurité concernant un risque de toxicité et ont une valeur juridique (ce sont des recommandations et non des conseils). Contrairement aux ANC qui sont définis pour différents groupes de population, ce sont des valeurs uniques pour chaque nutriment, ne tenant pas compte des différences liées à l'âge et au sexe, d'où leur limite.

- *R.D.A. : Recommended Dietary Allowances*

Les RDA désignent l'équivalent américain des ANC français. Il s'agit de l'apport alimentaire quotidien moyen suffisant pour satisfaire à l'exigence nutritionnelle de la quasi-totalité (97,5%) des individus en bonne santé. Elles sont également définies en fonction de l'âge et du sexe (Trumbo *et al.*, 2001).

Elles ont été établies en 1989 par le National Research Council (Food and Nutrition Board).

- *A.I. : Adequate Intakes*

C'est une valeur d'apport recommandé - fondée sur des approximations observées ou déterminées expérimentalement, ou des estimations de l'apport en nutriments dans un groupe (ou des groupes) de sujets en bonne santé - qui est supposée être suffisante. Elle est utilisée lorsqu'une RDA ne peut être déterminée (Trumbo *et al.*, 2001).

ANNEXE 5

Teneur en Cr des aliments et boissons

(d'après Roussel *et al.*, 2007)

Boissons

<i>Boissons</i>	ng/ml
Eau du robinet	0,09
Evian	0,07
Contrex	0,03
Vittel	0,07
Vernet	0,06
Volvic	0,33
Thé vert à la menthe	1,20
Thé de Chine	0,83
Café	0,74
Café lyophilisé	7,32
Infusion	0,45
Infusion à la menthe	0,77
Chicorée	1,04
Chicorée avec lait	1,65
Jus de pamplemousse	19,60
Jus d'orange	1,06
Jus de citron	0,82
Jus de fruits multivitaminé	3,33
Vin rouge	16,44
Bière	1,29
Whisky	0,78

Produits laitiers

<i>Produits laitiers</i>	ng/g
Fromage blanc 20%	28,92
Yaourt	1,48
Yaourt 0%	3,69
Yaourt aux fruits	8,94
Vache qui rit	47,49
Edam	5,54
Gruyère	29,97
Camembert	6,88
Brie	3,65
St Nectaire	6,32
St Marcellin	1,51
Fromage de chèvre	2,04
Lait en poudre	0,62
Lait demi-écrémé	0,54
Beurre	5,78
Margarine	0,43

Pain et céréales

<i>Pain et céréales</i>	ng/g
Baguette	224,84
Pain de campagne	91,34
Pain grillé	63,03
Biscotte	58,18
Pain au sésame	5,82
Pain aux 6 céréales	30,58

Fruits

<i>Fruits</i>	ng/g
Clémentine	22,65
Orange	31,09
Pomme	37,78
Kiwi	72,28
Fraises	7,71
Poire	7,45
Banane	4,01
Noix	0,40
Pruneaux	55,71
Abricots secs	33,84

Confitures/Chocolats

<i>Confitures/Chocolats</i>	ng/g
Chocolat noir	1428
Chocolat blanc	7,81
Chocolat au lait aux amandes	7,77
Chocolat noir aux amandes	74,49
Miel	18,19
Pâte à tartiner	62,11
Confiture de coings	6,00
Confiture de mûres	19,10
Confiture de groseilles	13,21

Bonbons et pâtisseries

<i>Bonbons et pâtisseries</i>	ng/g
Compote de pomme	13,98
Compote pomme/rhubarbe	13,62
Mousse au chocolat	131,30
Crème brûlée	5,87
Céréales aux chocolats	316,03
Tartes aux pommes	8,56
Cookies	7,31
Bonbons	17,59

Viande et poisson

<i>Viande et poisson</i>	ng/g
Saucisse à la tomate	27,95
Jambon de Paris	23,15
Côte de porc	28,02
Côte de veau	18,28
Beefsteak	2403
Steak haché	4553
Poulet grillé	38,30
Surimi	23,92
Lieu noir	26,86
Cabillaud	14,71
Bar	29,73
Sole	39,53
Merlan	15,57
Œufs à la coque	2,93

Légumes

<i>Légumes</i>	ng/g
Poireau	51,87
Céleri	11,85
Haricots verts	20,52
Carottes	4,81
Artichaud	3,55
Tomates	4,00
Avocat	19,11
Salade verte	49,03
Radis	26,06
Betterave	6,37
Gratin de brocoli	21,98
Soupe de légumes	6,20

Plats cuisinés

<i>Plats cuisinés</i>	ng/g
Epinards à la crème	32,72
Ravioles	242,74
Endives au jambon	25,10
Gratin d'endives	7,43
Quenelles	45,89
Tarte aux poireaux et au bacon	77,07
Pommes de terre à l'eau	51,02
Gratin de blettes	172,17

Ratatouille	45,54
Tarte saumon/oseille	25,83
Soupe à l'oseille	190,79
Légumes verts et riz	31,22
Soupe à l'oignon et gruyère	14,22
Thon à la tomate et riz	130,76
Quinoa	16,50
Lapin aux carottes	59,11
Gratin dauphinois	28,61
Bouillon de poireaux	1,26
Couscous	51,16
Jambon, poireaux et gruyère	23,99
Cordon bleu	96,67
Tarte au saumon	25,83
Carottes cuites au beurre	40,43
Riz	12,41
Pâtes au parmesan	11,63
Omelette	56,36
Saucisson	117,17
Purée	104,54
Pommes de terre sautées	20,33
Pâtes à la bolognaise	35,98