



**HAL**  
open science

## Poids et ménopause : quels conseils nutritionnels à l'officine ?

Aurore Greiler, Adeline Carl

► **To cite this version:**

Aurore Greiler, Adeline Carl. Poids et ménopause : quels conseils nutritionnels à l'officine ?. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01561161

**HAL Id: dumas-01561161**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561161>**

Submitted on 12 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



per exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° 7040

**Poids et ménopause : quels conseils nutritionnels  
à l'officine ?**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

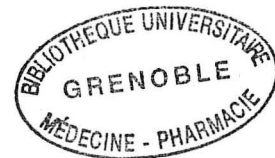
DIPLÔME D'ETAT

**GREILER Aurore**

[Données à caractère personnel]

**CARL Adeline**

[Données à caractère personnel]



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 20 OCTOBRE 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury et maître de thèse : Mme HININGER-FAVIER Isabelle

Membres du jury :

Mme ROUSSEL Anne-Marie                    professeur de pharmacie

Mlle COUTELEN Géraldine                    docteur en pharmacie

Mr JOUET Bertrand                            médecin généraliste spécialisé en nutrition

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N°

**Poids et ménopause : quels conseils nutritionnels  
à l'officine ?**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

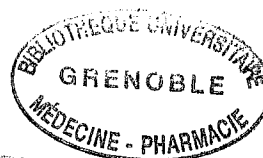
DIPLÔME D'ÉTAT

**GREILER Aurore**

*[Données à caractère personnel]*

**CARL Adeline**

*[Données à caractère personnel]*



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 20 OCTOBRE 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury et maître de thèse : Mme HININGER-FAVIER Isabelle

Membres du jury :

Mme ROUSSEL Anne-Marie            professeur de pharmacie

Mlle COUTELEN Géraldine            docteur en pharmacie

Mr JOUET Bertrand                    médecin généraliste spécialisé en nutrition



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice -Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie - Pharmacologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Physique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

Mise à jour du 05/09/06

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
 FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
 Vice -Doyenne : Mme A. VILLET

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

ALDEBERT		Delphine	Parasitologie
ALLENET		Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI		Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
BATANDIER		Cécile	Nutrition et Physiologie
BOUMENDJEL		Ahcène	Pharmacognosie
BRETON		Jean	Parasitologie
BUDAYOVA SPANO		Monika	Biophysique Structurale
BURMEISTER		Wilhelm	Physique
CHOISNARD		Luc	Pharmacotechnie
COLLE		Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ		Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS		Christine	Biochimie
DESIRE		Jérôme	Chimie Bio- organique
DIJOUX-FRANCA	PAST	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER		Claire	Virologie
ESNAULT		Danielle	Chimie Analytique
FAURE		Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX		Marie	Physiologie -Pharmacologie
FITE		Andrée	Anglais
FOUCAUD-GAMEN	PAST	Jacqueline	Immunologie
GEZE		Annabelle	Pharmacotechnie
GERMI		Raphaële	Microbiologie
GILLY		Catherine	Chimie Thérapeutique
GOUBIER		Laurence	Anglais
GROSSET		Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD		Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER		Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK		Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND		Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE		Edwige	Chimie Organique
PINEL		Claudine	Parasitologie
RACHID		Walid	Biochimie
RAVEL		Anne	Chimie Analytique
RAVELET		Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL	PAST	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE		Michel	Physique
TARBOURIECH		Nicolas	Biophysique
VILLEMAIN		Danielle	Mathématiques
VILLET		Annick	Chimie Analytique

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
-----------	----------	-----------------

Mise à jour du 05/09/06

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	11
ABREVIATIONS.....	14
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LA MENOPAUSE ET SES CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 LA MENOPAUSE.....</b>	<b>19</b>
1.1.1 Introduction.....	19
1.1.2 Le changement de la composition corporelle.....	20
1.1.3 Pourquoi une prise de poids à la ménopause ?.....	23
1.1.3/a Une modification du comportement alimentaire.....	23
1.1.3/b Une réduction des dépenses énergétiques.....	24
1.1.3/c Un risque de décompensation métabolique.....	24
1.1.3/d Un risque carcinologique bien présent.....	25
1.1.4 L'hormonothérapie à la ménopause : fait-elle prendre du poids ?.....	25
1.1.5 La DHEA.....	27
1.1.6 L'exercice musculaire, un complément clef dans la ménopause.....	28
1.1.7 Les hormones et l'activité physique chez la personne âgée.....	30
<b>1.2 LA SURCHARGE PONDERALE.....</b>	<b>32</b>
1.2.1 Généralités.....	32
1.2.1/a L'indice de masse corporelle(IMC).....	32
1.2.1/b Les différentes sortes d'obésité.....	33
1.2.1/b1 L'obésité gynoïde dite « en poire ».....	34
1.2.1/b2 L'obésité androïde dite « en pomme ».....	34
1.2.1/c Le rapport abdominopelvien.....	35
1.2.2 Le tissu adipeux.....	35
1.2.2/a Physiologie du tissu adipeux.....	36
1.2.2/b Le fonctionnement du tissu adipeux.....	38
1.2.2/b1 La lipogenèse.....	38
1.2.2/b2 La lipolyse.....	41
1.2.2/b3 Les mécanismes régulateurs.....	41
1.2.2/c La fonction excrétrice du tissu adipeux.....	44
1.2.2/d Les autres fonctions du tissu adipeux.....	47
1.2.2/e La cellulite.....	47
1.2.2/f La physiopathologie du tissu adipeux.....	47
1.2.2/f1 L'hypertrophie.....	48
1.2.2/f2 L'hyperplasie.....	48
1.2.2/f3 Les conséquences.....	49



<b>1.3 INSULINORESISTANCE ET SYNDROME METABOLIQUE.....</b>	<b>50</b>
1.3.1 Le syndrome métabolique.....	50
1.3.1/a Définition.....	50
1.3.1/b Comment diagnostiquer un syndrome métabolique ?.....	51
1.3.1/c Etiopathogénie du syndrome métabolique.....	52
1.3.2 L'insuline : hormone fortement impliquée dans ce syndrome.....	53
1.3.2/a Mécanisme d'action de l'insuline.....	53
1.3.2/b Physiopathologie.....	55
1.3.3 L'insulinorésistance.....	56
1.3.3/a Mécanisme complexe et plurifactoriel.....	56
1.3.3/a1 L'hyperinsulinémie.....	57
1.3.3/a2 Lipotoxicité.....	57
1.3.3/a3 Déséquilibre des adipokines.....	58
1.3.3/b Traitement de l'insulinorésistance.....	60
1.3.4 Stress et surcharge pondérale.....	61

## **DEUXIEME PARTIE : LE CONTROLE DU POIDS.....63**

<b>2.1 LES REGIMES.....</b>	<b>64</b>
2.1.1 Les régimes hypocaloriques.....	64
2.1.1/a Le régime soupe.....	64
2.1.1/b Le régime fibres.....	65
2.1.1/c La méthode Weight Watchers.....	65
2.1.2 Les régimes d'exclusion.....	66
2.1.2/a Le régime Mayo.....	66
2.1.2/b Le régime Atkins.....	67
2.1.2/c Le régime Hollywood.....	67
2.1.2/d Le régime ananas-pamplemousse.....	67
2.1.3 Les régimes dissociés.....	68
2.1.3/a Le régime Antoine.....	68
2.1.3/b Le régime Shelton.....	68
2.1.3/c Le régime Montignac.....	69
2.1.4 Les régimes végétariens et végétaliens .....	69
2.1.5 Les autres régimes.....	70
2.1.5/a Le régime crétois.....	70
2.1.5/b Le régime hyperprotéiné.....	70
2.1.6 Quel régime choisir ?.....	79
<b>2.2 LES AIDE-MINCEURS : UN MARCHÉ DE POIDS.....</b>	<b>81</b>
2.2.1 Introduction.....	81
2.2.2 Les compléments qui diminuent l'absorption des graisses alimentaires.....	82
2.2.3 Les compléments qui suscitent et accroissent la thermogénèse.....	83
2.2.4 Les compléments qui augmentent la satiété.....	83
2.2.5 Les compléments qui régulent la glycémie et qui évitent les les fringales de carbohydrates.....	84
2.2.6 Les compléments qui augmentent l'élimination de l'eau.....	85
2.2.7 Les autres compléments.....	85
2.2.8 Conclusion.....	85

<b>2.3 LA PHARMACOLOGIE DE L'AMAIGRISSEMENT</b> .....	87
2.3.1 Introduction.....	87
2.3.2 Les anorexigènes.....	87
2.3.3 Les diurétiques.....	89
2.3.4 Les laxatifs.....	89
2.3.5 Les substances thermogéniques.....	91
2.3.6 Les médicaments actuels.....	91
2.3.6/a L'orlistat (XENICAL®).....	92
2.3.6/b La sibutramine(SIBUTRAL®).....	92
2.3.6/c Rimonabant (ACOMPLIA®).....	94
2.3.7 Conclusion.....	95

## **TROISIEME PARTIE : LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES D'ACTUALITE.....96**

<b>3.1 LE CALCIUM, NOUVEL ACTEUR CONTRE L'OBESITE ?</b> .....	97
3.1.1 Introduction.....	97
3.1.2 Relation calcium-dyslipidémie.....	97
3.1.3 Relation calcium-masse adipeuse.....	98
3.1.4 Les études épidémiologiques.....	98
3.1.4/a Etude épidémiologique de Davies.....	98
3.1.4/b Relation apport calcique et perte de poids.....	103
3.1.5 Les études expérimentales.....	104
3.1.5/a Rôle de la protéine agouti .....	104
3.1.5/b Rôle du calcium et de la vitamine D3 sur les cellules adipocytaires.....	107
3.1.5/b1 Expériences sur les cellules humaines .....	107
3.1.5/b2 Expériences sur les souris.....	108
3.1.5/c Conclusion sur les études expérimentales.....	111
3.1.6 Mécanisme biochimique du calcium sur les cellules adipeuses.....	111
3.1.7 Conclusion.....	113
<b>3.2 LES ACIDES LINOLEIQUES CONJUGUES (OU CLA)</b> .....	114
3.2.1 Introduction.....	114
3.2.2 CLA et composition corporelle.....	115
3.2.3 Les différents effets biologiques des CLA selon les isomères.....	122
3.2.4 Acide linoléique conjugué et insulino-résistance.....	123
3.2.5 Chronologie des événements aboutissant au syndrome lipoatrophique.....	126
3.2.6 Conclusion.....	127
<b>3.3 LE CHROME</b> .....	129
3.3.1 Introduction.....	129
3.3.2 Formes et sources du chrome.....	129
3.3.3 Rôle biologique du chrome.....	130
3.3.4 Chrome et métabolisme glucidique.....	131
3.3.4/a Chrome, cofacteur de l'insuline.....	131
3.3.4/b Les risques d'hypoglycémie.....	133
3.3.5 Chrome, obésité et composition corporelle.....	133
3.3.6 Chrome et syndrome métabolique.....	135
3.3.7 Chrome et vieillissement.....	136
3.3.8 Conclusion.....	138

<b>3.4 LE THE VERT</b> .....	140
3.4.1 Introduction.....	140
3.4.2 Thé vert et sensibilité à l'insuline.....	140
3.4.3 Thé vert et surcharge pondérale.....	143
3.4.4 Thé vert et syndrome métabolique.....	145
3.4.5 Conclusion.....	146
<b>QUATRIEME PARTIE : LE CONSEIL NUTRITIONNEL A L'OFFICINE</b> .....	147
<b>4.1 L'EQUILIBRE NUTRITIONNEL</b> .....	148
4.1.1 Généralités.....	148
4.1.1/a Les besoins nutritionnels minimaux.....	148
4.1.1/b Les besoins nutritionnels moyens.....	148
4.1.1/c Les apports nutritionnels conseillés (ou ANC).....	149
4.1.1/d L'indice de diversité alimentaire.....	149
4.1.1/e Les apports conseillés en énergie.....	149
4.1.2 Les besoins en glucides.....	151
4.1.2/a Classification biochimique.....	151
4.1.2/a1 Le glucose.....	152
4.1.2/a2 Le fructose.....	152
4.1.2/a3 Le galactose.....	152
4.1.2/b Métabolisme biochimique.....	154
4.1.2/c Classification nutritionnelle.....	154
4.1.2/d Le rôle et les besoins en glucides.....	156
4.1.2/e Les sources de glucides.....	157
4.1.2/e1 Le glucose alimentaire.....	157
4.1.2/e2 Le glycogène.....	157
4.1.2/e3 La néoglucogenèse.....	158
4.1.2/f Les fibres.....	158
4.1.2/f1 Les fibres solubles.....	158
4.1.2/f2 Les fibres insolubles.....	159
4.1.3 Les besoins en lipides.....	159
4.1.3/a Rôle et aspect biochimique.....	160
4.1.3/b Les différents types de lipides.....	161
4.1.3/b1 Les lipides simples.....	161
4.1.3/b2 Les lipides complexes.....	167
4.1.3/c Schéma de la bêtaoxydation.....	167
4.1.3/d Les différentes sources de lipides.....	167
4.1.4 Les protéines.....	168
4.1.4/a Aspect biochimique.....	168
4.1.4/a1 Les différents types de protéines.....	168
4.1.4/a2 Biochimie métabolique des protéines.....	169
4.1.4/b Le rôle et les besoins en protéines.....	170
4.1.4/c Rôle du tryptophane dans le mécanisme de la faim et de la satiété.....	171
4.1.4/d Les sources alimentaires.....	172
4.1.4/d1 Protéines de source animale.....	173
4.1.4/d2 Protéines de source végétale.....	173
4.1.5 Les micronutriments.....	174
4.1.5/a Rôle et choix alimentaire.....	174
4.1.5/a1 Les vitamines.....	174
4.1.5/a2 Les minéraux et oligoéléments.....	175
4.1.5/b Les besoins en vitamines et oligoéléments.....	175
4.1.5/b1 Les besoins en vitamines.....	175
4.1.5/b2 Les besoins en oligoéléments.....	175
4.1.5/c Les besoins spécifiques des seniors.....	175

<b>4.2 ENTRETIEN AVEC LA PATIENTE A L'OFFICINE.....</b>	<b>177</b>
4.2.1 Introduction.....	177
4.2.2 Elaboration du profil de la patiente.....	177
4.2.2/a Physiopathologie de la patiente : antécédents médicaux et traitement.....	177
4.2.2/b Troubles liés à la ménopause.....	178
4.2.2/c Surcharge pondérale.....	178
4.2.2/d Mode de vie.....	179
4.2.2/d1 Sédentarité.....	179
4.2.2/d2 Stress et sommeil.....	179
<b>4.3 CONSEILS ADAPTES EN FONCTION DU PROFIL.....</b>	<b>180</b>
4.3.1 Gestion de l'état physiopathologique de la patiente.....	180
4.3.1/a Antécédents médicaux et traitement.....	180
4.3.1/b Prise en charge des troubles de la ménopause.....	180
4.3.2 La surcharge pondérale.....	181
4.3.2/a Entretien avec la patiente afin de définir ses objectifs.....	181
4.3.2/a1 Elle souhaite perdre moins de 5 kilos.....	181
4.3.2/a2 Elle souhaite perdre entre 5 et 9 kilos.....	186
4.3.2/a3 Elle est en obésité morbide.....	188
4.3.2/b L'officine et le conseil nutritionnel.....	188
4.3.3 Mode de vie de la patiente.....	189
4.3.3/a Activité de la patiente.....	189
4.3.3/a1 Les personnes plutôt sédentaires.....	190
4.3.3/a2 Les personnes plutôt actives.....	191
4.3.3/b Stress et sommeil.....	193
4.3.4 Conclusion.....	194
 <b>CONCLUSION</b>	 <b>195</b>
 <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	 <b>197</b>
 <b>ANNEXES</b>	 <b>209</b>
 <b>SERMENT DES APOTHICAIRES</b>	 <b>220</b>

## **REMERCIEMENTS**

**Nous tenons particulièrement à remercier Madame Hininger-Favier Isabelle, maître de conférence en pharmacie, pour son aide précieuse, sa bonne humeur et son implication dans l'élaboration de notre thèse.**

**Mesdames Anne-Marie Roussel et Géraldine Coutelen d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.**

**Monsieur Bertrand Jouet pour sa disponibilité et ses nombreuses connaissances en nutrition.**

**Nos parents pour nous avoir soutenu tout au long de nos études et nous avoir donné l'opportunité d'exercer le métier de pharmacien.**

**Nos sœurs, qui ont toujours été présentes et à l'écoute dans les moments importants de nos vies étudiantes.**

**Tous nos amis, avec qui nous avons partagé des moments inoubliables tout au long de nos études.**

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Définition de l'obésité et du surpoids chez l'adulte selon l'IOTF
- Tableau II : Compléments nutritionnels améliorant la sensibilité à l'insuline
- Tableau III : Caractéristiques des sujets avant l'étude de Layman
- Tableau IV : Description des 5 études utilisées dans le rapport de Davies
- Tableau V : Composition des capsules en acide gras, en fonction de la teneur en CLA-FFA et CLA-triacylglycérol
- Tableau VI : Caractéristiques de la population étudiée
- Tableau VII : Variations des différents paramètres étudiés, en fonction du groupe expérimental, durant 12 mois
- Tableau VIII : Analyses sanguines des sujets des trois groupes au commencement, puis douze mois après l'étude Gaullier JM. *et al.*, 2004
- Tableau IX : Classification des différents glucides
- Tableau X : Index glycémique des aliments courants
- Tableau XI : Les différentes sources de lipides
- Tableau XII : Les besoins en vitamines
- Tableau XIII : Les besoins en oligoéléments
- Tableau XIV : Activités physiologiques en rapport avec certains sport

## **LISTE DES FIGURES**

- Figure 1 : Représentation de l'obésité gynoïde et androïde
- Figure 2 : Coupe transversale de la peau
- Figure 3 : Schéma d'un adipocyte
- Figure 4 : Formation de triglycérides à partir de glucose
- Figure 5 : Schéma récapitulatif de la glycolyse et ses régulations
- Figure 6 : Dysfonctionnement adipocytaire et constitution du syndrome métabolique
- Figure 7 : Les conséquences d'une insulino-résistance
- Figure 8: Voies de signalisation intracellulaire
- Figure 9 : Les différentes étapes de la diète protéinée
- Figure 10: Les voies métaboliques de la diète protéinée
- Figure 11 : Pourcentage de perte de masse grasse dans les quatre groupes d'étude de Layman
- Figure 12 : Perte de poids et modification de la composition corporelle chez les femmes adultes avant et après 16 semaines de régime et/ou d'exercice physique (étude de Layman)
- Figure 13 : Tracé des valeurs de l'IMC en fonction du rapport calcium / protéines (mg/g) des 348 patientes reprises dans les études YWS et TCD
- Figure 14 : Tracé des valeurs de changement de poids (kg/année) en fonction du rapport calcium / protéines (mg/g) des 216 patientes de l'étude Van
- Figure 15 : Effets d'un régime enrichi en calcium ( $1029 \pm 74$  mg/j soit la prise de deux yaourts) pendant 12 mois sur la masse grasse d'hommes obèses afroaméricain
- Figure 16 : Les effets à court terme (1h) de la protéine agouti sur la lipolyse induite par l'ACTH de cellules adipocytaires humaines
- Figure 17 : Les effets à long terme (24h) de la protéine agouti sur la lipolyse des cellules adipocytaires humaines
- Figure 18 : Effets de la vitamine D3 sur la lipolyse de cellules adipocytaires humaines

- Figure 19 : Effets du calcium et des produits laitiers sur la température corporelle chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti
- Figure 20 : Effets du calcium ou des produits laitiers sur l'activité de la synthèse des acides gras, sur l'ARN messager de l'acide gras synthetase et sur la lipolyse chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti
- Figure 21 : Effets du calcium et des produits laitiers sur le taux de glucose sanguin et le niveau d'insuline chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti
- Figure 22 : Actions de la vitamine D3 sur le métabolisme adipocytaire et influence du calcium
- Figure 23 : Représentation linéaire de l'acide linoléique et des CLA
- Figure 24 : Variations de la masse grasse corporelle chez les sujets prenant le placebo, des acides gras libres + CLA, ou triacylglycérol + CLA durant 12 mois
- Figure 25 : Efficacité des CLA sur le changement du poids corporel
- Figure 26 : Activation des récepteurs nucléaires PPAR par les CLA
- Figure 27 : Indice de sensibilité à l'insuline en fonction de différentes doses de CLA.
- Figure 28 : Métabolisme biochimique des glucides
- Figure 29 : Chaîne lipidique sanguine
- Figure 30 : Chaîne métabolique des oméga 3 et 6
- Figure 31 : Schéma de la bêta-oxydation
- Figure 32 : Les différents devenir des acides aminés
- Figure 33 : Catabolisme protéique
- Figure 34 : La pyramide alimentaire



## ABREVIATIONS

AA	Acide Arachidonique
AcetylCoA	Acetyl CoEnzyme A
ACTH	Hormone corticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
AET	Apports Energétiques Totaux
AFSSAPS	Agence Française Sanitaire et Sociale des Produits de Santé
AG	Acides Gras
AGNE	Acide Gras Non Esterifiés
AGPI	Acide Gras Polyinsaturés
ALA	Acide alpha linoléique
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANP	Peptide Natriurétique A
ARN	Acide Ribonucléique
ATP	Adenosine triphosphate
β carotène	Bêta carotène
BNP	Peptide Natriurétique B
c.a.c	Cuillère à café
CaCo3	Carbonate de Calcium
c.a.s	Cuillère à soupe
CLA	Acide Linoléique Conjugué
CRP	Proteine C Reactive
CrPic	Picolinate de Chrome
Cr 3	Chrome Trivalent
Cr 4	Chrome Hexavalent
DHA	Acide Docosahexaneique
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHEA-S	Sulfate de déhydroépiandrostérone
DID	Diabète Insulino Dépendant
DNID	Diabète Non Insulino Dépendant
EGCG	Epigallocatechinegallate
FAS	Fat Acid Synthase
FDA	Food Drug Administration
GH	Hormone de croissance
GMPc	Glytamyl Mono Phosphate cyclique
GPA	Acide Eicosapentaénoïque
GTF	Glucose Tolerance Factor
HDL	High Density lipoprotein
HMG CoA	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IDL	Intermediates Density lipoprotein
IG	Index Glycémique
IGF 1	Insulin like Growth Factor
IKKB	Inhibitor of nuclear factor Kappa B
IMAO	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle (en kg/m <sup>2</sup> )
IOTF	International Obesity Task Force
IRS	Insulin Receptor Factor
ISRS	Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine
JO	Journal Officiel
Kcal	Kilocalories

LA	Acide linoléique
LDL	Low Density lipoprotein
LHS	Lipase Hormonosensible
Lp(a)	Lipoprotéine ( a ).
LPL	Lipoprotéine Lipase
MAP	Mitogen – Activated Protein
MCR	Melanocortin receptor
MSH	Melanocyte Stimulating Hormon
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI	Plasminogen Activation Inhibitor
PDK 1	Phosphatidyl Inositol Dependant Kinase 1
PGE 2	Prostaglandine E2
PGF 2	Prostaglandine F2
PI 3	Phosphatidyl Inositol
PNNS	Plan National Nutrition Santé
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RTH	Rapport Taille Hanche
Ser	Serine
TG	Triglycérides
TGF-β	Facteur tumoral de croissance
Thr	Thréonine
TNF-α	Tumoral Necrosis Factor Alpha
TXA 2	Thromboxane A <sub>2</sub>
Ty	Tyrosine
UCPII	Uncoupling Protein 2
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
Zn	Zinc

## INTRODUCTION

La vie d'une femme est un long parcours entrecoupé de périodes de changements physiologiques et hormonaux. Elle rencontre tout d'abord l'adolescence, étape de sa vie pendant laquelle elle acquiert ses fonctions de future mère génitrice, puis la grossesse, où son corps s'adapte pour se préparer à l'accueil et à la croissance de son fœtus, et enfin la ménopause, dernier changement crucial, qui l'amène d'une façon plus ou moins brutale vers l'infécondité.

Lors de tous ces changements son poids corporel varie aussi et s'oppose à son désir de stabilité et d'équilibre physique.

Bien qu'autrefois la rondeur d'une femme était synonyme de forme et d'épanouissement, nous savons aujourd'hui que le surpoids est lié à des complications cardiovasculaires importantes et que mincir est devenu un exemple à suivre.

Cependant l'esthétisme et la mode se sont emparés de cette nouvelle conception et font oublier aux femmes la notion même de santé, quitte à mettre en péril celle-ci pour coller aux nouvelles mensurations des « canons » de beauté.

Ainsi l'image mince et svelte sans cesse mise en avant par les médias et la publicité pousse les femmes vers un incessant combat entre le contrôle de leur poids et les débordements physiologiques qu'elles rencontrent.

Dans cette thèse nous allons nous intéresser plus particulièrement aux femmes en surpoids à la périménopause : période entraînant de nombreux changements physiologiques à l'origine de divers symptômes. Ces patientes sont en quête de nombreux conseils pour maigrir et se tournent très souvent vers leurs pharmaciens d'officine. Ceux-ci s'inscrivent donc dans une optique d'écoute, d'explication et de conseil face à des femmes perturbées par leur physique.

Ce sujet reste vaste et existe depuis de nombreuses années, c'est pourquoi nous allons tenter d'apporter une réponse à la fois générale et ciblée pour guider la femme ménopausée vers un équilibre de vie le plus sain possible.

Le but de cette thèse est aussi de donner un regard critique sur les moyens mis en œuvre pour perdre du poids ainsi que sur les nouveaux produits mis sur le marché.

Dans une première partie nous allons traiter des aspects physiologiques concernant la ménopause, le surpoids et l'insulinorésistance.

Puis nous exposerons les différentes méthodes utilisées par les femmes depuis plusieurs années pour tenter de contrôler leur minceur.

Par la suite nous ferons le point sur l'efficacité de quatre compléments alimentaires à visée amincissante : le calcium, les CLA, le chrome et le thé vert, au travers de différentes études récentes.

Enfin, nous donnerons un schéma individualisé reprenant les conseils hygiéno-diététiques et les règles à appliquer chez les femmes en surpoids après avoir rappelé brièvement l'équilibre nutritionnel.

En conclusion nous espérons apporter aux femmes lors de cette thèse une idée simple et précise de la marche à suivre pour contrôler leur poids en vivant sainement, sans excès et surtout sans risque.

# PREMIERE PARTIE

## LA MENOPAUSE ET SES CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES



## **1.1 LA MENOPAUSE**

### **1.1.1 Introduction [46]**

La ménopause est l'étape qui marque la fin des menstruations et de l'ovulation chez la femme. En effet, elle survient lorsque les ovaires ont épuisé leurs réserves d'ovules pouvant être fécondés. Par conséquent la sécrétion d'hormones femelles (oestrogène et progestérone) décroît également, entraînant des changements tant physiques qu'émotionnels chez la femme.

La ménopause est un processus naturel qui survient généralement entre l'âge de 45 et 55 ans et qui se poursuit pendant quelques années. Dans certains cas la ménopause survient précocement dans la trentaine ou tardivement dans la soixantaine.

Chaque femme vit sa ménopause différemment : le commencement, la durée, la fréquence et la sévérité des symptômes varient d'une femme à l'autre.

La ménopause est précédée de la préménopause : période caractérisée par des menstruations irrégulières, plus faibles, plus douloureuses ou plus abondantes qu'à la normale et se termine lorsque les règles ont cessé complètement depuis un an et que les premiers symptômes se font sentir.

Ces symptômes apparaissent chez 75% des femmes et se retrouvent sous forme de bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, insomnie, irritabilité, anxiété, nervosité et dépression.

### 1.1.2 Le changement de la composition corporelle

Entre l'âge de 20 et 60 ans la constitution corporelle change [18].

En effet, la quantité de masse grasse de l'organisme augmente de 40 à 50 % lors de cette période, même chez des personnes ne subissant pas de variation de poids. Il existe donc une relation entre l'expansion de la masse grasse et la diminution de la masse musculaire (ou masse maigre : eau totale de l'organisme + masse musculaire) [47].

Ces changements débutent très tôt (autour de 25 ans) mais s'accroissent au moment de la transition ménopausique [46].

La diminution de la masse musculaire induit :

- une perte de force musculaire (appelée sarcopénie\* lors du vieillissement)
- une baisse du métabolisme de base (donc diminution des besoins énergétiques)
- une diminution de l'oxydation des lipides

\*La sarcopénie se caractérise par une diminution de la masse musculaire égale ou même deux fois supérieure à la variance mesurée chez des personnes jeunes en bonne santé [147]. Selon Thiebaud [135], un individu perd environ 14% de sa masse musculaire par décennie après 50 ans. Ainsi avec l'âge on assiste à une perte musculaire et à une augmentation concomitante de la masse grasseuse.

Trois facteurs majeurs peuvent expliquer la diminution de la synthèse protéique musculaire au cours du vieillissement :

- augmentation des lésions oxydatives de l'ADN mitochondrial avec l'âge (stress oxydatif)
- diminution de l'activité de l'axe somatotrope et gonadotrope
- diminution de l'activité physique

La ménopause s'accompagne donc d'une augmentation de masse grasse qui prédomine au niveau de la partie supérieure du corps avec une distribution abdominale de l'adiposité [2,30].

Or, nous savons que la répartition viscérale abdominale (androïde) du tissu adipeux est un facteur de risque cardiovasculaire qui associe :

- une intolérance aux glucides voire au diabète de type 2
- une hypercholestérolémie
- une hypertension artérielle

Il existe aussi en parallèle une diminution de la masse maigre et du métabolisme basal, ce qui conduit à une diminution globale des besoins énergétiques, et par conséquent implique une prise de poids régulière s'il n'y a pas de diminution parallèle de la prise alimentaire.

Ces modifications constitutionnelles, comme nous l'avons vu précédemment, s'intensifient à partir de la ménopause pour différentes raisons :

-la ménopause s'accompagne d'un arrêt de la production ovarienne d'oestradiol et de progestérone. Or ces hormones pourraient avoir un rôle dans la régulation du métabolisme musculaire.

-la ménopause s'accompagne aussi d'une diminution des concentrations plasmatiques d'androgènes par disparition de la synthèse d'androgènes ovariens, alors que la production surrénalienne d'androgènes n'est pas modifiée. Néanmoins, la quantité d'androgènes libres (donc active) diminue après la ménopause par augmentation de la protéine de transport SHBG.

D'autre part, en dehors de la ménopause, les modifications constitutionnelles peuvent aussi être expliquées par le vieillissement, au travers notamment de deux hormones : l'hormone de croissance (GH ou growth hormone) et l'insuline like growth factor (IGF-1). Celles-ci diminuent physiologiquement avec l'âge, selon un processus appelé « somatopause ».



Ainsi, pendant la puberté, les adolescents peuvent sécréter jusqu'à 1,5 mg de GH/j alors qu'une personne âgée en bonne santé n'en produira que 50 µg/j.

Cette diminution de sécrétion est expliquée par la destruction traumatique des cellules somatotropes antéhypophysaires tout au long de la vie.

Il y a donc diminution de la masse maigre et de la force musculaire, augmentation de la masse grasse et diminution de la capacité d'exercice.

En conclusion, il existe donc deux facteurs majeurs impliqués dans la perte de masse musculaire au cours du vieillissement :

- un facteur biologique : hormonal
- un facteur environnemental : l'inactivité physique [135]

Dans tous les cas cette perte de masse musculaire n'est pas inévitable grâce à :

- la pratique d'un exercice physique régulier (qu'elle soit antérieure ou postérieure à la ménopause)
- et la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS)

Ce sont deux moyens complémentaires pour limiter la perte de masse musculaire, la prise de poids et favoriser l'oxydation des lipides.

Attention donc à ne pas trop se focaliser uniquement sur la prise de masse grasse et prendre aussi en considération toute l'importance de la masse musculaire dans l'équilibre physiologique de notre organisme.

### **1.1.3 Pourquoi une prise de poids à la ménopause ? [68]**

Près de la moitié des femmes européennes constatent une prise de poids d'environ cinq kilos dans la période ménopausique.

Cependant cette constatation dépend de la variabilité individuelle de chacune.

Deux facteurs semblent jouer un rôle : la préexistence d'un surpoids avant la ménopause et la diminution de l'activité physique à partir de cette période.

D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, la distribution de ce surpoids se situe plus particulièrement au niveau tronculaire et intra abdominale, distribution que l'on appelle « androïde ». Ceci peut engendrer une insulino-résistance par modification métabolique qui s'aggrave avec l'âge [46].

#### **1.1.3/a Une modification du comportement alimentaire**

Au cours de la ménopause les modifications du comportement alimentaire sont fréquentes.

Les femmes sont plus nerveuses, avec des variations de l'humeur, la survenue de compulsions qui les poussent à une augmentation quantitative des apports alimentaires.

Une augmentation d'ordre qualitative se retrouve aussi, avec une alimentation plus riche en graisse et en sucre.

Cependant le déterminisme nutritionnel est loin d'être constant et d'autres mécanismes ont été avancés pour tenter d'expliquer cette évolution du poids [71].

Cette évolution pondérale est source d'une plainte d'ordre esthétique et induit une obsession diététique chez bon nombre de femmes. La composition des repas, le choix des aliments se trouvent modifiés avec pour conséquence un sentiment d'insatisfaction, de culpabilité et un renforcement des troubles de l'humeur gênant la mise en place et le suivi de mesures diététiques à long terme. Ces aspects ne peuvent être négligés par le professionnel de santé, assurant le suivi de ces patientes, d'autant que la prescription hormonale est souvent mal acceptée car rendue responsable de la prise de poids.

### **1.1.3/b Une réduction des dépenses énergétiques**

A l'âge de la ménopause les femmes deviennent de plus en plus sédentaires, ce qui s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire active, induisant une diminution de la dépense énergétique.

Or, le métabolisme de base qui constitue le poste de dépense énergétique le plus élevé, est lié à la masse maigre dont la composante musculaire est essentielle.

Une déficience de l'utilisation des acides gras libres et des capacités de stockage du glucose au niveau des muscles s'associent à un dépôt accru de ces acides gras libres non utilisés sous forme de graisse viscérale intra abdominale.

Certains facteurs comme l'âge, l'activité physique, la génétique et certaines hormones peuvent réguler l'aptitude des muscles à consommer acides gras libres et glucose.

### **1.1.3/c Un risque de décompensation métabolique**

Avant la ménopause la plupart des femmes n'ont aucun problème métabolique apparent. Cependant, des perturbations d'ordre lipidique ou glucidique apparaissent au cours de la ménopause sur des terrains prédisposés.

On retrouve des troubles biocliniques :

- un hyperinsulinisme et un déficit en chrome
- une diminution du cholestérol HDL
- une augmentation des triglycérides

Toutes ces altérations sont reliées à un risque coronarien.

C'est pourquoi il faut redoubler de vigilance à cette période de la vie et plus particulièrement chez celles ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), de diabète ou de dyslipidémie athérogène.

Il est très important d'assurer auprès de toutes les femmes une surveillance pondérale, des mesures diététiques et la pratique régulière d'un sport adapté aux besoins de chacune.

La perte de poids est difficile à obtenir, cependant elle se fait prioritairement aux dépens du tissu adipeux intra abdominal, plus sensible à la lipolyse que les autres sites.

Un amaigrissement de quelques kilos suffit à améliorer considérablement la sensibilité à l'insuline et les facteurs de risque vasculaire.

L'efficacité en terme de prévention est donc plus encourageante que la modification esthétique, moins apparente [29].

### **1.1.3/d Un risque carcinologique bien présent**

L'incidence des cancers génitaux féminins et l'obésité sont liées.

En effet l'obésité ou le morphotype androïde pourraient augmenter l'incidence de certains cancers gynécologiques.

Le risque accru des cancers du sein et de l'endomètre chez des patientes en surpoids s'élèvent encore plus lorsqu'il existe une répartition androïde de la graisse [50,51,56].

### **1.1.4 L'hormonothérapie à la ménopause : fait-elle prendre du poids ?**

♦ A court terme, il a été observé une prise de poids au début de l'hormonothérapie chez certaines femmes, expliquée par une modification de la composition corporelle et une rétention hydrosodée [45,55].

Ceci pouvant être dû à un surdosage ou une sensibilité excessive aux oestrogènes.

La rétention hydrosodée proviendrait d'une augmentation du débit sanguin périphérique et de la perméabilité capillaire (effet vasodilatateur) : asthénie, pesanteur pelvienne, jambes lourdes, mastodynie, lever difficile avec parfois syndrome du canal carpien traduisent habituellement cette rétention.

Un effet augmentant la stase veineuse est aussi retrouvé.

Cette prise de poids, peu importante mais pouvant atteindre quelques kilos (de 2 à 10 kilos chez certaines patientes), est mal tolérée par des femmes déjà en surpoids ou à l'affût d'une prise de poids induite par la prescription hormonale.

D'autre part, il est important de noter que l'obésité est une contre-indication à la prescription d'un THS chez ces femmes en fort surpoids : l'imprégnation oestrogénique persiste en raison d'une aromatisation non négligeable par les adipocytes. Les risques de cancer hormonodépendant, de thrombose veineuse et d'accident cardiovasculaire sont plus élevés [29].

♦ A moyen et à long terme, le THS ne favorise pas la prise pondérale.

Bien au contraire il a tendance à réduire la répartition abdominale et viscérale de la masse grasse naturellement observé avec l'âge.

Il faut noter toutefois que chaque individu réagit différemment, et que certaines patientes sujettes à la prise de poids pourraient réellement prendre des kilos sur le long terme sans arriver à les reperdre [45,55].

En conclusion, le THS ne favoriserait pas la prise de poids sur le long terme. En revanche l'inconfort qui résulte à l'introduction du traitement peut être à l'origine d'un rejet ou d'une future réticence au THS, accusé d'altérer de fait la qualité de vie.

Enfin, pour éviter des conclusions trop hâtives de la part des patientes, des mesures diététiques préventives, le recours à de faibles doses initiales, la prescription de veinotoniques et l'explication de ce phénomène permet bien souvent le maintien du traitement et une meilleure observance.

### 1.1.5 La DHEA

La déhydroépiandrostérone (DHEA), est une hormone stéroïde dont les concentrations plasmatiques sont élevées. Elle est synthétisée dans le cortex surrénalien, dans les testicules et les ovaires et représente le principal précurseur des androgènes fabriqués dans le cortex surrénalien. Le métabolisme de la DHEA en stéroïdes sexuels potentiellement actifs peut survenir dans de nombreuses cellules contenant des récepteurs des androgènes ou des oestrogènes : tissu adipeux, os, muscle, sein, prostate, peau....et surtout du foie où ce type de récepteurs est en nombre important [172].

Les concentrations moyennes chez la femme sont inférieures à celle des hommes, elles diminuent avec l'âge (pic maximum entre 20 et 35 ans puis diminution du taux) et il existe de grandes variations interindividuelles même chez des sujets en bonne santé [141].

La plus grande partie de la DHEA est transformée en sulfate de DHEA (ou DHEA-S) inactive, mais capable de perdre son sulfate pour retourner à la forme active de DHEA.

Même si les mécanismes d'action de la DHEA ne sont pas totalement élucidés, cette hormone reste un complément qui intéresse de nombreux médecins et qui est sans cesse la proie de nouvelles études. En effet, d'après certains travaux, la DHEA exerce des effets bénéfiques chez l'homme avec deux nouveaux domaines prometteurs: le renforcement du système immunitaire et l'effet cardioprotecteur [173].

Dans tous les cas, l'instauration de cette hormone en supplément doit s'effectuer avec un suivi biologique précis dont un dosage sanguin (mais surtout salivaire\*) de l'hormone pour éviter au patient le surdosage et les possibles effets secondaires qui en découlent : effets androgéniques et promoteur de la croissance des cancers hormonodépendants.

\*dosage salivaire : comme la salive agit en tant qu'ultrafiltrat du sang, elle constitue un excellent milieu diagnostique pour mesurer la fraction biologiquement active des hormones stéroïdes dans la circulation sanguine.

### **1.1.6 L'exercice musculaire, un complément clef dans la ménopause [48]**

Le risque de maladie coronarienne est de deux à quatre fois moindre chez les femmes avant la ménopause que les hommes du même âge. Mais son incidence augmente de façon exponentielle chez les femmes après la ménopause, rattrapant le risque des hommes vers l'âge de 60-70 ans [46].

Le maintien et l'amplification d'un certain niveau d'activité physique semble avoir un rôle important sur la prévention des effets pathogènes dus à la ménopause.

Le sport permet de stabiliser l'amaigrissement, d'améliorer la perte de masse grasse et de conserver la masse maigre.

Il permet aussi de réduire le risque cardiovasculaire [63,133] :

- il réduit le stockage des réserves adipeuses
- il améliore le profil lipidique
- il induit un état de « forme métabolique » qui inverse le risque du syndrome d'insulinorésistance
- il réduit le taux de fibrinogène (impliqué aussi dans l'insulinorésistance)
- il améliore les pics tensionnels systoliques avec une moindre variabilité tensionnelle
- il optimise la fonction vagale cardiorégulatrice

D'autre part le sport apporterait un certain effet protecteur sur les cancers génitaux féminins, hypothèse retrouvée dans la plupart des études récentes.

Enfin, l'activité sportive régulière modifie profondément le mode de vie, avec des impacts sur les habitudes nutritionnelles et les interactions psychoneuroendocrinologiques.

L'association sport et THS pourrait bien avoir deux actions complémentaires sans être pour autant synergiques : le traitement oestrogénique de la ménopause améliore la puissance aérobie, la durée d'exercice et diminue la réponse lactatémique ainsi que l'accélération du rythme cardiaque à l'exercice.

Il est donc évident que les effets des oestrogènes seraient donc complémentaires de ceux de l'entraînement sportif, avec un effet synergique sur la masse osseuse, la composition corporelle ou la force musculaire [70].

La prescription d'un exercice physique doit être encouragée ou conseillée pour les femmes ménopausées, tout en adaptant bien entendu le sport à leur condition physique [48].

La marche rapide est la proposition de choix dans ce cas, avec en alternative la gymnastique à condition de l'adapter à la patiente [95]. Cependant, il faut éviter la monotonie : une séance de marche peut être remplacée par du vélo ou de la natation.

Bouger régulièrement en se faisant plaisir pour maintenir sa masse musculaire, stimuler sa densité osseuse et lutter contre l'augmentation de la masse grasse, telle doit être la philosophie de l'activité physique chez la femme ménopausée [170].

Toute prescription d'exercice doit tenir compte de la fragilité osseuse accrue des personnes âgées.

Un entraînement physique permettra de maintenir une certaine force et une endurance au niveau des membres inférieurs, d'améliorer la coordination motrice, de retarder l'apparition d'un état de morbidité et de prévenir les chutes.



### **1.1.7 Les hormones et l'activité physique chez la personne âgée [135]**

Il existe de nombreuses interactions entre les systèmes hormonaux et l'exercice physique.

Le vieillissement provoque des modifications au niveau des systèmes endocriniens et du métabolisme et ces changements sont eux-mêmes influencés par l'activité physique.

L'exercice influence les sécrétions hormonales.

En réponse à l'effort le taux sanguin de la plupart des hormones augmente.

Ces modifications agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et sur l'équilibre ionique en général.

La glycémie varie en fonction de l'entrée du glucose dans les tissus périphériques, de sa libération dans le foie et de son absorption par l'intestin.

L'effort stimule la production de glucagon et la libération des hormones corticosurréaliennes, ce qui accélère le métabolisme du glucose.

Après un effort de courte durée comme un sprint, la glycémie peut s'élever de 40 à 50% mais elle retrouve des valeurs habituelles lors d'un exercice prolongé. Dans ce cas les muscles commencent par utiliser leurs propres réserves de glycogène avant de brûler le glucose produit par le foie. Au bout d'une vingtaine de minutes les muscles commencent à consommer les acides gras libérés à partir des réserves lipidiques. Les acides gras constituent une source importante d'énergie pendant l'exercice d'endurance.

Si l'effort dure plusieurs heures le seul glucose encore disponible provient de la néoglucogénèse et des glucides ingérés au cours de l'exercice.

Les cathécolamines, le cortisol, la GH et partiellement l'hormone thyroïdienne accélèrent la lipolyse et la production d'acides gras.

Des études effectuées en Grande-Bretagne, Finlande, et aux États-unis montrent que des baisses de mortalité significatives sont observées chez les personnes actives toute leur vie, les résultats étant moins évidents chez des sujets ayant entamé plus tard la pratique d'une activité physique.

Cependant on observe que l'exercice est salubre quel que soit l'âge auquel on le pratique pour autant que la forme physique soit maintenue.

De nombreux auteurs ont vérifié l'influence favorable de l'exercice sur les facteurs de risque cardiovasculaire comme le poids, le taux de cholestérol, la tension artérielle et la tolérance au glucose.

## 1.2 LA SURCHARGE PONDERALE

### 1.2.1 Généralités [53,54]

L'âge, tout comme la consommation de tabac et d'alcool ou un état de stress prolongé, peut engendrer des phénomènes de surcharge pondérale.

#### 1.2.1/a L'indice de masse corporelle (IMC) [144]

La classification de l'obésité repose sur un indice de corpulence : l'indice de masse corporelle (IMC).

On considère que l'élévation de l'IMC reflète l'augmentation de la masse grasse.

Cet indice correspond au poids (en kg) sur la taille (en m) au carré :  $IMC = P/T^2$

Exemple: un homme de 1,70m et de 105 kg a un indice de masse corporelle égal à 36.

Une classification faite par l'International Obesity Task Force (IOTF) permet de distinguer la surcharge pondérale de l'obésité :

**Tableau I : Définition de l'obésité et du surpoids chez l'adulte selon l'IOTF**

Classification	IMC en kg/m <sup>2</sup>	Risque de comorbidité
minceur	15 à 18,5	
normal	18,5 à 24,9	moyen
surpoids	25,0 à 29,9	modérément augmenté
obésité	> = 30	nettement augmenté
obésité classe I	30,0 à 34,9	important
obésité classe II	35,0 à 39,9	sévère
obésité classe III	> = 40	massif

Remarque : ces valeurs de l'IMC sont identiques pour les deux sexes et ne tiennent pas compte de l'âge.

L'IMC, très utilisé en pratique clinique pour sa reproductibilité et sa simplicité, possède cependant ses limites :

-il ne permet pas de distinguer le poids lié à la masse grasse de celui lié à la masse musculaire (comme chez les sportifs)

-il est sous-estimé chez les personnes de grande taille pour qui les seuils de classification ne sont pas adaptés

-il peut être faussé par la présence d'œdème ou d'ascite

-il ne tient pas compte des facteurs de risques associés comme une prédisposition génétique ou une pathologie sous-jacente : même si le patient se situe en dessous du seuil toléré il se peut que son IMC reste trop élevé par rapport à son état de santé

### **1.2.1/b Les différentes sortes d'obésité**

Selon la répartition du tissu adipeux dans l'organisme on peut distinguer quatre types d'obésité [14]:

-type 1 : obésité mixte

-type 2 : obésité gynoïde

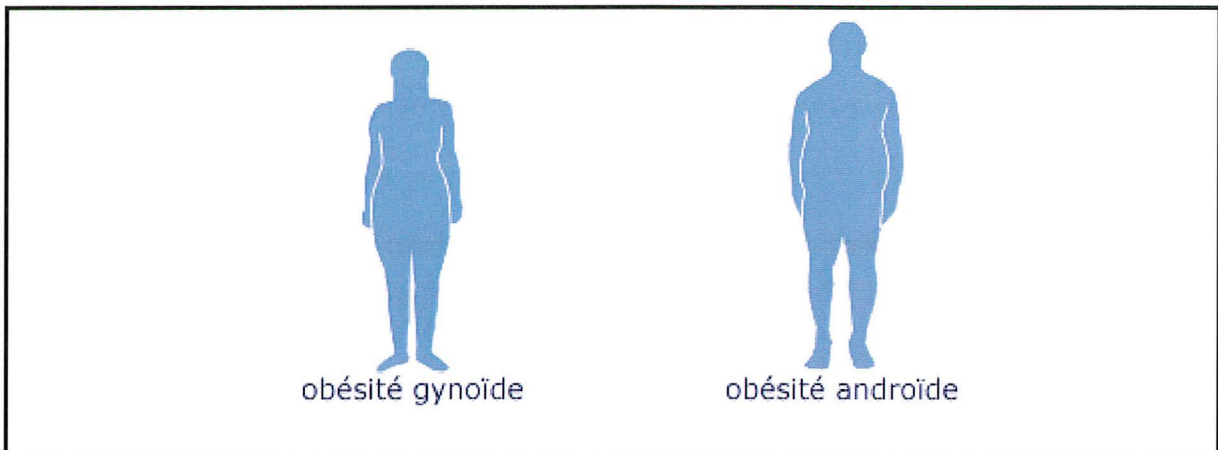
-type 3 : obésité viscérale (surtout intra abdominale)

-type 4 : obésité androïde

Les facteurs favorisant la localisation viscérale du tissu adipeux sont : l'âge, le nombre de grossesses, le sexe masculin, la sédentarité, les antécédents familiaux de maladies métaboliques ou cardiovasculaires, le tabac, l'alcool et la richesse en lipides de l'alimentation.

Cette surcharge pondérale est le plus souvent décrite sous deux formes : l'obésité gynoïde et l'obésité androïde.

**Figure 1 : Représentation de l'obésité gynoïde et androïde**



### **1.2.1/b1 L'obésité gynoïde dite « en poire »**

La masse adipeuse est essentiellement répartie au niveau des hanches, des fesses et des cuisses.

Cette réserve énergétique lipidique est particulièrement difficile à mobiliser.

Cette obésité caractérise la femme mais peut également concerner les hommes, elle est inesthétique mais n'entraîne pas de complications métaboliques et vasculaires au contraire de l'obésité androïde [14].

### **1.2.1/b2 L'obésité androïde dite « en pomme »**

La masse adipeuse est essentiellement abdominale et tronculaire, elle caractérise l'obésité masculine.

Dans ce type d'obésité les risques cardiovasculaires et métaboliques sont très importants, notamment un risque d'intolérance au glucose, de troubles du bilan lipidique, de l'hypertension artérielle et des risques d'affections coronariennes.

### 1.2.1/c Le rapport abdominopelvien [144]

Le rapport abdominopelvien permet de distinguer l'obésité gynoïde de l'obésité androïde. Ce rapport s'obtient aisément grâce à deux mesures effectuées à l'aide d'un mètre de couturière.

On mesure le tour de taille et le tour de hanches pour obtenir le rapport taille sur hanche (RTH) :

$$\text{RTH} = \text{tour de taille (en cm)} / \text{tour de hanche (en cm)}$$

Les valeurs normales sont comprises entre : 0,64 et 0,84 pour la femme

0,85 et 1 pour l'homme

On considère qu'un RTH supérieur à 0,9 pour les femmes et 1,0 pour les hommes signe une répartition androïde des graisses.

La proportion de graisse intra abdominale augmente de façon importante avec l'âge et ce phénomène est accéléré chez la femme après la ménopause.

Cependant d'autres facteurs extérieurs peuvent causer cette modification : conditions sociales déprimantes, stress répété, habitude tabagique, prise régulière d'alcool.

De plus cette surcharge serait accentuée par la diminution de l'exercice physique.

Pour établir une classification correcte du surpoids il faudrait pouvoir évaluer la masse grasse et comparer la valeur obtenue à une valeur de référence.

### 1.2.2 Le tissu adipeux

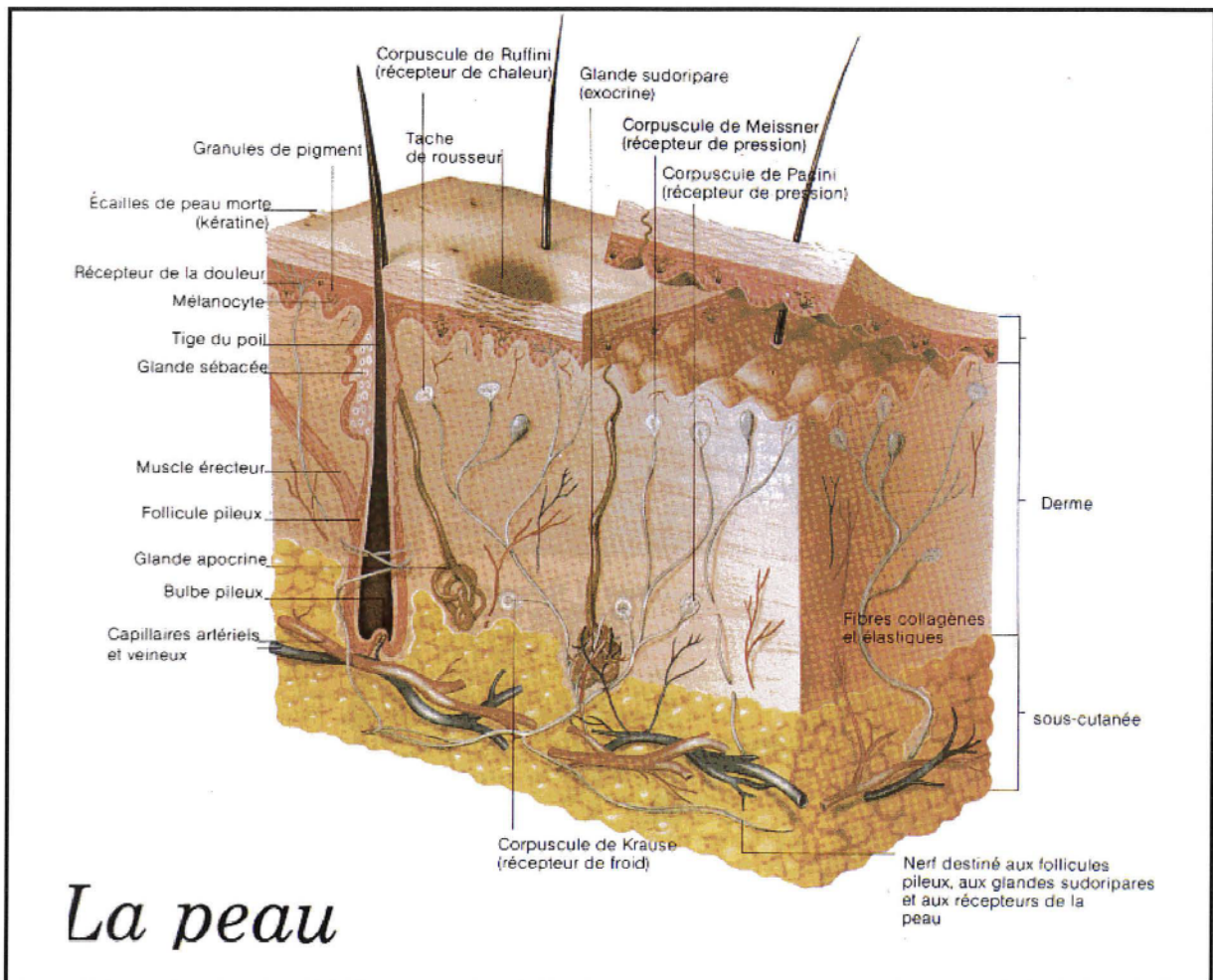
Le tissu adipeux est constitué entre autres par des cellules adipeuses (ou adipocytes) qui ont pour rôle le stockage de graisse afin de constituer des réserves en cas de jeûne.

Ces graisses proviennent de lipides issus de notre alimentation et stockés sous forme de triglycérides.

Nous savons que la femme a une tendance plus forte que l'homme à stocker les graisses, tendance physiologique nécessaire pour assurer son rôle de génitrice lors de la grossesse.

### 1.2.2/a Physiologie du tissu adipeux [44]

Figure 2 : Coupe transversale de la peau



la peau est constituée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme :

-l'**épiderme** est un épithélium comprenant les kératinocytes et les mélanocytes ainsi que les cellules de Langherans. Il n'est pas vascularisé.

-le **derme** est un tissu conjonctif formé de fibroblastes, de collagène et de fibres élastiques. Il contient les vaisseaux sanguins et les nerfs de la peau.

-l'**hypoderme** est une variété de tissu conjonctif comme par exemple le tissu adipeux. Il est formé d'adipocytes réunis en lobules et séparés par des cloisonnements conjonctifs. Il est sillonné par le réseau vasculaire, permettant les échanges métaboliques, lymphatique et nerveux à destination du derme.

Il existe deux types de tissu adipeux :

- Le tissu adipeux blanc :

Il est réparti en différents dépôts sous-cutanés et viscéraux (plus innervés), périphériques et centraux.

Sa répartition varie en fonction de l'âge et du sexe.

- Le tissu adipeux brun :

Il est présent chez le nouveau-né et semble disparaître ensuite sauf dans certaines situations pathologiques comme le phéochromocytome par exemple.

On retrouve trois périodes au cours de la vie propices à la formation des adipocytes :

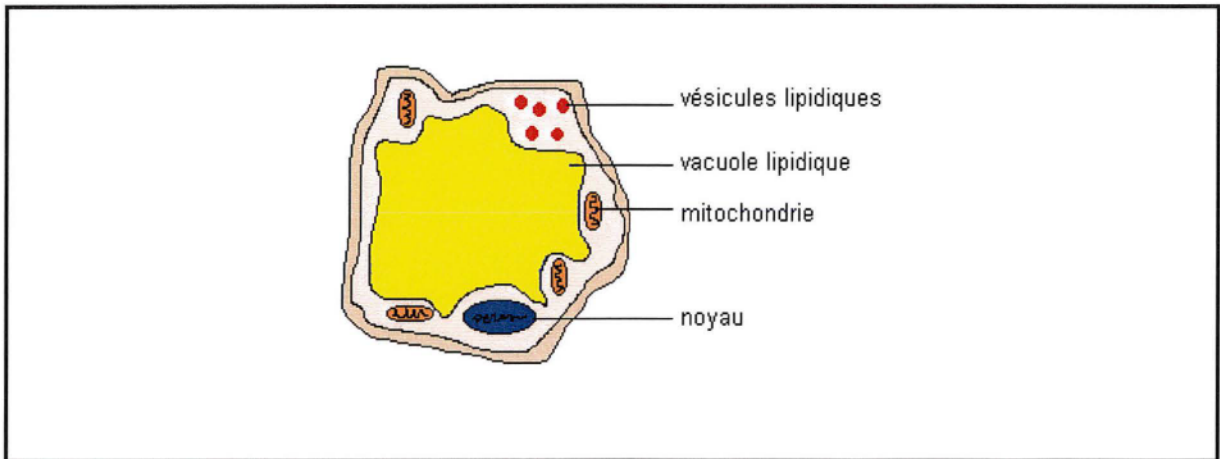
- 1-la première année post-natale

- 2-le début de l'adolescence

- 3-les trois derniers mois de la grossesse



**Figure 3 : Schéma d'un adipocyte**



L'**adipocyte** joue un rôle indispensable dans le métabolisme des lipides en assurant leur synthèse (lipogénèse), leur stockage et leur libération (lipolyse) en fonction des besoins.

Il est constitué :

- d'une vacuole lipidique : fusion de vésicules lipidiques constituées de triglycérides, acides gras et cholestérol.
- d'un noyau
- et de mitochondries

Il contient aussi de nombreux récepteurs :  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  adrénergiques.

### **1.2.2/b Le fonctionnement du tissu adipeux**

Le tissu adipeux possède un rôle dans l'homéostasie glucidique et lipidique.

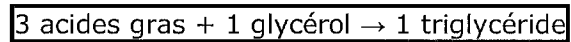
Il est impliqué en particulier dans la lipolyse et la lipogénèse.

#### **1.2.2/b1 La lipogénèse [144]**

Elle correspond au stockage d'énergie sous forme de triglycérides dans l'adipocyte.

Ce stockage a lieu lorsque le bilan énergétique est positif, c'est à dire lorsque les apports dépassent les dépenses énergétiques en période post-prandiale.

Les triglycérides ne sont pas capables de franchir la membrane de l'adipocyte, seuls les acides gras libres franchiront cette membrane et subiront une estérification dans l'adipocyte :



Il existe deux sources impliquées dans la lipogenèse: lipidique et glucidique.

### →La source lipidique

Les acides gras utilisés dans la synthèse des triglycérides sont issus soit :

- des chylomicrons: digestion intestinale des lipides alimentaires
- des VLDL (Very Low Density Lipoprotein): synthétisés par le foie

La lipogenèse s'effectue en plusieurs étapes :

1- Hydrolyse des triglycérides en glycérol et AG par l'intermédiaire de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme synthétisée par l'adipocyte et transportée à travers la paroi endothéliale jusqu'à la lumière du capillaire.

2- L'acide gras à longue chaîne rentre dans la cellule adipeuse par l'intermédiaire de la carnitine qui en assure le transport.

3- Activation des acides gras sous forme d'acyl-CoA grâce à une acyl-CoA synthétase.

4- Le glucose peut traverser la paroi des adipocytes par les récepteurs Glut 4 et donner du glycérol.

5-estérification des acides gras avec le glycérol en triglycérides et incorporation dans la vacuole lipidique.

Cette voie de synthèse à partir des lipides représente le principal apport en acides gras exogènes du tissu adipeux.

## →Rôle des glucides dans la lipogénèse

Des études récentes de 1998 ont montré l'implication du tissu adipeux dans la lipogénèse à partir du glucose sensible à l'insuline, qui rentre dans la cellule grâce à des récepteurs Glut 4.

Différentes étapes ont lieu :

1- Il existe des récepteurs spécifiques au glucose nommés GLUT4 se trouvant dans de petites vésicules microsomiales proches de la membrane de l'adipocyte.

2- Dans ces vésicules le glucose est phosphorylé grâce à une hexokinase en glucose-6-phosphate, métabolite qui entre dans la glycolyse.

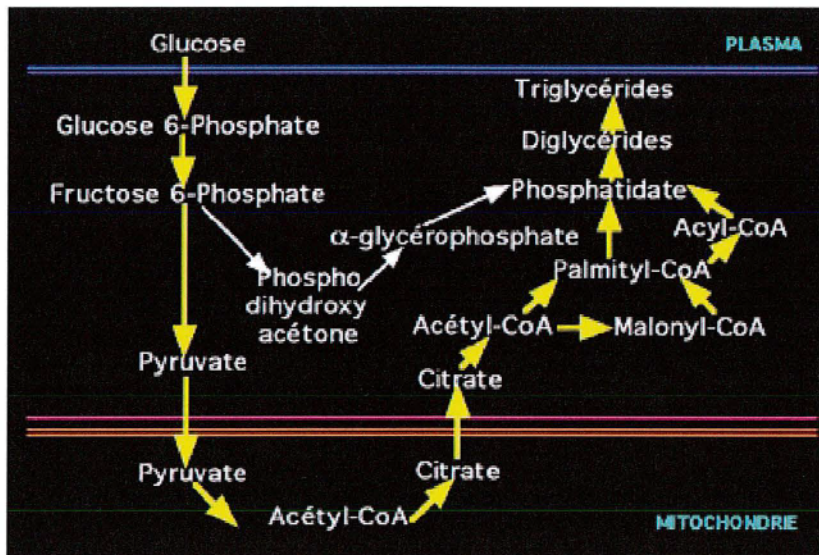
3- Le glucose-6-phosphate va donner le pyruvate, produit par la glycolyse, qui est transformé en acétyl-CoA dans la mitochondrie par la pyruvate déshydrogénase.

4- Sachant que la membrane mitochondriale est imperméable à l'acétyl-CoA, celui-ci forme avec l'oxaloacétate du citrate capable de sortir de la membrane mitochondriale.

5- L'ATP citrate régénère l'acétyl-CoA qui va ensuite être carboxylé en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase puis polymérisé pour former l'acyl-CoA grâce à la synthétase des acides gras.

6- Il y a ainsi formation d'acides gras à partir de glucose, et en présence d'insuline les vésicules microsomiales fusionnent avec la membrane adipocytaire et relarguent les acides gras à l'intérieur.

**Figure 4 : Formation de triglycérides à partir de glucose**



### 1.2.2/b2 La lipolyse

La lipolyse est un mécanisme qui se produit lors d'un jeûne prolongé, au-delà de 24 heures, ou d'un exercice physique de longue durée.

Il permet de produire de l'énergie à partir de l'hydrolyse des triglycérides de l'adipocyte.

Les triglycérides sont hydrolysés grâce à une enzyme, la lipase hormonosensible (LHS), en 2-monoacylglycérol qui sera ensuite hydrolysé en acide gras et glycérol par la monoacylglycérol lipase.

Le glycérol sera utilisé dans la néoglucogenèse hépatique.

Les acides gras se lient à l'albumine et sont transportés ainsi jusqu'au foie ou aux muscles où ils serviront de substrats énergétiques.

L'activation de la LHS dépend de la présence d'AMPc et de la concentration d'insuline.

### 1.2.2/b3 Les mécanismes régulateurs [144]

#### -la lipogenèse :

.les activateurs : l'insuline

.les inhibiteurs : les catécholamines

### **-la lipolyse :**

.les activateurs : les cathécolamines se fixant sur les récepteurs  $\beta$  [85], le glucagon, les hormones thyroïdiennes, la parathormone, l'hormone corticotrope (ACTH ou Adrenocorticotrophin Hormone), et les bases xanthiques comme la caféine ou la théophylline.

.les inhibiteurs : les cathécolamines se fixant sur les récepteurs  $\alpha$ , l'insuline, les prostaglandines E2, l'adénosine, le peptide YY et le neuropeptide Y.

Chez l'homme les cathécolamines (adrénaline et noradrénaline) et l'insuline sont les principaux régulateurs de la cascade lipolytique.

Les cathécolamines agissent par deux types de récepteurs :

-les récepteurs stimulant la lipolyse :  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et  $\beta$ 3 adrénergiques

-les récepteurs inhibant la lipolyse :  $\alpha$ 2 adrénergique et les récepteurs à l'insuline

L'effet lipolytique des cathécolamines résulte donc de la balance fonctionnelle entre récepteurs activateurs et inhibiteurs.

L'effet antilipolytique de l'insuline est dû à une cascade de réaction qui implique divers acteurs et qui débouche sur l'hydrolyse de l'AMPC en 5'-AMP.

Or, l'hormone impliquée dans la lipolyse, la lipase hormonosensible (LHS), est sous le contrôle intracellulaire des taux d'AMPC et de sa phosphorylation par la protéine kinase A . Cette LHS, une fois active, est transloquée du compartiment cytosolique vers la vacuole lipidique, où elle permet l'hydrolyse des triglycérides en acides gras qui seront acheminés en dehors des adipocytes. Ces acides gras non estérifiés (AGNE) seront ensuite oxydés par les muscles ou réestérifiés dans les adipocytes.

Ainsi, pour perdre efficacement l'excès de tissu adipeux, il est nécessaire d'avoir une bonne adéquation entre la libération d'acides gras par l'adipocyte et l'oxydation de ces acides gras au niveau du muscle.

Une altération de l'expression de la LHS associée à une baisse de la capacité lipolytique des adipocytes pourrait constituer une perturbation précoce du métabolisme chez les sujets ayant une tendance familiale à l'obésité.

D'autre part, on observe une limitation de l'oxydation des graisses chez l'obèse due à la stimulation physiologique des récepteurs  $\alpha_2$  des adipocytes sous-cutanés.

A l'opposé, chez des personnes minces ou sportives, les adipocytes sont de petite taille et les récepteurs  $\beta_2$  actifs. En cas d'activité physique les effets  $\alpha_2$  restent faibles et n'entravent que très peu la lipolyse.

Actuellement de nouvelles études [121] ont montré que la lipolyse est également stimuable selon une voie impliquant les récepteurs guanylyl-cyclase des peptides natriurétiques (ANP et BNP), liée à l'augmentation des taux de GMP cyclique et indépendante de l'AMP cyclique.

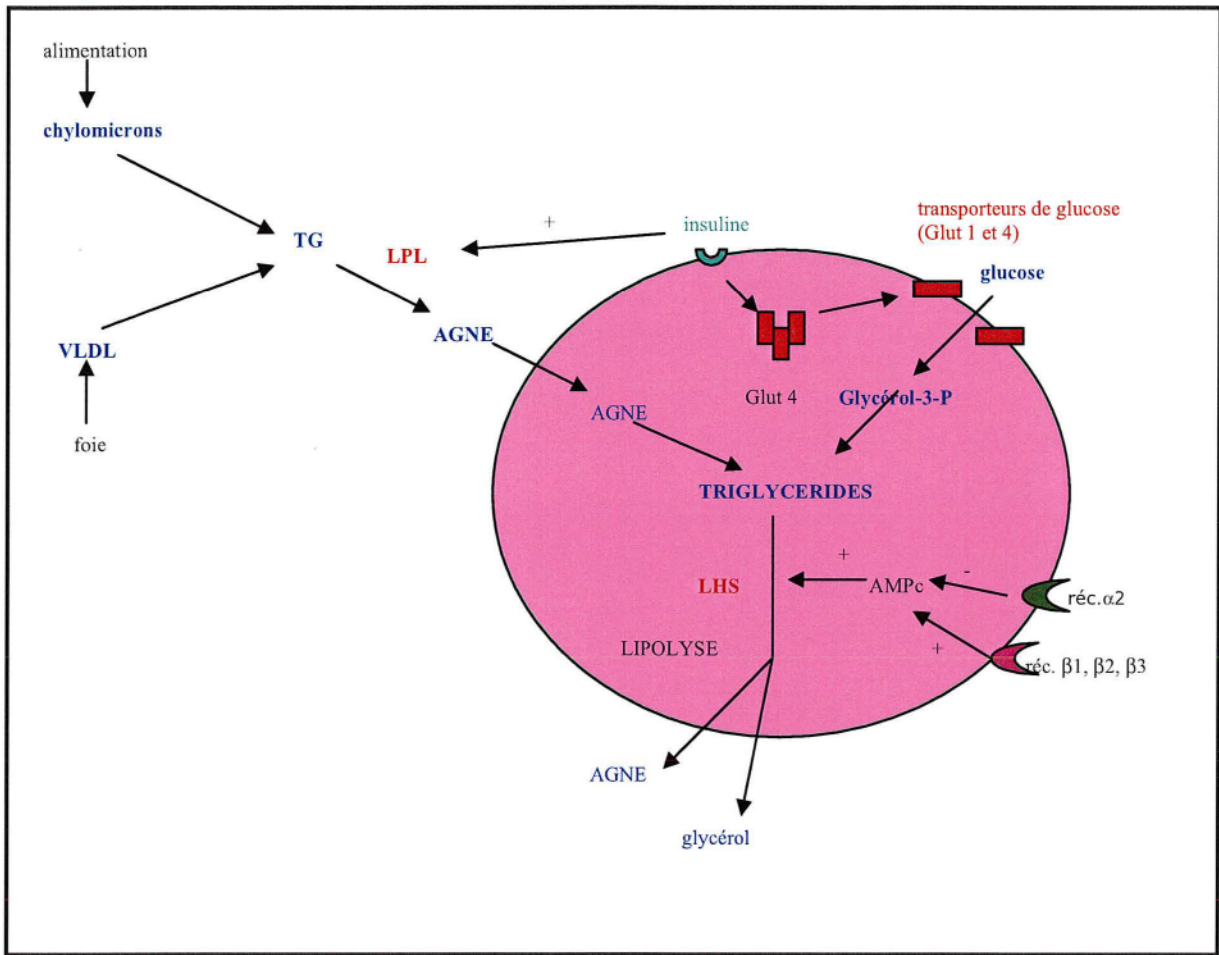
Stimulés, les récepteurs aux peptides natriurétiques activent la lipolyse avec la même ampleur que les catécholamines.

Ainsi, selon les auteurs de ces travaux, les peptides natriurétiques contribueraient à la mobilisation des lipides induites par un exercice physique d'endurance [76,77].

Enfin, de nouvelles découvertes sur le fonctionnement de la lipolyse par des facteurs endocrine, paracrine et par des protéines ont mené à une réestimation de la complexité des diverses voies de transduction de signal.

Cependant ces nouvelles étapes impliquées dans la dysrégulation de la lipolyse observée dans l'obésité ne sont pas encore toutes identifiées [78].

**Figure 5 : Schéma récapitulatif de la lipolyse et ses régulations**



### 1.2.2/c La fonction excrétrice du tissu adipeux

Au-delà de sa fonction passive de réserve, l'adipocyte apparaît de plus en plus comme une cellule endocrine complexe, capable de réagir à différentes stimulations et de sécréter des hormones spécifiques. Ces adipocytokines, ou adipokines, jouent un rôle clef dans le stockage, la mobilisation et la combustion périphériques des substrats énergétiques [16].

Voici les adipokines sécrétées par l'adipocyte [34] :

#### **-La leptine**

Sécrétée dans la circulation sanguine, elle franchit la barrière hématoencéphalique et est reconnue par des récepteurs membranaires au niveau de l'hypothalamus.

C'est un facteur de satiété : elle informe le cerveau de l'état des réserves lipidiques, exerce un rétrocontrôle sur la prise alimentaire et assure normalement la stabilité du poids du corps.

#### **-L'adiponectine**

Synthétisée exclusivement dans les adipocytes, son taux sanguin est corrélé négativement à l'indice de masse corporelle. Elle améliore l'homéostasie glucidique en augmentant la capture musculaire du glucose, en diminuant sa production par le foie et en potentialisant les effets tissulaires de l'insuline. Elle est impliquée dans la protection contre l'insulinorésistance et le diabète de type 2, mais aussi contre l'athérosclérose.

#### **-Les cytokines**

**Le facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$  ou Tumor Necrosis Factor)** favorise l'insulinorésistance et augmente l'expression du facteur tumoral de croissance (TGF $\beta$  ou Tumor Growth Factor) impliqué dans la prolifération des pré-adipocytes et dans l'augmentation de la masse grasse.

**L'interleukine 6 (IL6)** contribue à l'hypercoagulabilité dans le syndrome métabolique en stimulant la production par le foie de protéines de phase aiguë : protéine C réactive, haptoglobine, fibrinogène et la libération de molécules d'adhérence endothéliale.

#### **-D'autres substances :**

**L'adipsine** impliquée dans la voie alterne du complément.



**L'angiotensinogène**, surtout produit par le foie, est sécrétée aussi par le tissu adipeux sans que le rôle physiologique de son expression adipocytaire soit élucidé.

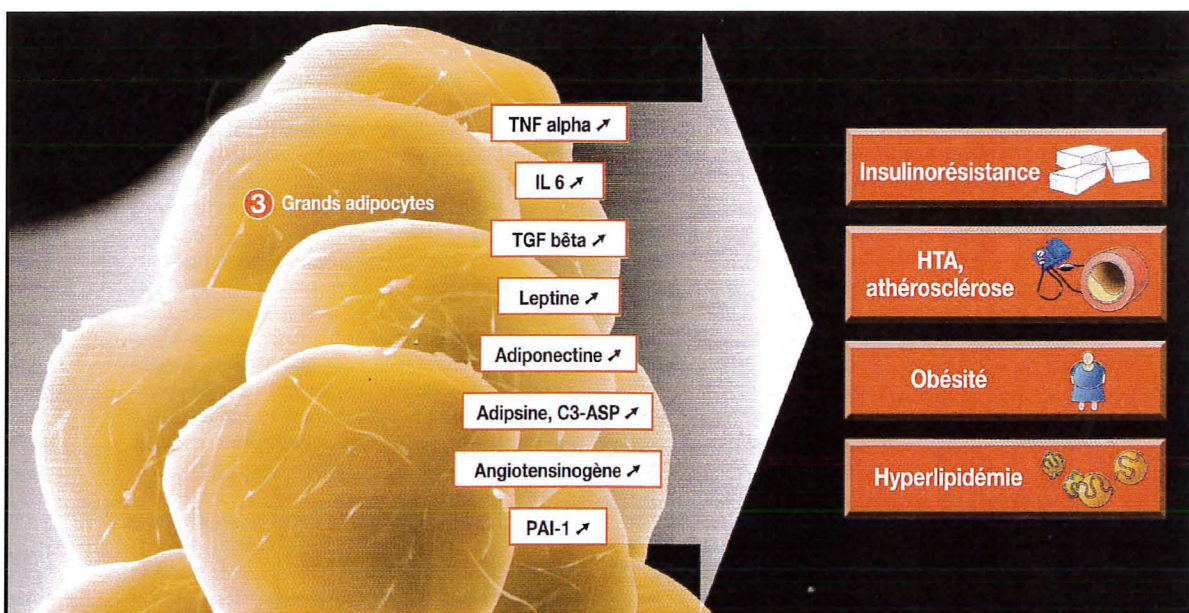
L'angiotensine II influencerait la différenciation des adipocytes par l'intermédiaire de la production de prostacyclines.

**L'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI I)** est un régulateur du système fibrinolytique. Il intervient dans la relation complexe entre obésité et système cardiovasculaire.

**Les stéroïdes sexuels** peuvent être produits grâce à la présence d'aromatase : une sécrétion de testostérone et d'oestradiol par le tissu sous-cutané abdominal a été mise en évidence chez la femme.

**La résistine** est augmentée chez la souris obèse mais chez l'homme son expression est très faible et son rôle physiologique mal connu.

**Figure 6 : Dysfonctionnement adipocytaire et constitution du syndrome métabolique [34].**



### **1.2.2/d Les autres fonctions du tissu adipeux**

Il a un rôle de protection thermique contre la perte de chaleur.

Il assure une protection mécanique contre les traumatismes.

Il protège certains organes comme les orbites par exemple.

Il possède également une fonction immunitaire par la sécrétion de cytokines en particulier le TNF $\alpha$  et l'IL6.

Il sécrète la leptine qui agit sur le développement des cellules myéloïdes, sur la réponse inflammatoire ainsi que sur les lymphocytes T.

### **1.2.2/e La cellulite [174]**

La cellulite est une surcharge adipeuse localisée dans les tissus sous-cutanés, se répartissant préférentiellement au niveau de la moitié inférieure du corps.

D'origine génétique, elle touche presque exclusivement les femmes.

Cette accumulation particulière de lipides est le plus souvent associée à certains dysfonctionnements : œdème par rétention hydrosodée, troubles de la circulation veinolymphatique et altération fibrosique du tissu conjonctif qui entoure les cellules graisseuses.

Plusieurs facteurs favorisent le développement de la cellulite : la sédentarité, le stress et les excitants, l'alcool et le tabac, les déséquilibres hormonaux et la surcharge pondérale.

### **1.2.2/f La physiopathologie du tissu adipeux**

L'origine des adipocytes est mal connue : un précurseur d'origine mésenchymateux est capable de se différencier en plusieurs cellules du tissu conjonctif : fibroblaste, chondrocyte, ostéoblaste, myocyte ou adipocyte. Le tissu adipeux se forme pendant la vie fœtale, puis se développe rapidement après la naissance par augmentation de la taille et du nombre des cellules.

L'adipogénèse est un processus en deux étapes :

1-la cellule mésenchymateuse se différencie en préadipocytes

2-les cellules préadipocytes se transforment en adipocytes contenant des lipides

Cette capacité à fabriquer de nouveaux adipocytes à partir de préadipocytes persiste même à l'âge adulte et en particulier au cours de l'obésité sévère. C'est ainsi que le développement de l'obésité s'accompagne d'une hypertrophie (augmentation de la taille) puis d'une hyperplasie (augmentation du nombre) des adipocytes [34].

### **1.2.2/f1 L'hypertrophie**

Elle résulte d'une accumulation de triglycérides au sein des adipocytes.

L'hypertrophie est régulée par la balance lipogénèse/lipolyse.

Lorsque la lipogénèse est quantitativement importante, l'adipocyte grossit jusqu'à une taille considérée comme la « taille critique » au-delà de laquelle l'adipocyte ne peut plus croître (selon certaines hypothèses > 120  $\mu\text{m}$ ).

Ainsi l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre des adipocytes.

### **1.2.2/f2 L'hyperplasie**

Au contraire de la taille, le nombre des adipocytes peut s'accroître largement.

Si le bilan énergétique reste positif et que la taille des adipocytes a atteint une taille limite, dans ce cas il y aura une différenciation d'un nouvel adipocyte à partir d'une cellule souche. Les cellules souches sont produites dès l'âge embryonnaire mais ne se différencient qu'à l'âge adulte en adipocytes si besoin [144].

### **1.2.2/f3 Les conséquences**

Une fois différenciées, les cellules ne peuvent plus retourner à l'état de précurseur.

Le nombre de cellules va rester élevé même s'il y a une perte pondérale : on observera une diminution du volume des adipocytes mais leur nombre restera constant.

Et quand le nombre d'adipocytes est important il est difficile de diminuer la masse grasse en dessous d'un certain seuil, à moins d'être en restriction alimentaire permanente.

Le tissu hyperplasique est donc moins sensible à un régime amaigrissant que le tissu hypertrophique.

Par conséquent, l'hypertrophie est réversible mais pas l'hyperplasie.

### **1.3 INSULINORÉSISTANCE ET SYNDROME MÉTABOLIQUE**

Les changements endocriniens liés à la ménopause modifient considérablement l'environnement hormonal de la femme.

Les conséquences de ces changements, outre l'arrêt des fonctions de reproduction et les symptômes fonctionnels de la ménopause, sont à prendre en compte pour préserver la santé de ces femmes. En effet, l'accumulation de tissu adipeux et l'état concomitant de perturbations du métabolisme glucido/lipidique, apparaissent comme un ensemble d'anomalies pouvant entraîner un syndrome polymétabolique. Certaines femmes voient apparaître des perturbations lipidiques et une intolérance glucidique sur un terrain prédisposé. Il convient d'apporter une attention particulière aux femmes ayant un antécédent familial d'accident vasculaire avant 60 ans, ou encore à celles obèses ou atteintes de diabète ou de dyslipidémie athérogène. L'hyperinsulinisme, l'hypoglycémie, la diminution du cholestérol HDL et l'augmentation des triglycérides interviennent dans ce risque coronarien [39,131]. Nous venons de voir précédemment qu'il existait un lien étroit entre les anomalies métaboliques, amplifiées par une carence en oestrogènes, et l'excès pondéral androïde. De ce fait, après avoir évoqué les modifications corporelles dans la partie précédente, nous allons développer ici le mécanisme de l'insulinorésistance potentialisant les risques de maladies cardiovasculaires.

#### **1.3.1 Le syndrome métabolique**

##### **1.3.1/a Définition**

Décrit en 1988 par Reaven sous le nom de « syndrome X », le syndrome plurimétabolique rassemble des anomalies cliniques et biologiques associées à une insulinorésistance. Cette pathologie résulte d'une interaction complexe entre les gènes et l'environnement de sujets en surpoids, sédentaires, affectés d'insulinorésistance.

L'intérêt apporté au syndrome métabolique tient au fait qu'il est responsable d'un accroissement du risque cardiovasculaire. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie réactionnelle doivent être reconnues le plus tôt possible et traitées avant tout en première ligne par des moyens simples d'hygiène de vie. Ce concept est évidemment capital non seulement sur le plan diagnostique mais, aussi, sur le plan thérapeutique. Sur le plan diagnostique, il impose d'évaluer la sensibilité à l'insuline ou, à l'inverse, l'insulinorésistance, de façon à dépister les sujets à risque. Sur le plan thérapeutique, il incite à centrer la stratégie sur des approches améliorant spécifiquement la sensibilité à l'insuline plutôt que de traiter chacune des anomalies composant le syndrome. En effet, le patient insulinorésistant doit, pour maintenir une glycémie normale, compenser par un hyperinsulinisme qui peut être responsable, dix ans avant l'apparition du diabète, des premières lésions rétiniennes, coronariennes, rénales et vasculaires.

### **1.3.1/b Comment diagnostiquer un syndrome métabolique ?**

Plusieurs définitions se sont succédées, qui mettent chacune en avant des paramètres différents : l'hyperinsulinémie, l'obésité androïde ou encore l'insulinorésistance.

Malgré ces diversités on retrouve toujours dans les différentes définitions les paramètres anthropométriques, biologiques et cliniques qui sont : la mesure du tour de taille ou l'indice de masse corporelle, la glycémie, l'insuline, les lipides sanguins et la pression artérielle.

Il est à noter qu'aujourd'hui il n'existe toujours pas de définition universelle mais il est important de reconnaître et de diagnostiquer le syndrome métabolique.

Deux classifications se retrouvent dans la plupart des publications

**Selon les critères reconnus par le NCEP (National Cholesterol Education Program) américain :**

Tout individu présentant une intolérance au glucose (glycémie à jeun  $\geq 1,10\text{g/l}$ ) et au moins deux sur quatre des autres facteurs de risque : hypertriglycéridémie, HDLc abaissé, obésité androïde, hypertension artérielle (HTA), est considéré comme atteint d'un syndrome polymétabolique.

**Selon les critères OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :**

Ce sont les perturbations du métabolisme glucidique (insulinorésistance, intolérance au glucose, ou diabète non insulinodépendant (DNID) constitué) associées à au moins deux critères se rapprochant de la classification précédente : TG, HDLc, obésité androïde , HTA et un 5<sup>ième</sup> critère : la présence d'une microalbuminurie.

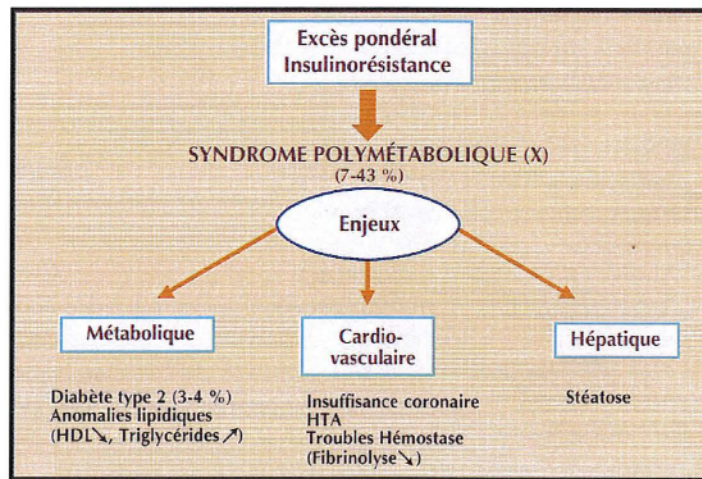
### **1.3.1/c Etiopathogénie du syndrome métabolique**

Dans une étude, Loren Cordain démontre le lien entre la charge glycémique élevée de l'alimentation d'aujourd'hui, l'insulinorésistance, l'hyper-insulinémie et le syndrome X. L'hyperinsulinémie, conséquence de l'alimentation industrielle, est la cause de bien des maladies et joue un rôle d'accélérateur du processus de vieillissement. Jenkins montre que le contrôle de la charge glycémique prévient ces maladies cardiovasculaires et le diabète de type II [69,82,153].

Bran Miller souligne qu'une alimentation avec une charge glycémique élevée augmente le stockage des graisses, l'adiposité viscérale et la prise de poids par accroissement des enzymes et hormones lipogéniques. À l'opposé, la prise de glucides à index glycémique bas réduit le risque d'obésité [28].

La ménopause s'associe à des modifications du profil lipidique: augmentation du cholestérol total, des TG, du LDL, de l'apo (B), diminution du cholestérol HDL et de la taille de ses particules à l'origine d'un profil plus athérogène. L'effet de la ménopause sur la sensibilité à l'insuline a fait l'objet de peu de travaux par rapport au métabolisme lipidique, par ailleurs il est certain que la sensibilité à l'insuline diminue et que l'intolérance au glucose augmente avec l'âge. De plus, la carence oestrogénique peut contribuer à diminuer la sensibilité à l'insuline.

**Figure 7 : Les conséquences d'une insulino-résistance [29]**



### 1.3.2 L'insuline : hormone fortement impliquée dans ce syndrome [33]

#### 1.3.2/a Mécanisme d'action de l'insuline

La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas est déclenchée principalement en réponse à une élévation du glucose sanguin, son rôle étant de faciliter l'entrée du glucose dans les cellules.

L'insuline va se fixer sur son récepteur qui est une tyrosine kinase : son activité enzymatique transfère des groupements phosphates de l'ATP à des résidus tyrosines situés sur des protéines intracellulaires cibles.



Ces protéines appartiennent à deux familles : la famille des IRS (*insulin receptor factor*), la principale et la famille des protéines Shc qui vont jouer des rôles différents dans la réponse hormonale.

L'insuline a trois tissus cibles majeurs : le foie, le muscle et le tissu adipeux.

Elle a des effets sur le métabolisme des sucres mais également sur celui des lipides, elle influence aussi le métabolisme des protéines et des minéraux. Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée à travers une famille de transporteurs des hexoses. Dans plusieurs tissus, en particulier le muscle, le transporteur GLUT-4 est internalisé dans des vésicules cytoplasmiques et est dirigé vers la membrane plasmique sous l'action de l'insuline.

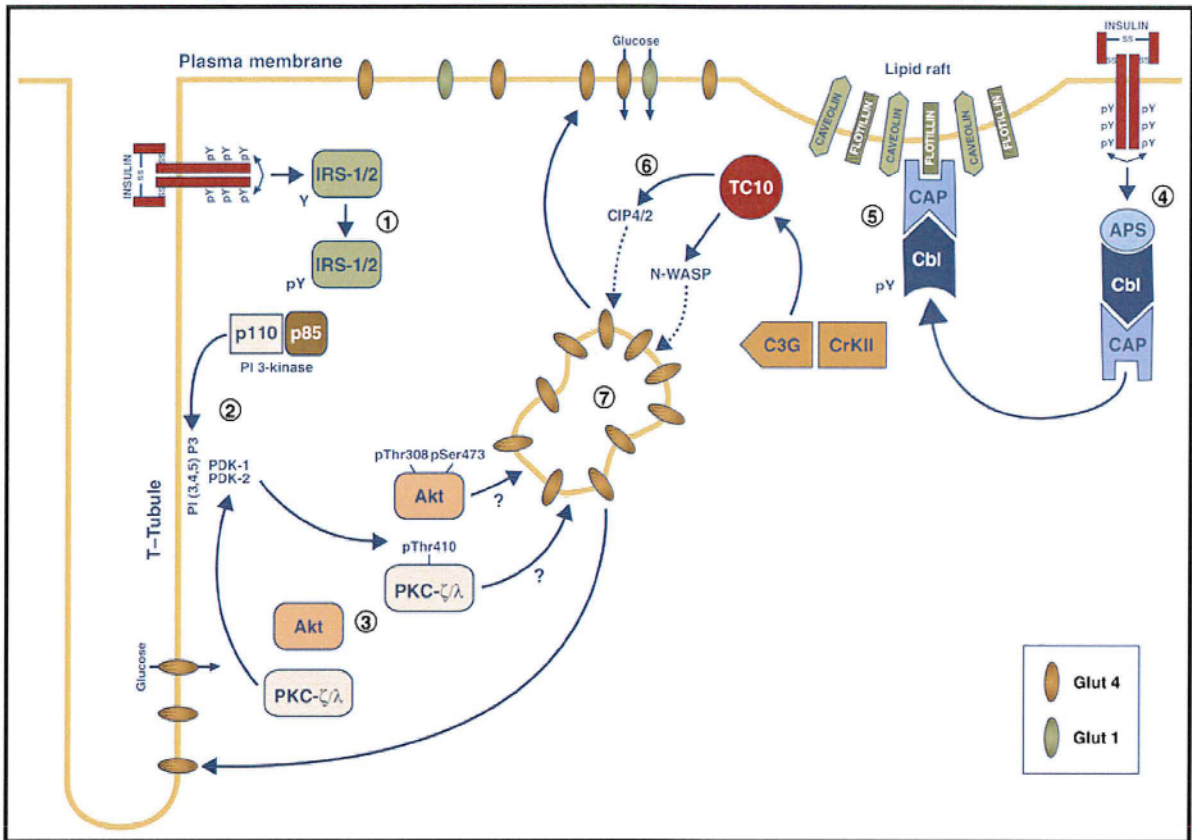
En effet, lorsque l'insuline se lie à son récepteur, les protéines IRS vont être phosphorylées et vont recruter d'autres protéines comme la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) qui va phosphoryler des lipides membranaires. Cette phosphorylation va permettre l'activation de la phosphatidyl inositol dépendant kinase I (PKB), qui à son tour va activer la protéine kinase C et la protéine kinase B. Ce sont ces protéines qui vont permettre la translocation à la membrane plasmique des vésicules intracellulaires portant les transporteurs de glucose insulino-dépendants.

Certains tissus comme le cerveau, le foie et les reins n'ont pas besoin d'insuline pour capter le glucose.

Au niveau hépatique l'insuline favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène, en activant l'hexokinase, la phosphofructokinase et la glycogène synthétase et en inhibant la néoglucogenèse, par l'intermédiaire des protéines IRS puis de la PI3K.

De ce fait l'insuline facilite la lipogénèse [137].

**Figure 8: Voies de signalisation intracellulaire [137]**



### 1.3.2/b Physiopathologie

Les facteurs pathogènes les plus importants sont l'excès de graisse corporelle et, plus particulièrement, l'adiposité abdominale qui constitue une situation favorable à l'installation de l'insulinorésistance. En effet, la résistance à l'insuline avec excès adipeux constitue le facteur pathogénique central du syndrome métabolique [122]. L'insulinorésistance engendre un état inflammatoire caractérisé par la production massive de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  et l'IL6 et un taux plasmatique de protéine C réactive proportionnel à la masse adipeuse.

La masse grasse, à travers sa production d'adipocytokines, joue un rôle positif (leptine, adiponectine) et/ou négatif (angiotensinogène, TNF- $\alpha$ , PAI-1, etc.).

Toutes ces substances provenant des adipocytes ont des rôles divers sur l'hypertension, l'inflammation et la lipolyse.

D'autres facteurs pathogéniques sont la sédentarité, l'âge et la diminution des hormones sexuelles. Sous l'effet de l'âge, les niveaux plasmatiques d'hormones sexuelles diminuent, entraînant une possible augmentation de la graisse viscérale. La réduction chez l'homme et l'augmentation chez la femme de la testostérone accroissent l'adiposité abdominale. Une chute de DHEA et d'hormone de croissance chez les deux sexes perturbe le métabolisme et accroît le tissu adipeux.

### **1.3.3 L'insulinorésistance**

#### **1.3.3/a Mécanisme complexe et plurifactoriel**

La résistance à l'insuline se définit comme étant une diminution de la réponse des tissus cibles à l'hormone nécessitant des concentrations plus importantes que la normale pour qu'elle exerce son activité.

La capacité, plus ou moins grande, de l'insuline à favoriser l'utilisation du glucose par les tissus périphériques définit le degré de sensibilité à l'insuline d'une personne.

Plusieurs mécanismes de désensibilisation à l'action de l'insuline ont été identifiés menant notamment à une diminution de la translocation de GLUT4 à la surface cellulaire, entraînant une diminution du transport du glucose à l'intérieur de la cellule.

Ces principaux mécanismes sont :

- la phosphorylation de IRS-1 sur les résidus sérine et thréonine
- la déphosphorylation du récepteur de l'insuline et de IRS-1 sur les résidus tyrosine
- la déphosphorylation des  $PI(3,4,5)P_3$  par des phosphatases de lipides [137] .

Plusieurs mécanismes biochimiques sont retrouvés parallèlement à la résistance à l'insuline.

En effet, l'association entre obésité et résistance à l'insuline relève de mécanismes complexes, parmi lesquels interviennent une hyperinsulinémie, une augmentation des acides gras libres circulants [127] et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL2, IL6) [61].

### **1.3.3/a1 L'hyperinsulinémie**

L'hyperinsulinémie est une caractéristique généralement retrouvée chez les sujets obèses et diabétiques de type 2 (dans les premières phases de la maladie). Cette sécrétion accrue d'insuline sert à compenser l'état de résistance à l'insuline. Cependant, on sait maintenant que cette hyperinsulinémie peut engendrer une aggravation de la résistance à l'insuline via une désensibilisation homologue de la signalisation insulinique. Cette désensibilisation opère telle une boucle de rétroaction négative [137].

### **1.3.3/a2 Lipotoxicité**

Le rôle du tissu adipeux est de stocker l'énergie sous forme de triglycérides et de les restituer sous forme d'acides gras libres dans le sang quand le corps a besoin d'énergie. Les triglycérides sont stockés en priorité par le tissu adipeux périphérique. Si la capacité de stockage des triglycérides est dépassée, les triglycérides vont s'accumuler dans le foie, les cellules musculaires et le tissu adipeux viscéral. L'accumulation anormale des triglycérides peut conduire à une insulino-résistance au niveau hépatique et musculaire.

Une élévation de la concentration plasmatique en acides gras libres est généralement associée aux états de résistance à l'insuline tels qu'observés dans l'obésité et le diabète de type 2.

Pendant longtemps on a attribué ce trouble à une compétition entre acides gras et glucose pour le rôle de substrat oxydatif décrit et appelé par « le cycle de Randle ». Mais la découverte des adipokines, en particulier de la leptine, dont l'absence entraîne une résistance à l'insuline, ainsi que d'une classe d'antidiabétiques, les thiazolidinediones, ligands activateurs du PPAR, a démontré le rôle essentiel de l'adipocyte dans la modulation de la sensibilité du muscle à l'insuline. Depuis une dizaine d'années, plusieurs adipokines ont été caractérisées.

Il existe également une insulino-résistance au niveau du tissu adipeux, en effet, au même titre que le foie et le muscle, la voie de signalisation de l'insuline est également perturbée dans ce tissu. Les mécanismes moléculaires mis en jeu reposent également sur les cascades de phosphorylation de type sérine/thréonine inhibant consécutivement les protéines IRS [98].

### **1.3.3/a3 Déséquilibre des adipokines**

Enfin il est à présent reconnu que le tissu adipeux doit être considéré comme un véritable tissu endocrine et toute une série de molécules (adipokines) sécrétées par ce tissu joue un rôle crucial dans le contrôle de l'homéostasie énergétique [4,16].

En effet, l'augmentation du tissu adipeux a été associée à l'augmentation de l'expression de l'angiotensinogène, du TNF $\alpha$ , de la résistine, de la leptine, de PAI-1 et d'adiponectine tous sécrétés par les adipocytes.

Ainsi la leptine, l'adiponectine, la résistine modulent l'action biologique de l'insuline et des modifications de la sécrétion de ces adipokines contribuent à la mise en place de l'insulino-résistance [142]. L'adiponectine qui sensibilise les tissus à l'insuline est anormalement faible chez les sujets insulino-résistants [11,119].

La résistine pourrait participer également à l'insulinorésistance, puisqu' elle aurait d'importantes propriétés proinflammatoires et induirait notamment la production d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  dont le rôle dans l'insulinorésistance est bien documenté [26].

Il fut montré que la résistance à l'insuline et l'obésité, autant chez l'animal que chez l'homme, était associée à une production anormalement élevée de TNF- $\alpha$  par le tissu adipeux et potentiellement par les cellules musculaires.

In vitro, le TNF- $\alpha$  induirait une augmentation de la phosphorylation de IRS-1 sur ses résidus Serine/Threonine convertissant ainsi IRS-1 en un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du récepteur de l'insuline.

Le TNF- $\alpha$  peut donc activer une pléiade de kinases qui auraient un rôle à jouer dans le développement de la résistance à l'insuline.

Un autre agent, la protéine IKK $\beta$  (IkB kinase  $\beta$ ) induirait aussi la résistance à l'insuline en promouvant la phosphorylation de IRS-1 sur ses résidus Ser/Thr.

Notons également que le TNF- $\alpha$  ainsi que d'autres cytokines, dont l'interleukine 1 et 6 et l'interféron- $\gamma$ , peuvent aussi induire un état de résistance à l'insuline via des mécanismes transcriptionnels [137].

En conclusion, l'augmentation importante de la masse grasse est associée à un état inflammatoire chronique qui se caractérise par une augmentation des concentrations circulantes de plusieurs protéines de l'inflammation, ainsi que de nombreuses cytokines proinflammatoires. La contribution du tissu adipeux et de la production de cytokines par les adipocytes à cet état inflammatoire chronique semble importante. Les fonctions biologiques de ces adipokines ainsi que les conséquences de l'augmentation de leurs concentrations circulantes suggèrent qu'elles pourraient jouer un rôle déterminant dans la mise en place et le développement de nombreuses complications de la surcharge pondérale [15].

### 1.3.3/b Traitement de l'insulinorésistance

Sur le plan thérapeutique, il est préférable de centrer la stratégie sur des approches améliorant spécifiquement la sensibilité à l'insuline plutôt que de traiter individuellement chacune des anomalies composant le syndrome X [83].

Pour redevenir insulinosensible, perdre l'excès de tissu adipeux est la priorité.

Le syndrome métabolique, mais pas l'IMC, prédit les futurs risques cardio-vasculaires.

Une évaluation du statut métabolique devrait donc être envisagée chez tous, indépendamment du poids. Une personne mince avec un taux de graisse viscérale élevé a plus de risque de santé qu'une personne avec plus de poids mais un meilleur rapport de sa masse maigre sur sa masse grasse. La composition corporelle est plus importante que l'IMC. Kevin souligne récemment dans le périodique *Circulation* : « Afin de prévenir les manifestations du syndrome métabolique, la perte de tissu adipeux et non pas obligatoirement de poids devrait être considérée comme le but ultime. » [72].

Il faut donc, dans un premier temps, pour ceux qui n'ont jamais pratiqué d'effort, faire de l'exercice physique comme la marche à pied, activité peu traumatisante mais associée à une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline [90], puis introduire des efforts modérés en résistance deux à trois fois par semaine pendant 20 minutes environ. Parallèlement, l'adoption d'une alimentation avec une faible charge glycémique, c'est à dire riche en fibres (fruits et légumes), en céréales non raffinées, en protéines maigres (poissons, poulets) avec un bon équilibre lipidique, notamment entre oméga-3 et 6, dépourvue de graisses hydrogénées et de sucres rapides, permet de perdre des graisses adipeuses et de restaurer la sensibilité à l'insuline [112]. Un apport de protéine et d'isoflavones de soja influence favorablement la résistance à l'insuline, le contrôle du sucre sanguin, le cholestérol total et le LDL cholestérol [143].

Comme nous le montre une étude récente, la recherche d'un meilleur mode de vie et l'utilisation de compléments nutritionnels comme le chrome, le magnésium, le zinc ou les oméga-3 (voir tableau II) peuvent modifier favorablement la durée de vie, réduire l'incidence de maladies chroniques induites par l'âge et améliorer les symptômes nuisibles du syndrome X [110].

**Tableau II: Compléments nutritionnels améliorant la sensibilité à l'insuline**

Chrome	amélioration de la sensibilité à l'insuline
Magnésium	déficience cause de l'insulinorésistance
Zinc	déficience cause de l'insulinorésistance
Potassium	déficience cause de l'insulinorésistance
L. Carnitine	amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
Taurine	peu améliorer la sensibilité à l'insuline
L. Arginine	amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
Vitamine E	réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante
Vitamine C	réduit la glycosylation ; augmente l'activité antioxydante
Vitamine B6	améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse
Biotine	améliore le métabolisme du glucose et la fonction nerveuse
Glutathion	amélioration de la sensibilité à l'insuline après infusion IV
Coenzyme Q10	améliore la sensibilité à l'insuline dans certaines populations

#### **1.3.4 Stress et surcharge pondérale**

Il est connu de longue date qu'une obésité ou un excès pondéral peut se compliquer d'une résistance à l'insuline, parfois sévère. En effet, la quantité de tissu adipeux viscéral est étroitement associée à la sensibilité à l'insuline. De plus, l'hypothèse que le stress, couplé à l'excès pondéral, pourrait conduire à une résistance à l'insuline a été proposée depuis de nombreuses années [22,23].

En effet, l'activation de l'axe corticotrope (CRF-ACTH-Cortisol), mise en jeu sous l'influence du stress plus fréquent à cette période de la vie, a aussi été évoquée comme



pouvant participer à l'augmentation des dépôts adipeux de la partie supérieure du corps chez certaines femmes [64,70]. Plus récemment il a été observé que le stress mental stimule le déclenchement de réponses inflammatoires systémiques, ce qui pourraient aussi contribuer à la résistance de l'insuline [20].

Les hormones sécrétées durant le stress, à savoir adrénaline et glucocorticoïdes, ont des effets majeurs sur le métabolisme des glucides et des lipides. En administration aiguë l'adrénaline entraîne une élévation de la glycémie. Les glucocorticoïdes, administrés à moyen ou à long terme entraînent une résistance à l'insuline marquée, et une intolérance au glucose, voire un diabète sucré. Les mécanismes non encore entièrement élucidés sont probablement multiples. Le stress pourrait donc jouer un rôle majeur dans la pathogenèse des maladies métaboliques et ce à de multiples niveaux. Lors de la ménopause les femmes paraissent plus anxieuses, stressées ou quelques fois déprimées. En effet plusieurs facteurs peuvent provoquer ces troubles : remise en question de l'activité professionnelle ou du pouvoir de séduction, parents malades ou encore foyer vide. Une augmentation chronique des hormones de stress (vieillesse, ménopause, angoisse, dépression) peut contribuer à diminuer la sensibilité à l'insuline et à causer une intolérance au glucose, pouvant nuire à leur santé.

En conclusion, les conséquences d'une insulino-résistance sont majeures : elle induit une dysfonction de l'endothélium vasculaire et une lipotoxicité, en faveur de la progression de l'athérosclérose. Pour les patientes concernées, il est essentiel d'assurer une surveillance pondérale, accompagnée de la pratique régulière d'un exercice physique, adapté au poids et aux possibilités de chacune. En effet, à moyen terme, l'exercice contribue à améliorer la sensibilité insulinaire. A travers ces études, on réalise que la citation d'Hippocrate « Que ton alimentation soit ton médicament » était une indéniable vérité scientifique. Notre rôle, en tant que pharmacien, est d'essayer d'éviter, en les conseillant ou en les orientant chez leur médecin généraliste, que ces femmes subissent les complications d'un syndrome X qui n'est rien d'autre « qu'une conséquence de notre mode de vie ».

# DEUXIEME PARTIE

## LE CONTROLE DU POIDS



## **2.1 LES REGIMES**

Il existe différentes catégories de régimes [27]:

### **2.1.1 Les régimes hypocaloriques**

Très souvent, les patientes veulent perdre du poids dans l'urgence, ce qui les conduit à pratiquer ce genre de régime rapide et simple basé sur un apport calorique et glucidique faible dans le but de diminuer la sécrétion d'insuline et d'activer la lipolyse.

#### **2.1.1/a Le régime soupe**

Origine : mis au point pour faire maigrir rapidement des patients obèses dans un hôpital américain.

Principe : une soupe non moulinée (effet rassasiant) est consommée à chaque repas suivie d'aliments riches en protéines et très maigres (poisson, viande maigre, fromage blanc maigre, yaourt...).

Il est possible de lui associer des plantes diurétiques (thé vert, queue de cerises, ananas) et des vitamines.

Efficacité : ce régime permet de perdre du poids mais l'alimentation n'est pas équilibrée (apport de lipides < 30%) et l'apport énergétique est faible. L'organisme doit donc puiser dans ses réserves. Mais la prise de poids est inéluctable à la reprise de l'alimentation habituelle.

Risques : ce régime est très strict (inférieur à 1000 calories par jour la première semaine) et ne peut convenir aux personnes actives.

### **2.1.1/b Le régime fibres**

Origine : Etats-Unis

Principe : augmenter les apports en fibres de 35 à 50 gr par jour (au lieu de 25) en conseillant des légumes, fruits, céréales complètes, pain complet, légumes secs et en réduisant les apports en sucre et en graisse.

Efficacité : perte de poids rapide car une partie des calories n'est pas assimilée. De plus les fibres ont un pouvoir rassasiant qui favorise la compliance au régime.

Risques : ce régime peut induire des troubles intestinaux tels que des ballonnements, des gaz et des douleurs.

Contre-indication : aux personnes souffrant de diverticules ou de troubles intestinaux.

### **2.1.1/c La méthode Weight Watchers**

Origine : apparu aux Etats-Unis en 1963, ce régime est arrivé en France en 1973

Principe : régime hypocalorique ou « rien n'est interdit mais tout est limité »

Au départ le régime fonctionnait sur la base de couleurs attribuées aux aliments en fonction de leurs apports caloriques, mais aujourd'hui la méthode a changé et se sert d'une notion de points pour améliorer le système.

Selon un questionnaire précis rempli par la patiente (âge, sexe, taille, poids...) un calcul de « capital point » est mis en place et servira de base pour déterminer le type et la quantité d'aliments que la patiente pourra consommer tout au long de son régime.

En effet chaque aliment ou boisson possède une valeur en points et l'addition de tous ces points dans la journée ne doit pas dépasser le capital point.

Plus l'aliment est calorique, plus il aura une valeur de points élevée.

En fonction de l'activité physique pratiquée par la patiente, des points bonus pourront lui être attribués pour compenser les pertes caloriques dues à l'effort.

Des réunions sont organisées chaque mois avec une animatrice afin d'assurer un soutien psychologique aux patients et de donner les premiers livrets permettant de suivre le régime.

Efficacité : ce régime permet de perdre du poids sans carence puisque tous les aliments sont maintenus. La perte est progressive, jamais plus de 1 kilo par semaine, ce qui améliore la maintenance du poids une fois que le régime est terminé.

### **2.1.2 Les régimes d'exclusion**

Il s'agit de supprimer un ou plusieurs aliments énergétiques (sucres, féculents, produits laitiers, légumes secs, fruits, céréales) de l'alimentation.

La perte de poids peut être rapide mais les carences sont nombreuses.

En plus la reprise de poids est rapide !

#### **2.1.2/a Le régime Mayo**

Origine : la clinique Mayo aux Etats Unis

Principe : régime hypocalorique (600 à 800 calories par jour) excluant les féculents, les laitages et les graisses. Il limite les fruits, les céréales et le pain.

Il privilégie les œufs (jusqu'à 6 par jour), la viande, le poisson mais aussi le thé et la café.

Efficacité : la perte de poids peut être de 5 kilos en 2 semaines

Risques : nombreuses carences protéiques, en calcium, phosphore, vitamines, minéraux et fibres et apport excessif d'acides gras saturés et de cholestérol (œufs)

### **2.1.2/b Le régime Atkins**

Principe : il s'agit au départ d'un régime hyperprotidique et hyperlipidique : régime Atkins 1 (consommation à volonté de viande, poisson, œuf, graisses animales et végétales) qui exclut tout aliment contenant des glucides (féculents, fruits, produits sucrés).

Le principe est simple : sans glucides le seul moyen de fournir de l'énergie est de déstocker les TG du tissu adipeux. Ainsi la patiente peut manger des lipides sans grossir.

Risque : fatigue physique, fonte musculaire (manque d'apport de sucre) et constipation due à l'absence de fibres, carences en vitamines et minéraux.

Ce régime a provoqué dans les années 70 des complications cardiovasculaires graves avec l'apparition de mort subite : l'accumulation d'acides gras au niveau sanguin augmentait gravement l'apparition d'infarctus du myocarde !

Ainsi ce régime fut banni et remplacé par le régime Atkins 2 qui incluait la prise modérée de glucides.

### **2.1.2/c Le régime Hollywood**

Principe : consommation exclusive de fruits et légumes à volonté

Risque : carence protéinique entraînant une fonte musculaire. A proscrire !

### **2.1.2/d Le régime ananas-pamplemousse**

C'est une variante du régime Hollywood au cours duquel on ne consomme que de l'ananas et du pamplemousse.

### **2.1.3 Les régimes dissociés**

Ils sont basés sur un principe qui n'a jamais été clairement démontré : ce n'est pas l'aliment qui fait grossir mais la combinaison entre les aliments.

#### **2.1.3/a Le régime Antoine**

Principe : il permet une saturation rapide de l'appétit par la consommation exclusive d'un seul type d'aliment chaque jour (ex : lundi=œufs, mardi=viande, mercredi =poisson, jeudi= légumes, vendredi= laitages, samedi=fruits....) et se fait par cure d'une semaine par mois. L'équilibre alimentaire est réalisé sur sept jours au lieu d'un seul.

Efficacité : la perte de poids s'observe pendant la semaine de régime et la reprise de poids entre les semaines de régime arrive fréquemment !

Risques : ce type de régime est désociabilisant puisque l'individu ne peut partager un repas classique. De plus, il peut entraîner des carences ponctuelles en protéines induisant une fonte musculaire.

On retrouve aussi d'autres troubles tels que des fatigues, des troubles digestifs et psychologiques.

#### **2.1.3/b Le régime Shelton**

Principe : Le régime Shelton répond à une classification des aliments inventée par l'auteur, qui distingue par exemple le groupe de fruits acides, le groupe de melons et d'autres groupes. Certaines combinaisons sont interdites lors d'un même repas :

acides (=fruits acides) / amidon ; acides / protéines ; sucres / amidon ;

graisses / protéines ; sucre / protéines et d'autres groupes et ceci six jours par semaine.

Le lait doit toujours être pris seul, les fruits aussi. Certains repas sont entièrement protéiques, d'autres n'apportent que des fruits ou de l'amidon.

Efficacité : la perte de poids s'observe surtout sur les premières semaines.

Risques : ce type de régime est désociabilisant, très difficile à suivre et peut entraîner des carences.

### **2.1.3/c Le régime Montignac**

Principe : il repose sur trois préceptes :

-seuls les sucres lents riches en fibres sont autorisés

-lipides et glucides ne doivent pas être associés

-les fruits doivent être consommés hors des repas

Efficacité : ce régime doit être suivi sur le long terme et la reprise de poids s'observe souvent dès le retour à une alimentation classique.

Risques : peu de risques de carences.

### **2.1.4 Les régimes végétariens et végétaliens**

Ces régimes s'inscrivent plutôt dans un cadre de nature philosophique ou bien religieuse.

Mais ils sont également suivis comme régime amincissant.

Au cours de ces régimes la sensation de faim reste supportable du fait de la richesse en fibres et en sucres lents.

La richesse en glucides permet les efforts musculaires à condition d'avoir un apport en protéines suffisant (plus facile à atteindre avec un régime végétarien qu'avec un régime végétalien). Le bannissement de produits animaux peut aboutir à une alimentation appauvrie en lipides.

Les repas peuvent devenir monotones car de nombreuses classes d'aliments sont prohibées.

Un régime végétalien demande une bonne connaissance de la diététique pour éviter les carences et reste une méthode hasardeuse pour les non-initiés.

Il y a un risque de reprise pondérale à la réintroduction des aliments d'origine animale [21].



## **2.1.5 Les autres régimes**

### **2.1.5/a Le régime crétois**

Ce régime est basé sur des habitudes alimentaires spécifiques à certains pays qui sont tous géographiquement proches (pourtour méditerranéen) et ainsi qui bénéficient d'aliments spécifiques.

Les principales caractéristiques sont :

- une forte consommation de légumes, fruits, céréales complets et légumineuses
- l'huile d'olive est la source principale de matière grasse utilisée pour la cuisine et l'assaisonnement
- une faible consommation de viande
- le poisson et la viande sont plus consommés que la viande rouge
- une consommation modérée de vin
- une consommation modérée de produits laitiers
- des olives et des noix en cas de grignotage
- le tout avec un contexte général d'hygiène de vie particulière :
  - sans fumer
  - en surveillant son poids
  - en pratiquant une activité physique quotidienne de façon modérée

### **2.1.5/b Le régime hyperprotéiné**

La diète protéinée a vu le jour en 1973, créée par un chercheur d'Harvard, le professeur Blackburn, qui s'est inspiré du concept de régime protéiné lancé dans les années 1960 par le Professeur Apfelbaum en France. Ce régime s'est ainsi répandu aux Etats Unis avant d'être pratiqué en France dans les années 1980.

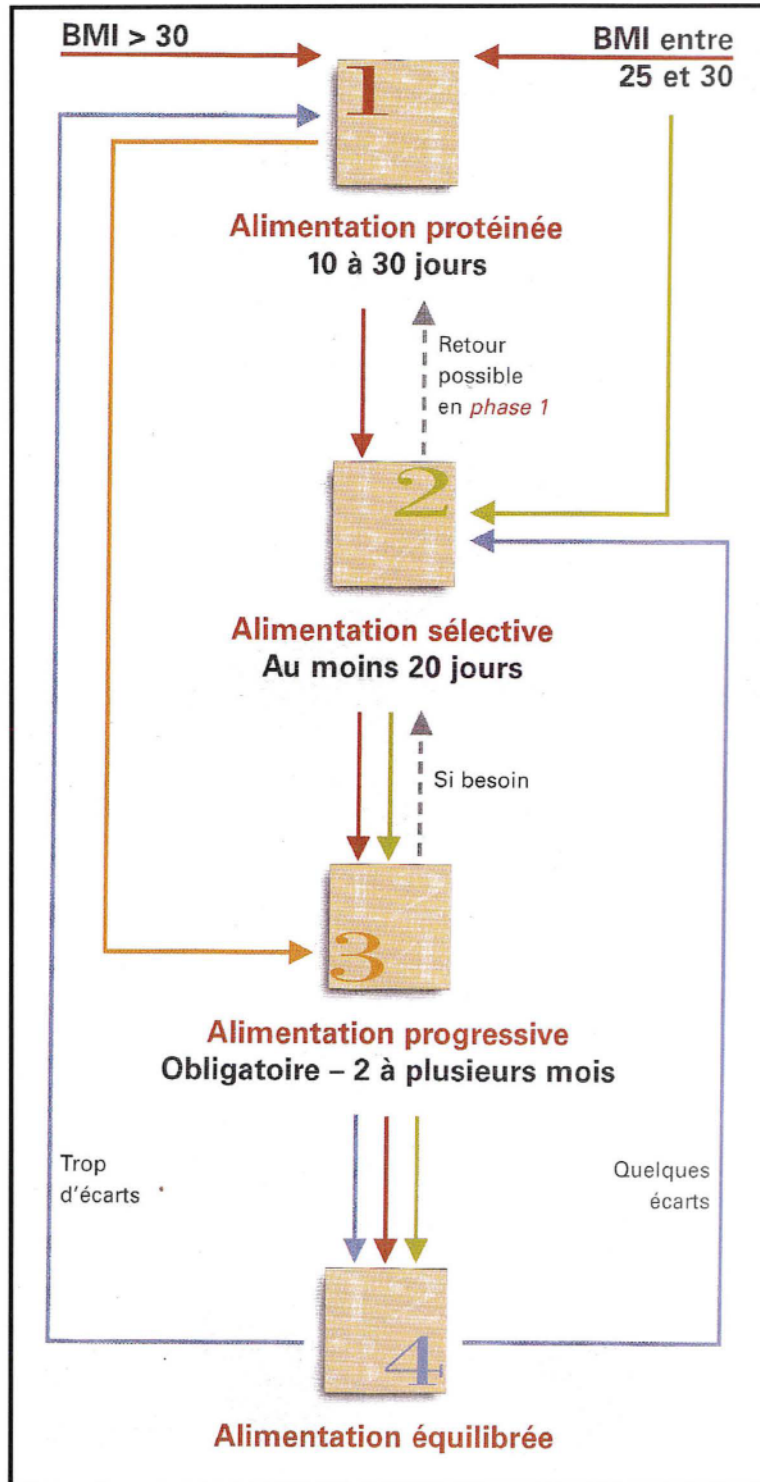
Il consiste à augmenter les apports protéiques à 1,5 g/kg/j (contre 0,8 g/kg/j).

Cet apport peut se faire par l'alimentation ou sous forme de substituts de repas (sachets, barres...).

La diète protéinée est indiquée chez des personnes avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou un IMC compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> avec des complications cardiovasculaires. Cependant certaines femmes ménopausées ou après une grossesse désirant perdre 4 ou 5 kilos rapidement peuvent suivre ce régime à partir de la phase 2 (phase d'intensité modérée). Ce régime s'articule en 3 étapes + 1 étape de retour à l'équilibre (voir figure suivante).

**Figure 9 : Les différentes étapes de la diète protéinée**

(méthode Insudiet – document technique)



### • **Palier 1 : phase starter ou diète protéinée active**

Cette phase ne peut pas être suivie plus de 4 semaines consécutives (en général durée de 20 jours). Elle doit être réservée aux IMC sévères.

Durant cette période chaque repas est constitué d'un sachet et une seule assiette de légumes deux fois par jour est autorisée.

Le suivi médical est obligatoire : bilan biologique, consultation chaque semaine et prescription de compléments alimentaires nécessaires (potassium, calcium, magnésium, complexes vitaminiques et chlorure de sodium en comprimés).

L'apport de deux cuillères à soupe d'huile par jour est nécessaire au bon équilibre lipidique : une c.à.s d'huile d'olive + une c.à.s d'huile de colza ou de noix.

### • **Palier 2 : phase de transition ou diète protéinée sélective**

Cette phase permet de réintroduire doucement une alimentation consistante à un des deux repas principaux : œuf ou laitage maigre, viande ou poisson.

La perte de poids est plus lente que dans le palier 1 car l'apport calorique est plus important mais cette étape est plus facile à suivre.

Certaines personnes peuvent commencer directement par cette étape (surtout les femmes qui ne veulent perdre que 4 ou 5 kilos).

Le bilan biologique n'est plus nécessaire mais la supplémentation en vitamines, oligoéléments et huile est toujours présente.

### • **Palier 3 : phase de stabilisation**

Elle peut durer pendant un an : les repas sont toujours hypocaloriques et hyperprotidiques mais avec réintroduction progressive des glucides dans l'alimentation.

Son but est d'apprendre au patient à s'alimenter correctement et à stabiliser son poids.

### • **Palier 4 : alimentation équilibrée**

Après avoir suivi les différents paliers pour perdre le poids voulu, le patient va suivre une alimentation équilibrée qui lui permettra de ne pas reprendre les kilos perdus et de faire de ses repas un élément de prévention des maladies métaboliques.

Principe du régime hyperprotéiné [92] :

Le faible apport en glucides et la restriction lipidique conduisent l'organisme à activer les voies de la lipolyse pour fournir de l'énergie via la néoglucogénèse et une phase de cétose.

D'autre part les protéines alimentaires participent aussi à la néoglucogénèse et donc à la phase de cétose, limitant la fonte musculaire.

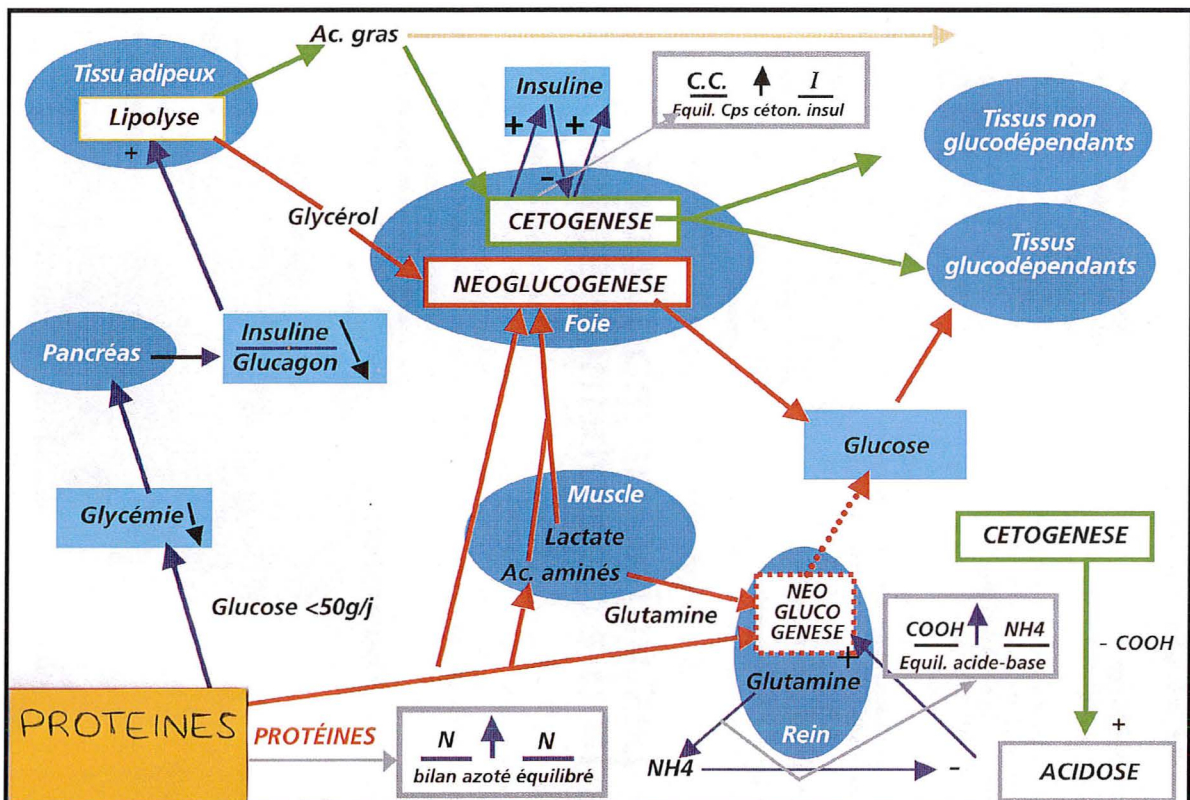
Les corps cétoniques ainsi formés ont deux effets majeurs sur le système nerveux central :

- un effet psychostimulant : antidépresseur, euphorisant et stimulant
- et un effet coupe faim dès le troisième jour

D'autre part le bilan azoté est maintenu à un niveau proche de la neutralité par une fourniture importante de matériel protéiné qui épargne relativement les acides aminés d'origine musculaire utilisés pour la néoglucogénèse lors du jeûne.

**Figure 10 : Les voies métaboliques de la diète protéinée**

(Protéifine-dossier médical)



### Avantages du régime hyperprotéiné :

Cette diète protéinée présente l'avantage d'une rupture totale avec l'alimentation habituelle et provoque une perte de poids souvent rapide. De plus il existe un autocontrôle de la faim, une sensation de bien-être et d'énergie ainsi qu'une protection des masses musculaires.

Elle présente aussi l'avantage d'un suivi par un protocole sous forme d'apport par des substituts de repas hyperprotéinés.

Une réintroduction progressive d'aliments pauvres en glucides permet de reconstruire peu à peu une alimentation adéquate.

### Limites du régime hyperprotéiné :

En dépit des suppléments vitaminiques qui doivent absolument lui être adjoint, elle ne couvre pas les besoins en multiples substances fournies par une alimentation optimale, notamment en antioxydants variés et en acides gras essentiels. Elle ne pourra donc jamais être pratiquée à long terme.

Elle ne peut être prescrite qu'à des patients très motivés et avertis, sous peine d'une aversion à tout jamais de toute démarche diététique.

Elle peut être coûteuse si elle est suivie par des substituts de repas hyperprotéinés.

Certaines situations physiologiques contre-indiquent ce régime :

-CI absolues : insuffisance rénale ou hépatique sévère, maladies infectieuses graves aiguës ou chronique, néoplasie, hémopathie et toute maladie grave évolutive, porphyrie, syndrome de cushing, traitement par corticoïdes, accident cardiovasculaire de moins de 6 mois, troubles graves du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque sévère, diabète insulino-dépendant, grossesse et allaitement et pathologie psychiatrique lourde.

-CI relatives : hyperuricémie, hypokaliémie, hypothyroïdie, traitement par diurétique hypokaliémiant, sujet âgé de plus de 70 ans, enfant et adolescent.

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité d'un régime hyperprotéiné.

C'est le cas par exemple de l'étude menée par le chercheur McMillan-Price et son équipe [91] qui ont testé 4 régimes différents sur une population de jeunes adultes obèses et qui ont retrouvé une efficacité du régime hyperprotéique à bas index glycémique sur la perte de masse grasse.

Voici une étude randomisée plus détaillée des chercheurs Layman et al. [81] qui ont comparé l'efficacité de deux régimes différents : un premier régime hyperprotéique à faible apport en carbohydrates contre un deuxième régime à faible teneur en protéines mais à fort apport en carbohydrates. Ces deux régimes étaient associés à la pratique ou non d'un exercice physique.

Le but était de mettre en évidence l'effet des régimes sur la composition corporelle lors de la perte de poids, ainsi que l'influence du sport associée.

L'étude a été effectuée pendant quatre mois sur quatre groupes de femmes (48 en tout, âge moyen : 46 ans, IMC moyen : 33 kg/m<sup>2</sup>) avec :

-1<sup>er</sup> groupe : régime hyperprotéiné (1,5 g/kg de protéines et rapport glucides/protéines < 1,5) sans exercice physique (PRO group)

-2<sup>ème</sup> groupe : régime hyperprotéiné (idem) avec exercice physique (PRO group EX)

-3<sup>ème</sup> groupe : régime hyperglucidique (0,8 g/kg de protéines et rapport glucides/protéines > 3,5) sans exercice physique (CHO group)

-4<sup>ème</sup> groupe : régime hyperglucidique (idem) avec exercice physique (CHO group EX)

**Tableau III: Caractéristiques des sujets avant l'étude de Layman**

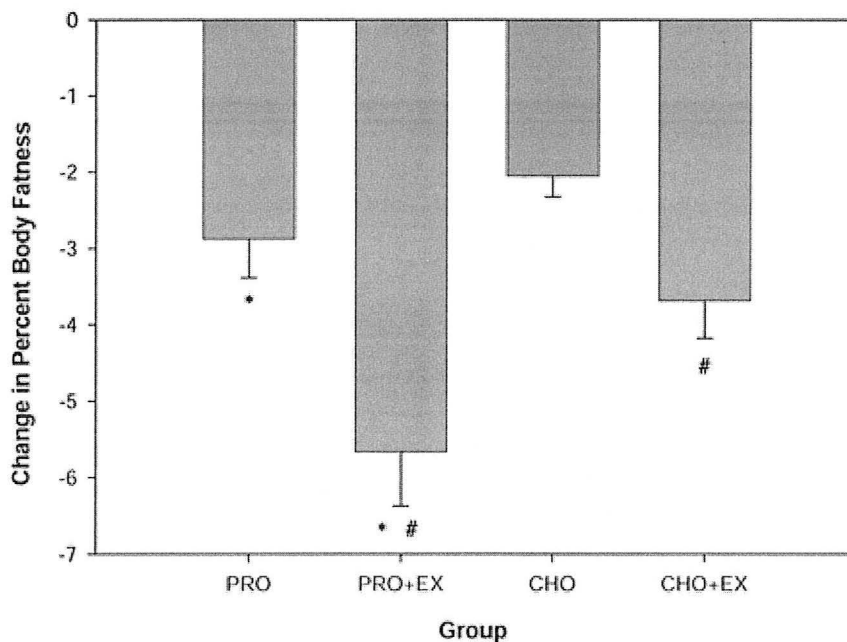
Groupes	PRO	PRO + EX	CHO	CHO + EX
Age, y	47.0 ± 1.7	46.5 ± 1.2	45.2 ± 1.4	47.9 ± 1.4
Taille, cm	161.5 ± 2.5	165.8 ± 1.3	162.2 ± 1.4	163.2 ± 1.6
Poids, kg	91.1 ± 5.1	86.1 ± 4.6	93.7 ± 3.5	79.8 ± 2.7
IMC, kg/m <sup>2</sup>	34.8 ± 1.8	31.4 ± 1.7	35.4 ± 1.1	30.2 ± 1.3

<sup>1</sup> Les valeurs sont significatives ± écart type, n = 12

L'exercice physique comprenait de la marche cinq jours par semaine et un footing d'endurance deux jours par semaine.

Les deux régimes avaient la même valeur énergétique totale journalière (7100 kjoules).

**Figure 11 : Pourcentage de perte de masse grasse dans les 4 groupes de l'étude de Layman**



On remarque que les groupes ayant suivi un régime hyperprotéiné (PRO groupe) bénéficie d'une plus grande perte de masse grasse, d'autant plus s'ils sont associés à un exercice physique.



**Figure 12: Perte de poids et modification de la composition corporelle chez les femmes adultes avant et après 16 semaines de régime et/ou d'exercice physique (étude de Layman)**

<b>groupe</b>	<b>PRO</b>	<b>PRO + EX</b>	<b>CHO</b>	<b>CHO + EX</b>
<b>poids corporel (kg)</b>				
avant	83,2 +/- 3,7	86,1 +/- 4,6	93,7 +/- 3,5	79,8 +/- 2,7
après	75,6 +/- 3,2	76,3 +/- 3,9	85,9 +/- 3,5	73,1 +/- 2,8
<b>masse grasse (%)</b>				
avant	39,0 +/- 3,0	40,9 +/- 3,6	40,6 +/- 2,0	36,3 +/- 2,2
après	33,1 +/- 2,4	32,1 +/- 2,9	35,6 +/- 2,1	30,8 +/- 2,3
<b>graisse abdominale (%)</b>				
avant	19,6 +/- 2	20,1 +/- 2,2	20,1 +/- 1,3	17,0 +/- 1,2
après	16,0 +/- 1,6	15,1 +/- 1,9	17,1 +/- 1,3	13,8 +/- 1,2
<b>masse maigre (%)</b>				
avant	50,6 +/- 2,5	42,6 +/- 1,4	51,7 +/- 1,7	40,6 +/- 0,8
après	48,6 +/- 2,4	42,2 +/- 1,4	49,0 +/- 1,8	39,6 +/- 0,8

On note que les groupes PRO et PRO EX ont bénéficié d'une perte de poids, de masse grasse et de graisse abdominale plus importante qu'avec les groupes CHO et CHO EX.

D'autre part, les groupes ayant pratiqués une activité physique ont un meilleur résultat comparé aux groupes avec le même régime mais sans sport.

En conclusion, les sujets ayant reçus des régimes riches en protéines et pauvres en carbohydrates ont perdu plus de poids et de masse grasse que ceux avec un régime

pauvre en protéines et riches en carbohydrates. L'exercice accroît la perte de masse grasse et préserve la masse maigre lors de la pratique de régime.

Ainsi l'effet combiné du régime hyperprotéiné et de l'exercice physique est synergique dans l'amélioration de la composition corporelle et dans la perte de poids.

### **2.1.6 Quel régime choisir ?**

De tous les régimes précédemment cités, celui ou ceux qui semblent les plus efficaces en terme de suivi et de stabilisation de poids restent les régimes équilibrés : méthode Weight-Watchers ou régime crétois.

Tous les autres peuvent s'avérer dangereux pour la santé, surtout s'ils sont institués sur de longues périodes : déséquilibrés ils ne font perdre du poids que pendant leur durée.

Cependant, en ce qui concerne des cas particuliers de patients qui veulent perdre du poids de façon rapide et sérieuse (patients obèses avec des pathologies associées ou avant une chirurgie), le régime hyperprotéiné reste un régime adéquat dans cette indication.

Selon l'article de Mme Catherine Bailly [10] qui explique les effets bénéfiques d'un régime méditerranéen, différentes études ont montré ces dernières années la relation étroite entre la mortalité cardiovasculaire et les habitudes alimentaires de différentes populations et ont conduit à dire que les régimes du sud (méditerranéen ou crétois) sont des modèles de prévention nutritionnelle.

Il en résulte donc un modèle alimentaire équilibré et adapté à nos cultures européennes avec comme recommandations :

- une forte consommation de légumes, fruits, céréales complètes ou légumineuses et surtout de végétaux (pourpier riche en oméga 3)
- l'huile d'olive mais plus d'oméga 3 (huile de colza et de noix) comme sources de matières grasses utilisées pour la cuisine

- une faible consommation de viande (surtout viande maigre comme volaille)
- une plus grande consommation de poisson (surtout poisson gras des mers froides)
- une consommation modérée de vin de qualité (un verre par jour)
- une consommation modérée de produits laitiers avec un peu de fromage à pâte cuite (chèvre, brebis)
- des olives et des noix en cas de grignotage
- une alimentation suivie par un contexte d'hygiène de vie :  
ne pas fumer, surveiller son poids pour éviter l'obésité, pratiquer une activité physique quotidienne de façon modérée (minimum une demi-heure par jour)

De toutes ces recommandations est né le PNNS (Plan National Nutritionnel de Santé) qui regroupe les conseils nécessaires à une bonne hygiène de vie.

## **2.2 LES AIDE-MINCEURS : UN MARCHÉ DE POIDS**

### **2.2.1 Introduction**

Actuellement on observe une diminution de vente des substituts de repas au bénéfice de nouveaux produits « aide-minceur ».

Ces produits qui ont vu le jour depuis quelques années déjà connaissent un ressort de vente ces derniers temps.

Ces compléments sont considérés comme des nutriments antigraisse qui joueraient un rôle dans la perte de poids.

Ils sont classés généralement en fonction de leur mécanisme d'action et ne cessent d'augmenter : de nouvelles spécialités sortent chaque année et font l'objet de diverses critiques malheureusement trop influencées par l'enjeu économique des laboratoires.

Ces produits ont pour but de réduire la graisse corporelle en quelques semaines, d'améliorer le métabolisme, de supprimer les crises de fringale ou encore d'augmenter la dépense énergétique.

En 2000, aux Etats Unis, 30,5% des adultes étaient obèses et 15,5% des adolescents étaient en surpoids. En vue de l'impact médical et psychosocial du surpoids, et en prenant compte la difficulté de la mise en place d'un régime alimentaire et d'activité physique, il n'est pas surprenant que les patients se tournent vers les compléments alimentaires à visée amincissante, peut être en raison de l'illusion qu'ils peuvent susciter et les échecs que les régimes traditionnels ont connus.

Différentes raisons poussent les patients à se tourner vers ces compléments :

- le bénéfice pour la santé de perdre du poids
- le désir d'une solution magique
- moins de contraintes demandées sur l'hygiène de vie, l'exercice physique et les régimes
- pas de frustration liée à un régime alimentaire ou à un exercice physique
- facilement disponible sans prescription médicale
- pas de consultation nécessaire avec un médecin, une infirmière ou un nutritionniste

- l'utilisation d'un produit « naturel »
- l'impression de produits sécuritaires sur la santé

Plus de 50 compléments alimentaires et 125 spécialités sont listés dans la Base de données étendue de médecine naturelle.

Il existe donc plusieurs catégories d'aide-minceur en fonction de leur mécanisme d'action.

Diverses études ont été menées pour évaluer l'efficacité de certains produits « marketing ». C'est au travers de deux articles américains [106,117] que nous vous présentons les conclusions de l'efficacité de quelques produits bien ciblés.

Ces articles sont basés sur l'analyse d'études menées sur différents compléments alimentaires.

### **2.2.2 Les compléments qui diminuent l'absorption des graisses alimentaires**

Ils se combinent aux graisses contenues dans l'alimentation pour former un complexe indigestible qui sera ensuite éliminé naturellement dans les selles.

Intérêt : diminuer l'absorption des graisses au niveau intestinal, donc réduire l'apport lipidique.

Le chitosane, polysaccharide cationique, devrait empêcher l'absorption des graisses en fixant les molécules chargées négativement dans l'intestin.

Malgré plusieurs études, le chitosane n'a pas montré de réelle efficacité.

Cependant le chitosane est un produit sécuritaire dans son emploi à court terme, même s'il est considéré comme inefficace dans la perte de poids.

### **2.2.3 Les compléments qui suscitent et accroissent la thermogénèse**

Ils augmentent la production d'énergie et de chaleur par des moyens nutritionnels et biochimiques.

Ephedra sinica est une plante native de Chine et de Mongolie qui contient des composés sympathomimétiques (alcaloïdes).

On retrouve très souvent des combinaisons d'alcaloïdes d'Ephedra avec de la caféine ou des plantes en contenant (guarana, maté.....) pour perdre du poids.

Des études montrent une réelle perte de poids par la prise d'Ephedra comparée à un produit placebo, cependant plusieurs effets secondaires sont très souvent relatés.

Des effets tels que : hypertension, arythmie ou infarctus du myocarde sont très souvent retrouvés.

Les spécialités renfermant de l'Ephedra comprenaient seulement 0,8% des ventes des compléments alimentaires en 2001 alors qu'elles étaient responsables de 64% d'effets secondaires dues à l'utilisation de plantes rapportés au centre antipoison des Etats Unis la même année.

Bien que la combinaison éphédra-caféine devrait être efficace dans la perte de poids modérée, la FDA (Food and Drug Administration) par souci de sécurité a retiré du marché ces produits en avril 2004.

### **2.2.4 Les compléments qui augmentent la satiété**

Deux types de compléments peuvent être utilisés :

a- Les molécules agissant sur des récepteurs cérébraux ayant un effet satiétogène : phénylalanine et tryptophane.

b- Les substances à fort pouvoir osmotique qui vont gonfler dans l'estomac et augmenter le volume du bol alimentaire, déclenchant mécaniquement un effet satiétogène :

c'est le cas des fibres solubles, qui théoriquement absorbent l'eau et qui sont des suppléments à basses calories. Les fibres pourraient aussi contrôler l'hyperlipidémie et le diabète, deux facteurs de comorbidité chez les patients avec obésité.

Exemples : gomme guar, glucomannane, psyllium

Cependant aucune étude n'a démontré un réel effet sur la perte de poids lié à l'utilisation de ces produits.

### **2.2.5 Les compléments qui régulent la glycémie et qui évitent les fringales de carbohydrates**

Ils favorisent la transformation du sucre sanguin en glycogène stocké dans le foie et les muscles afin de limiter la transformation des glucides en graisse de réserve des calories excédentaires.

Exemple : Le chrome

Le déficit en chrome est associé à l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'hypertriglycéridémie et à des taux faibles d'HDL [162].

On pense que le chrome aurait un rôle dans le métabolisme lipidique et glucidique, influant le poids et la composition corporelle, chez les patients déficitaires.

En ce qui concerne le ginseng, bien que certaines données lui suggèrent un rôle dans la tolérance au glucose, aucune étude n'a pu montrer une différence significative dans la perte de poids contre placebo.

### **2.2.6 Les compléments qui augmentent l'élimination de l'eau**

Certaines plantes ont la propriété d'être drainante et de limiter la rétention hydrosodée.

Le pissenlit (*Taraxacum officinale*) semble avoir une activité diurétique et le cascara (*Rhamnus purshiana*) une activité laxative.

Aucune de ces plantes n'a été étudiée spécifiquement dans la perte de poids chez l'homme.

Cependant, l'utilisation au long terme pourrait causer des effets secondaires similaires aux diurétiques conventionnels et aux laxatifs.

### **2.2.7 Les autres compléments**

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) a souvent été retrouvé dans des compléments amincissants bien qu'aucune donnée n'ait démontré son rôle dans la perte de poids.

La spiruline (connue aussi sous le nom d'algue bleue-verte) contient de la phénylalanine capable d'inhiber l'appétit et sa teneur riche en protéine expliquerait sa présence fréquente dans les compléments alimentaires.

Mais depuis 1981 la FDA déclara cette algue inefficace dans la perte de poids et aucune étude postérieure prouvant le contraire n'a été publiée.

### **2.2.8 Conclusion**

En conclusion ces analyses restent plutôt mitigées.

Les résultats étudiés à partir des différentes sources sont encourageants dans certains cas, mais ils ne prouvent pas réellement l'efficacité des compléments alimentaires dans la réduction du poids corporel.

Les seules exceptions sont *Ephedra sinica* et l'éphédrine.

Ces traitements, cependant, sont associés à des effets secondaires.



Un critère adapté d'une revue récente pourrait être utilisé pour développer des recommandations cliniques pour chaque supplément.

S'il y a une évidence forte pour un produit de qualité, de sécurité et d'efficacité, il serait raisonnable de recommander ce produit mais malheureusement ces spécialités hors AMM échappent à la qualité du suivi médical. Actuellement une réglementation plus rigoureuse devient indispensable.

Il faut donc décourager l'utilisation de certains produits quand il y a une forte évidence de manque de qualité, sécurité et efficacité (éphédrine, chitosane, gomme guar).

Enfin, pour les produits qui ne rentrent pas dans l'une de ces catégories, les médecins devraient avertir leurs patients sur les risques et les bénéfices de leur utilisation.

## **2.3 LA PHARMACOLOGIE DE L'AMAIGRISSEMENT**

### **2.3.1 Introduction**

Depuis des siècles nos ancêtres utilisaient les plantes comme remèdes médicaux.

Certaines avaient des propriétés anorexigènes et étaient utilisées dans ce but.

Aujourd'hui encore, dans certains pays pauvres, des travailleurs agricoles mâchent constamment des feuilles de coca pour leur faire oublier la faim et la fatigue.

De ce type de plantes sont nées des molécules pharmacologiques efficaces pour diminuer la sensation de faim.

Ces dernières années ces classes de médicaments ont été utilisées à tort et à travers, causant des dépendances physiques et psychologiques importantes et entraînant de nombreux effets secondaires, ce qui explique que la plupart d'entre elles ont été retirées du marché.

Cependant d'autres classes médicamenteuses sont encore utilisées à des fins amincissantes, bien que leur indication de départ ne soit absolument pas la perte de poids et causant ainsi très souvent des troubles secondaires.

Actuellement de nouvelles molécules ont vu le jour, ayant pour but d'aider le patient à contrôler sa prise de poids sans entraîner d'effets néfastes pour sa santé.

### **2.3.2 Les anorexigènes [40,144]**

Les anorexigènes agissent sur le système nerveux central en réduisant l'appétit :

-soit ils retardent la sensation de faim

-soit ils accélèrent la satiété

Ils dérivent tous de la phényléthylamine et sont considérés comme des amphétamines de deuxième génération.

Selon les neurotransmetteurs sur lesquels ils agissent on distingue deux types de dérivés [132] :

-les dérivés amphétaminiques

Ils agissent sur les voies catécholaminergiques, mettant en jeu la dopamine et la noradrénaline.

Ils ont une activité sympathomimétique périphérique et une action psychostimulante.

Ayant moins d'effets psychostimulants que l'amphétamine, leur utilisation prolongée expose à des risques de pharmacodépendance, de tolérance, de troubles psychotiques graves ainsi qu'à des troubles cardiovasculaires.

-les dérivés fenfluraminiques

Ils agissent sur les voies sérotoninergiques et n'ont pas d'effet sympathomimétique périphérique ni de pouvoir psychostimulant.

Les deux principaux médicaments : la fenfluramine (Pondéral®) et la dexfenfluramine (Isoméride®) ont été retirés du marché car ils ont provoqué de très graves effets indésirables.

Ils étaient à l'origine de cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le 15 septembre 1997, l'Agence du médicament a suspendu l'autorisation de mise sur le marché de ces deux médicaments et a recommandé à tous les patients ayant été exposés à ces anorexigènes pendant une durée supérieure à trois mois de faire réaliser un examen clinique à la recherche de symptômes cardiovasculaires ou respiratoires et de signes évocateurs d'une valvulopathie.

Tous les autres anorexigènes restants ont été retirés du marché en 1999.

Il existe d'autres anorexigènes sérotoninergiques tels que la fluoxétine (Prozac®).

Des études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de cette molécule sur la perte de poids.

La fluoxétine est un ISRS (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine), elle est pratiquement dépourvue d'effet direct sur la recapture de la noradrénaline, dopamine et GABA.

Aux doses de 40 à 60 mg la fluoxétine tend à réduire la prise d'aliments sucrés.

Cet effet anorexigène est transitoire et souvent faible, si bien que la fluoxétine n'a pas obtenu de mise sur le marché pour cette indication.

Cependant il ne faut pas perdre de vue l'usage détourné de certains antidépresseurs chez des patients qui veulent par tous les moyens maigrir, et ceci à l'aide quelques fois de prescriptions médicales abusives.

### **2.3.3 Les diurétiques**

Il n'existe pas de justification thérapeutique à l'emploi de diurétiques pour perdre du poids.

En effet la teneur en eau du tissu adipeux chez l'obèse est identique à celle d'un individu normopondéral.

De plus, les diurétiques thiazidiques peuvent aggraver l'insulinorésistance et favoriser l'hyperglycémie.

Ils peuvent également entraîner une hyperuricémie et favoriser la crise de goutte.

Ils peuvent être responsables d'hypokaliémie et ainsi favoriser les troubles du rythme cardiaque.

### **2.3.4 Les laxatifs**

Il existe plusieurs classes de laxatifs :

-les laxatifs de lest

-fibres alimentaires contenues dans le son des céréales et dans les végétaux (cellulose, pectine) ou polysaccharides non digestibles

-augmentent le bol fécal grâce à leurs propriétés hydrophiles

-les laxatifs osmotiques

- dissaccharides de synthèse ou macrogol
- attirent l'eau dans les sels et permettent ainsi une bonne hydratation du bol fécal

-les laxatifs lubrifiants

- huile minérale de paraffine ou de vaseline non résorbée par l'intestin
- capable de lubrifier la paroi intestinale et de ramollir les selles

-les laxatifs stimulants

- divers molécules existent : bisacodyl, docusate sodique, picosulfate de sodium, les anthraquinoniques
- augmentent la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines

-les laxatifs par voie rectale

- suppositoires ou microlavements
- utilisés par voie rectale en provoquant le réflexe de défécation

De toutes ces classes, seuls les laxatifs de lest peuvent avoir un intérêt dans le traitement de la prise de poids par leur effet satiétogène [166].

Il est très dangereux d'utiliser les laxatifs pour une autre indication que la constipation, en raison des nombreux effets secondaires observés :

- douleurs abdominales
- malabsorption intestinale
- suintement anal
- rectites
- colopathies chroniques
- perturbations hydroélectrolytiques dont hypokaliémie

Il faut donc être très vigilant quant à l'utilisation en chronique des laxatifs chez des femmes obnubilées par leur poids.

### **2.3.5 Les substances thermogéniques**

Les substances adrénérgiques à effet thermogénique telles que la phénylpropanolamine (ou éphédrine) permettent de reproduire les effets d'un exercice modéré [166].

Elles augmentent les dépenses énergétiques, sont souvent associées à la caféine, et ont un effet significatif sur le poids.

Mais l'éphédrine possède de dangereux effets secondaires à long terme tels que l'hypertension artérielle, la tachycardie, l'insomnie ou la nervosité.

C'est pourquoi, le 22 février 2001, les préparations magistrales à base de phénylpropanolamine ont été suspendues pour un an puis une décision de l'AFSSAPS du 31 août 2001 a définitivement interdit « la préparation, l'importation, l'exportation, la prescription et la délivrance de toutes les préparations à base de phénylpropanolamine » (Journal Officiel, *Revue prescrire*, 2001 sept.).

### **2.3.6 Les médicaments actuels [166]**

Ces médicaments sont réservés aux patients en fort surpoids, souvent obèses, mais nous avons tenu à les évoquer dans ce paragraphe pour montrer quelles sont les seules aides médicamenteuses ayant une réelle indication dans la perte de poids.

Seulement trois molécules ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Elles sont toutes trois listées, ce qui permet obligatoirement d'obtenir un suivi médical pour le patient désireux de perdre du poids.

La dernière est la plus récente, sa mise sur le marché était prévue pour l'année 2006.

### **2.3.6/a L'orlistat (Xénical®)**

Mécanisme d'action : inhibiteur des lipases gastrointestinales en se fixant sur leurs sites actifs, empêchent l'hydrolyse des triglycérides alimentaires en monoglycérides et en acides gras libres absorbables

Indication : utilisé en association avec un régime hypocalorique et hypolipidique dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou du surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>)

Contre-indications : .syndrome de malabsorption chronique ou cholestase  
.hypersensibilité connue au produit  
.grossesse, allaitement et enfants (absence d'étude)

Précaution d'emploi : assurer une alimentation riche en fruits et en légumes pour un apport suffisant en vitamines, voire une supplémentation multivitaminique (prise au mois deux heures après)

Interactions médicamenteuses :

- .déconseillées : acarbose, ciclosporine et amiodarone
- .à utiliser avec précautions : anticoagulant, vitamines liposolubles et le bêta- carotène .

Effets indésirables : selles impérieuses ou émission de graisses dans les selles

### **2.3.6/b La sibutramine (Sibutral®)**

Initialement la sibutramine était utilisée dans le traitement de la dépression puis après quelques années, les chercheurs se sont rendus compte que par l'intermédiaire de ses métabolites primaires et secondaires actifs cette molécule était efficace dans le traitement de l'obésité [49].

Mécanisme d'action : psychotrope structurellement proche des amphétamines mais ayant un mode d'action différent : anorexigène d'action centrale par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Indication : utilisé en association avec des mesures diététiques : traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ou du surpoids (IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>) associé à d'autres facteurs de risque tels que diabète de type II ou dyslipidémies.

Contre-indications : .hypersensibilité connue au produit

- .hypertension artérielle non contrôlée
- .antécédents de pathologies cardiaques
- .antécédents de troubles du comportement alimentaire
- .troubles psychiatriques
- .insuffisance hépatique ou rénale sévère
- .risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de rétention urinaire
- .grossesse, allaitement, enfants < 18 ans, sujets > 65 ans

Précaution d'emploi :

- .surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque tous les 15 jours pendant 3 mois, puis tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois : arrêt si augmentation de la TA > 10 mm de Hg ou augmentation de la FC > 10 battements / min
- .rechercher l'apparition de signes d'HTAP
- .utiliser avec prudence en cas de syndrome d'apnée du sommeil, épilepsie, insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée, antécédents familiaux de tics moteurs ou verbaux et chez les conducteurs ou utilisateurs de machines
- .pour les femmes : à utiliser sous contraception efficace

Interactions médicamenteuses :

- absolues : IMAO
- déconseillées : médicaments augmentant les taux cérébraux de sérotonine, alcool
- à prendre en compte : les inhibiteurs de la cytochrome CYP3A4, sympathomimétiques



Effets indésirables : céphalées, bouche sèche, insomnie, anxiété, constipation, tachycardie, palpitations, augmentation de la tension artérielle, crise d'angor

### **2.3.6/c le Rimonabant (ACOMPLIA®) [167,175]**

Mécanisme d'action : antagoniste sélectifs des récepteurs CB1 (récepteurs aux cannabinoïdes) présents dans le cerveau et dans les organes périphériques intervenant dans le métabolisme du glucose et des lipides. Il freine la suractivation du système endocannabinoïde : ce système régule le poids corporel, l'équilibre énergétique ainsi que le métabolisme des glucides et des lipides.

Indication : traitement des patients obèses (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC>27 kg/m<sup>2</sup>) avec facteurs de risques associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique.

Contre-indication : .insuffisance rénale sévère

.insuffisance hépatique

.troubles psychiatriques graves non contrôlés

.grossesse et allaitement

.accident cardiovasculaire grave récent de moins de 6 mois

Précautions d'emploi : insuffisance rénale moyenne, patient >75 ans, épilepsie et allergie au galactose.

Interactions médicamenteuses : kétonazole, érythromycine et la cimétidine.

Effets indésirables : nausées et diarrhées, altération de l'humeur avec troubles dépressifs, anxiété et vertiges

### 2.3.7 Conclusion

Le métabolisme et l'utilisation énergétique des aliments sont des fonctions endocriniennes périphériques.

Certaines découvertes récentes ont conduit à une meilleure compréhension du contrôle pondéral placé sous la dépendance de récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs et hormones essentiels.

L'obésité ou le surpoids résulte d'un déséquilibre entre les apports caloriques et la dépense énergétique.

Ce type de découverte suggère l'idée que les traitements de l'obésité du futur seront basés sur des mécanismes à la fois centraux (diminution de la faim) et périphériques (augmentation des dépenses énergétiques) [132].

Le médicament Acomplia® s'inscrit donc dans cette optique, mais d'après l'article de juin 2006 de la revue *Prescrire*, son efficacité reste modérée avec une perte de poids de l'ordre de 4 à 5 kilos en un an et une reprise au bout de neuf mois. D'autre part il faut rester vigilant face aux effets secondaires pouvant survenir au long terme.

En attendant de nouvelles molécules pharmacologiques, il est important de redoubler de vigilance face à l'utilisation abusive des médicaments dans la perte de poids.

# TROISIEME PARTIE

## LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES D'ACTUALITE



## **3.1 LE CALCIUM, NOUVEL ACTEUR CONTRE L'OBESITE ?**

### **3.1.1 Introduction**

Le calcium a longuement été étudié dans diverses pathologies, notamment l'ostéoporose, l'hypertension artérielle et même certains cancers [52].

Lors d'études d'observation sur la consommation alimentaire aux Etats Unis (Nhanes I,II et III), des relations inopinées ont vu le jour.

En effet, les personnes ayant eu des apports en calcium important auraient un poids inférieur à ceux ayant eu un apport faible.

De plus, des études épidémiologiques comparant des groupes supplémentés en calcium contre placebo sembleraient confirmer cet effet [12,41,60].

Récemment de multiples travaux ont vu le jour, notamment aux Etats-Unis, pour essayer de trouver un lien scientifique entre le calcium et le poids.

Actuellement des hypothèses bien définies se sont mises en place et pourraient expliquer le réel bénéfice de l'apport en calcium dans la surcharge pondérale [97].

### **3.1.2 Relation calcium-dyslipidémie**

Le calcium est un cation divalent capable de former dans l'intestin des savons insolubles avec les acides gras [80].

Il diminue ainsi l'absorption des graisses\*, ce qui permet de réduire la production de VLDL et de cholestérol sanguin et d'augmenter ainsi la captation des LDLc par le foie.

Il semble toutefois que cet effet soit modeste et ne puisse suffire à expliquer les pertes de poids et de masse grasse constatées tant chez l'animal que chez l'homme [102,151].

\*sachant que le calcium est capable de limiter l'absorption des graisses, les produits laitiers industriels à 0% de matière grasse n'ont pas d'intérêt puisque le calcium peut en réduire une partie.

### **3.1.3 Relation calcium-masse adipeuse**

En 1984 une association inverse entre l'apport calcique et la perte de poids a été mise en évidence par l'analyse des données de l'enquête américaine NHANES I (National Health And Nutrition Examination Survey I) mené par l'épidémiologiste McCarron [87].

Le manque de base scientifique à ce moment là a relégué cette observation au simple fruit du hasard.

Mais récemment, un autre chercheur, Zemel, dans une analyse de données de NHANES-III [148], a trouvé une très forte association entre les risques relatifs de l'obésité et l'apport en calcium. Cette étude NHANES III avait été conduite de 1988 à 1994 et avait pour but d'évaluer les américains non institutionnalisés et différents paramètres de leur santé .

D'autres études épidémiologiques rétrospectives se sont alors enchaînées dans les années suivantes [66,130], afin de retrouver l'effet bénéfique d'une supplémentation calcique dans la perte de poids.

Actuellement le chercheur Zemel a établi une base physiologique dans l'association calcium/surpoids. Le but étant de prouver, dans un contexte différent, que l'apport calcique possède aussi un effet sur le poids.

### **3.1.4 Les études épidémiologiques**

#### **3.1.4/a Etude épidémiologique de Davies**

Dans cette étude, Davies et son équipe [41] ont repris et analysés cinq études cliniques américaines de l'équipe de Heaney orientées sur le calcium et l'os et conduites par le Centre de Recherche d'Ostéoporose.

Le but de l'analyse de Davies est d'évaluer la relation entre apport calcique et poids corporel à partir de ces études, dont les objectifs de départ étaient l'implication du calcium dans l'ostéoporose.

Voici les 5 études dont sont tirées les données :

**-« YWS » : Young Women Study**

Cohorte de 184 patientes en bonne santé d'une vingtaine d'années suivies pendant 4 ans

**-« TCD » : Treatment of Calcium Dietary**

Cohorte similaire à la précédente avec de jeunes participantes dans un essai contrôlé randomisé de supplémentation de calcium

**-« nuns »**

Etude prospective sur le métabolisme du calcium et le statut osseux dans des intervalles de 5 ans, cohorte de 191 nones en péri-ménopause

**-« MBx » : Mass Bone**

Etude de la dynamique osseuse et des marqueurs biochimiques dans une cohorte de 75 femmes en bonne santé en périménopause observées sur des intervalles allant de 6 mois à 5 ans

**-« Van »**

Essai contrôlé randomisé avec un apport calcique chez 216 femmes âgées

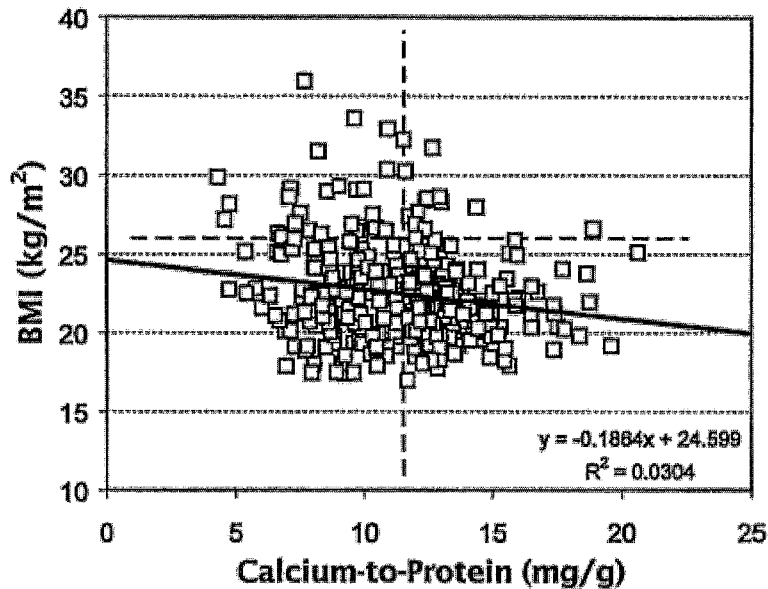


**Tableau IV : Description des 5 études utilisées dans le rapport de Davies**

Nom de l'étude	Nbre De patients	Age (moyenne et trznche)	Type analyses	Durée d de l'obs°	Variable observée	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Durée d'apport en calcium	Calcium (mg/J)	Protéines (mg/gr)	Ref.
<b>YWS</b>	150	21 (18-26)	Observational; baseline data	NA	BMI	22.76 ± 3.19	7-day diet diary	784 ± 306	11.78 ± 2.82	9
<b>TCD</b>	198	23 (19-28)	Observational; baseline data	NA	BMI	22.26 ± 2.865	7-day diet diary	606 ± 185	11.13 ± 2.79	Not yet published
<b>Nuns</b>	146	42 (35-58)	Observational; longitudinal	21.7	Weight	24.00 ± 4.15	7-day diet diary	740 ± 255	10.43 ± 2.69	12
<b>MBx</b>	70	48 (46-54)	Observational; longitudinal	8.47	Weight	25.74 ± 4.65	7-day diet diary	642 ± 304	9.75 ± 2.57	11
<b>Van</b>	216	73 (59-89)	Randomized, controlled trial	3.89	Weight	28.39 ± 4.83	NA	+1200 <sup>1</sup>	NA	10

A noter que : Certaines patientes des différentes études n'ont pas été prises en compte à cause de maladies ou de facteurs extérieurs qui ont pu modifier le poids et par conséquent fausser les observations.

Figure 13 : Tracé des valeurs de l'IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )(= BMI en anglais) en fonction du rapport calcium/protéines( $\text{mg}/\text{g}$ ) des 348 patientes reprises dans les études YWS et TCD.



-la ligne horizontale en pointillé représente la limite entre le poids normal et le surpoids.

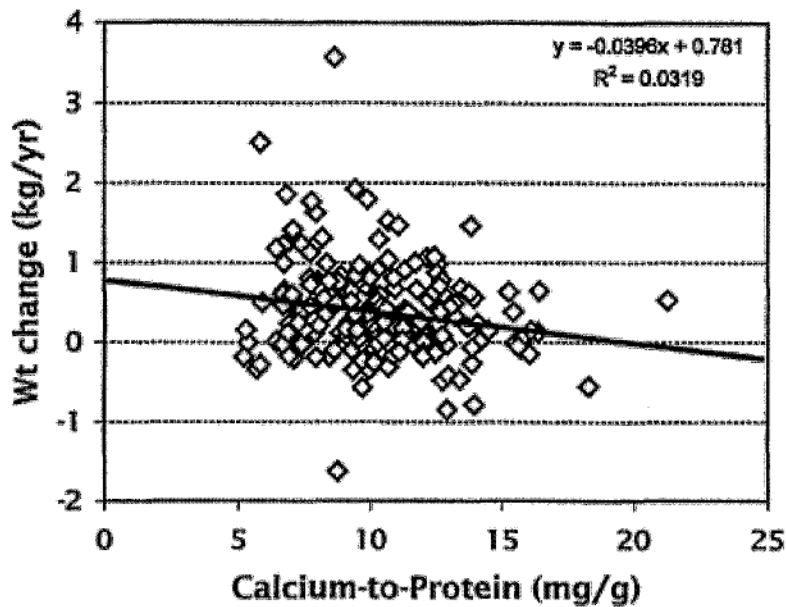
-la ligne verticale en pointillé représente le rapport moyen calcium/protéines pour les 348 sujets.

-la droite en gras représente le rapport entre la concentration de calcium (en  $\text{mg}/\text{g}$ ) donnée aux patientes et l'indice de masse corporelle (en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

⇒ la pente de la droite étant négative, on constate que plus le rapport calcium/protéine est élevé et plus l'indice de masse corporelle diminue.



**Figure 14 : Tracé des valeurs de changement de poids (kg/année) en fonction du rapport calcium/protéines (mg/g) des 216 patientes de l'étude Van.**



Dans l'étude Van les deux groupes (complémenté et non complémenté en calcium) ont perdu du poids durant les quatre ans d'observation. Cependant, la perte de poids a été plus importante pour le groupe complémenté (-0,671 kg/année) que pour le groupe placebo (-0,325 kg/année).

En conclusion, la différence significative de perte de poids retrouvée dans l'étude Van peut sans doute être attribuée au calcium. D'autre part, les associations mises en évidence dans les quatre autres études peuvent aussi être expliquées en partie par des différences d'apport calcique. Cependant le poids est une variable dépendante de multiples facteurs, il est donc difficile d'attribuer le calcium comme seul acteur responsable. De plus, aucune étude clinique direct n'a été entreprise avec pour variable principale l'indice de masse corporelle en fonction d'un apport calcique.

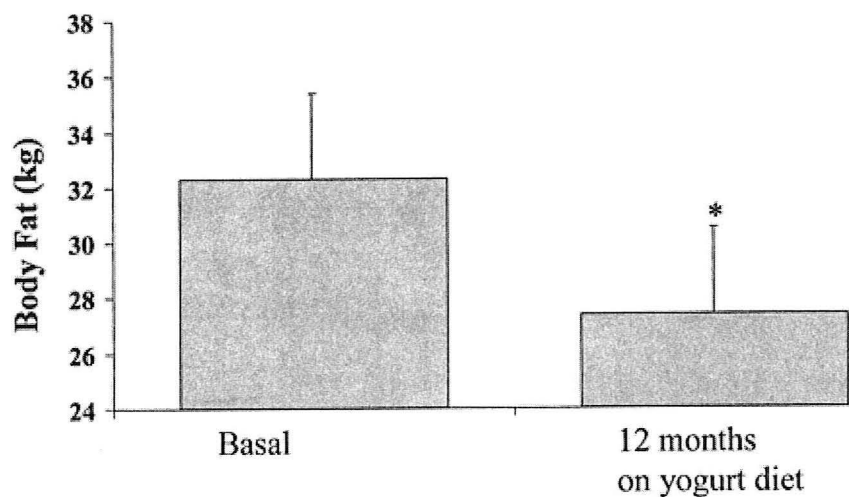
Malgré toutes ces incertitudes il est important de prendre en compte le rôle du calcium dans la perte de poids : dans tous les cas, un apport calcique adéquat assuré par un régime comportant aussi des légumes et des fruits est le gage d'une alimentation équilibrée qui contribue à la prévention de nombreuses maladies.

### 3.1.4/b Relation apport calcique et perte de poids

Le chercheur Segal et son équipe [120] ont effectué en 1988 une étude clinique concernant le rôle du calcium sur l'hypertension dans une population d'obèses afroaméricains.

Les sujets ont reçu un apport entre 400 et 1000 mg de calcium par jour par la prise de deux yaourts.

**Figure 15 : Effets d'un régime enrichi en calcium ( $1029 \pm 74$  mg/j soit la prise de deux yaourts) pendant 12 mois sur la masse grasse d'hommes obèses afro-américain.**



Durant cette étude, au bout d'un an, les chercheurs ont constaté la perte de 4,9 kg de masse grasse chez ces patients. Mais malgré cette relation, aucune étude à cette époque n'a été menée pour tenter d'expliquer ce lien.

Il a fallu attendre jusqu'en 2000 pour que le chercheur Zemel et son équipe [164] s'intéressent de nouveau à cette étude et tente d'expliquer au travers d'expériences cliniques la relation trouvée.

### **3.1.5 Les études expérimentales**

Le chercheur Zemel [165] a entrepris des études expérimentales sur les cellules adipocytaires de l'homme et sur les souris afin de démontrer et d'expliquer un effet biochimique par apport de calcium sur la masse grasse.

#### **3.1.5/a Rôle de la protéine agouti [161]**

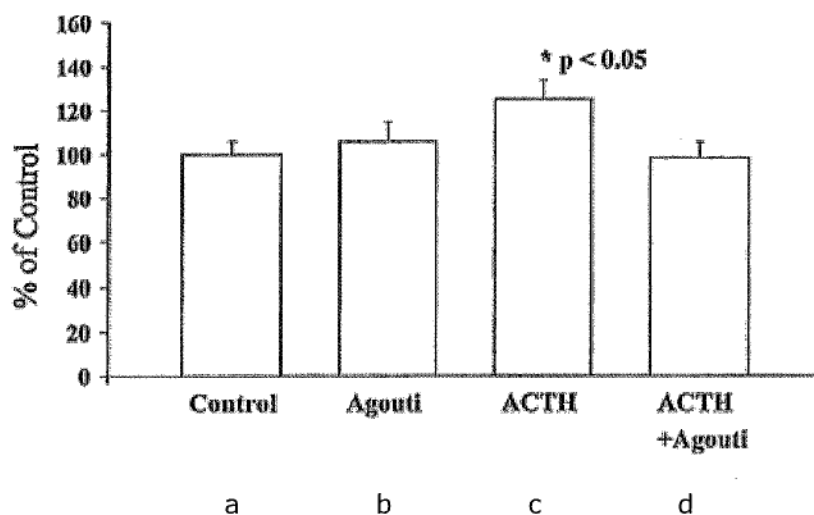
Zemel et son équipe ont étudié la protéine de souris agouti : elle est normalement impliquée dans la régulation du développement de la couleur du pelage, uniquement pendant la croissance de l'animal. Mais des mutations dominantes sur la région promotrice du gène provoque une surexpression de la protéine agouti tout au long de la vie de la souris, ce qui résulte d'un changement de couleur du pelage chez les souris mutées. D'autre part, cette protéine est aussi impliquée dans le syndrome d'obésité et d'insulinorésistance.

La protéine agouti rentre en compétition avec l' $\alpha$ -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) et se fixe donc sur les récepteurs MCR-1 (Melanocortin Receptor), ce qui explique le changement de couleur du pelage de la souris.

D'autre part, la protéine agouti peut se lier à un autre récepteur : MCR-2 qui est spécifique de l'ACTH et rentre en compétition avec elle. Cette hormone, sécrétée par l'hypophyse, en se fixant sur les récepteurs MCR-2, est capable d'augmenter la lipolyse.

De plus, indépendamment de cette action, la protéine agouti est capable de réguler plusieurs fonctions comme l'augmentation de calcium intracellulaire adipocytaire (action sur les canaux calciques), tant au niveau de cellules murines qu'humaines, d'où son utilisation dans les expériences sur les cellules adipocytaires humaines.

**Figure 16: Les effets à court terme (1h) de la protéine agouti sur la lipolyse induite par l'ACTH de cellules adipocytaires humaines**



a: cellules adipocytaires témoins

b: cellules adipocytaires avec ajout de protéine agouti

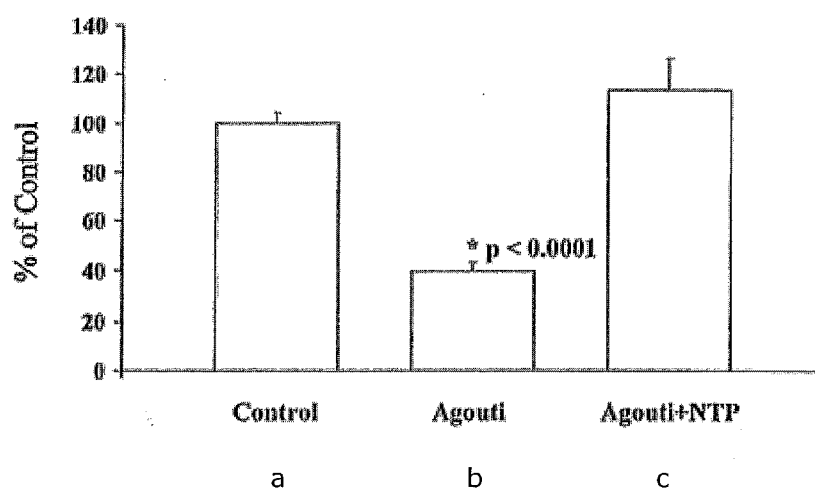
c : cellules adipocytaires avec ajout d'ACTH

d : cellules adipocytaires avec ajout de protéine agouti et d'ACTH

Pour mettre en évidence le rôle de la protéine agouti sur la lipolyse, ils ont étudié à la fois l'action d'agouti sur les cellules adipocytaires témoins (b) et sur les cellules contenant l'hormone ACTH induisant la lipolyse (d).

⇒ **A court terme (1h), l'exposition des adipocytes humains en présence de 100 nM de protéine agouti recombinante n'a pas eu d'effet sur la lipolyse de base (b). En revanche, la protéine recombinante agouti a complètement bloqué la lipolyse induite par l'ACTH (d).**

**Figure 17: Les effets à long terme (24h) de la protéine agouti sur la lipolyse des cellules adipocytaires humaines**



a : cellules adipocytaires témoins

b : cellules adipocytaires avec la protéine agouti

c : cellules adipocytaires avec la protéine agouti et la nitrendipine (inhibiteur calcique)

**⇒ A plus long terme (24h), le traitement par 100 nM de protéine agouti sur les cellules adipeuses humaines a aboutit à une diminution de 60% de lipolyse par rapport au témoin (b). D'autre part, l'ajout de 30  $\mu$ M d'une autre molécule, la nitrendipine (inhibiteur calcique), a permis de bloquer l'action de la protéine agouti (c).**

En conclusion, à court terme, la protéine recombinante agouti est capable d'antagoniser l'ACTH, donc de bloquer la lipolyse induite par cette hormone via les récepteurs MCR-2 sans avoir d'effet direct sur les cellules adipocytaires. A long terme, elle est capable d'inhiber directement la lipolyse au niveau des adipocytes via un mécanisme complexe permettant l'entrée de calcium intracellulaire.

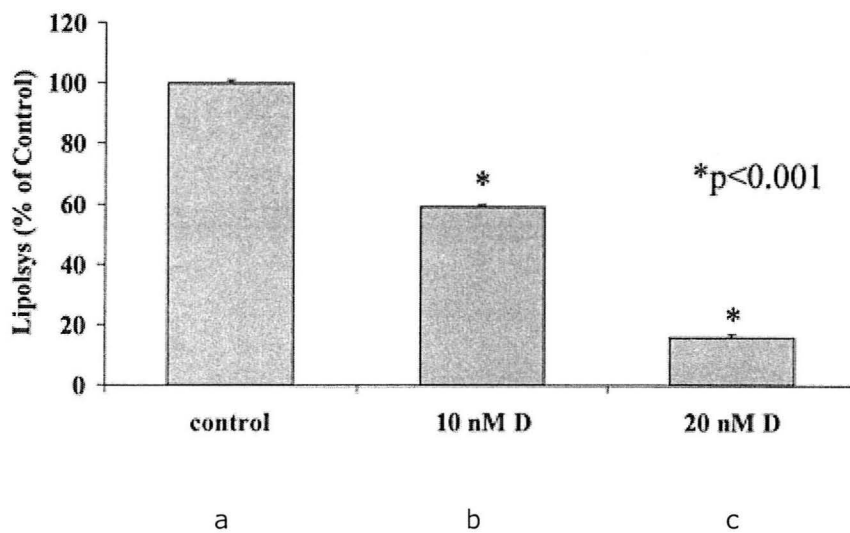
Ainsi, la protéine agouti permet de mettre en évidence que l'entrée de calcium dans la cellule adipocytaire humaine possède un rôle dans la diminution de la lipolyse.

### 3.1.5/b Rôle du calcium et de la vitamine D3 sur les cellules adipocytaires

Le calcium intracellulaire joue un rôle clef dans les désordres métaboliques associés à l'obésité et à l'insulinorésistance. En fait, l'augmentation de calcium intracellulaire au niveau adipocytaire permet le stockage de triglycérides dans les adipocytes humains en exerçant un contrôle coordonné entre la lipogenèse et la lipolyse, ce qui augmente au final la formation des lipides.

#### 3.1.5/b1 Expériences sur des cellules humaines

Figure 18 : Effets de la vitamine D3 sur la lipolyse de cellules adipocytaires humaines



a: cellules adipocytaires témoins

b: cellules adipocytaires avec ajout de 10nM de vitamine D3

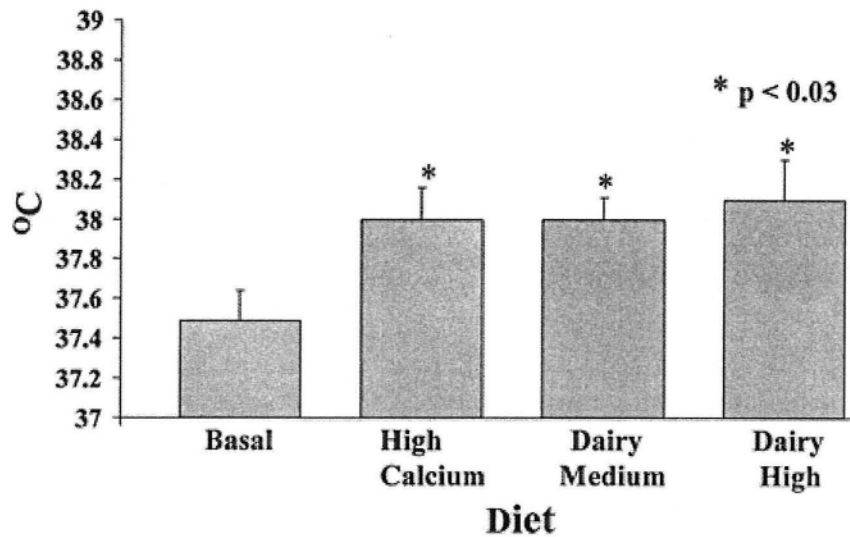
c: cellules adipocytaires avec ajout de 20nM de vitamine D3

Avec une dose croissante de vitamine D3 ( 10 nM puis 20 nM), on observe une diminution de la lipolyse par rapport au témoin.

⇒ **La vitamine D3 a donc un effet antilipolytique sur les cellules adipocytaires humaines.**

### 3.1.5/b2 Expériences sur des souris

**Figure 19 : Effets du calcium et des produits laitiers sur la température corporelle chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti (obèses)**



**Basal** : le groupe de souris a été nourri avec un régime de base, sans modification

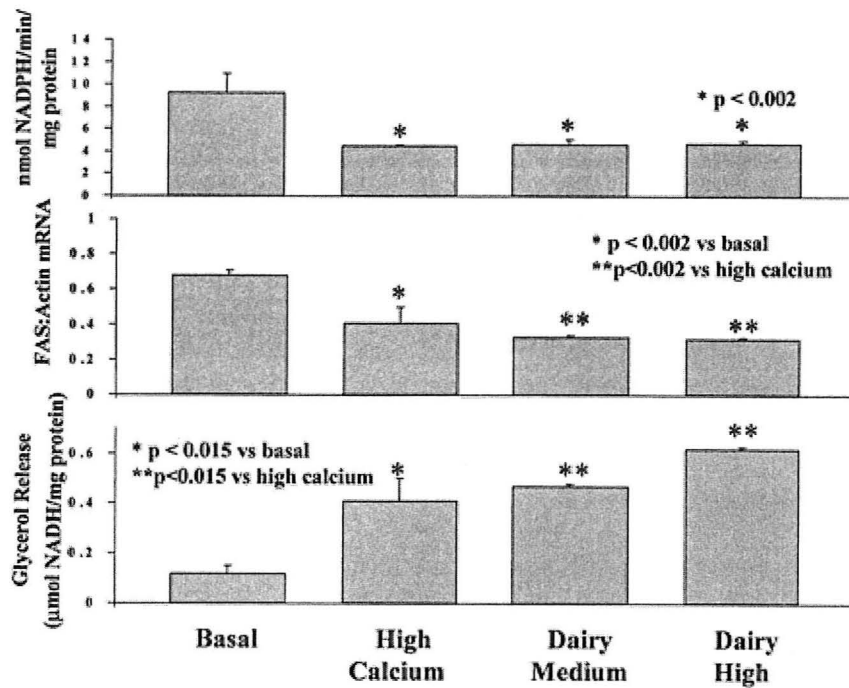
**High calcium** : le groupe a reçu le régime de base avec une supplémentation en  $\text{CaCO}_3$  pour augmenter le calcium à 1,2 %

**Dairy medium** : le groupe a reçu un régime laitier où 25% de la protéine de lait a été remplacée par du lait en poudre sans matière grasse enrichie en calcium à 1,2%

**Dairy high** : le groupe a reçu un régime laitier où 50% de la protéine de lait a été remplacée par du lait en poudre sans matière grasse augmentant le calcium à 2,4%.

⇒ **L'apport en calcium ou en produit laitier permet d'augmenter la température de 0,6 degré en moyenne. Donc le calcium ou les produits laitiers permettent d'augmenter la thermogénèse chez la souris.**

**Figure 20: Effets du calcium ou des produits laitiers sur l'activité de la synthèse des acides gras, sur l'ARN messager de l'acide gras synthétase et sur la lipolyse chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti.**



Les régimes alimentaires apportés aux souris sont les mêmes que dans l'expérience précédente.

Les résultats montrent que :

Schéma a (en haut): diminution du NADPH par apport de calcium ou de produits laitiers donc diminution de la lipogénèse.

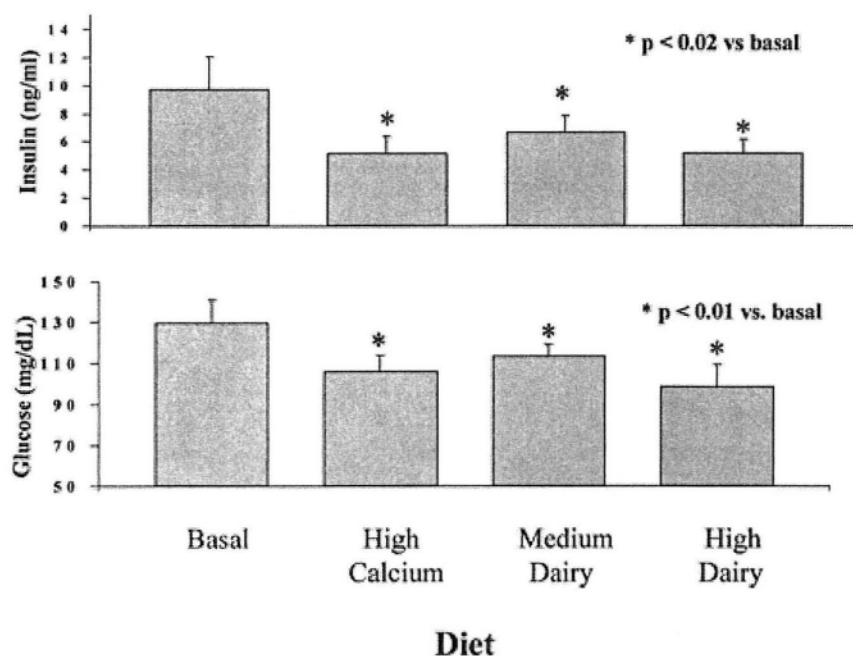
Schéma b (au centre) : diminution de la transcription du gène de l'enzyme FAS (Fat Acide Synthase) par les mêmes apports, donc diminution de la lipogénèse.

Schéma c (en bas) : augmentation du taux de glycérol par les mêmes apports, donc augmentation de la lipolyse.

⇒ **Par conséquent, la supplémentation en calcium ou en produits laitiers permettrait de stimuler la voie des lipides (lipolyse) et de freiner la voie des glucides (glycogénolyse).**



**Figure 21 : Effets du calcium et des produits laitiers sur le taux de glucose sanguin et le niveau d'insuline chez des souris transgéniques exprimant la protéine agouti.**



Les régimes alimentaires apportés aux souris sont les mêmes que dans les expériences précédentes.

Les résultats montrent que :

Schéma a (du haut) : diminution de l'insuline avec des apports riches en calcium

Schéma b (du bas) : diminution du taux de glucose avec des apports riches en calcium

⇒ **La prise de calcium ou de produits laitiers permet de baisser le taux d'insuline et de glucose.**

### **3.1.5/c Conclusion des études expérimentales**

Une diminution de la lipogenèse ou une augmentation de la lipolyse pourrait être le résultat d'un régime supplémenté en calcium.

Ainsi les effets néfastes d'un régime riche en graisse ou en sucre pourraient être diminués par l'apport important de calcium ou de produits laitiers.

En effet, l'apport calcique semble moduler l'utilisation de l'énergie, avec d'un côté un régime pauvre en calcium favorisant le stockage énergétique et, d'un autre, un régime riche en calcium réduisant ce stockage et favorisant la thermogénèse.

### **3.1.6 Mécanisme biochimique du calcium sur les cellules adipeuses [80].**

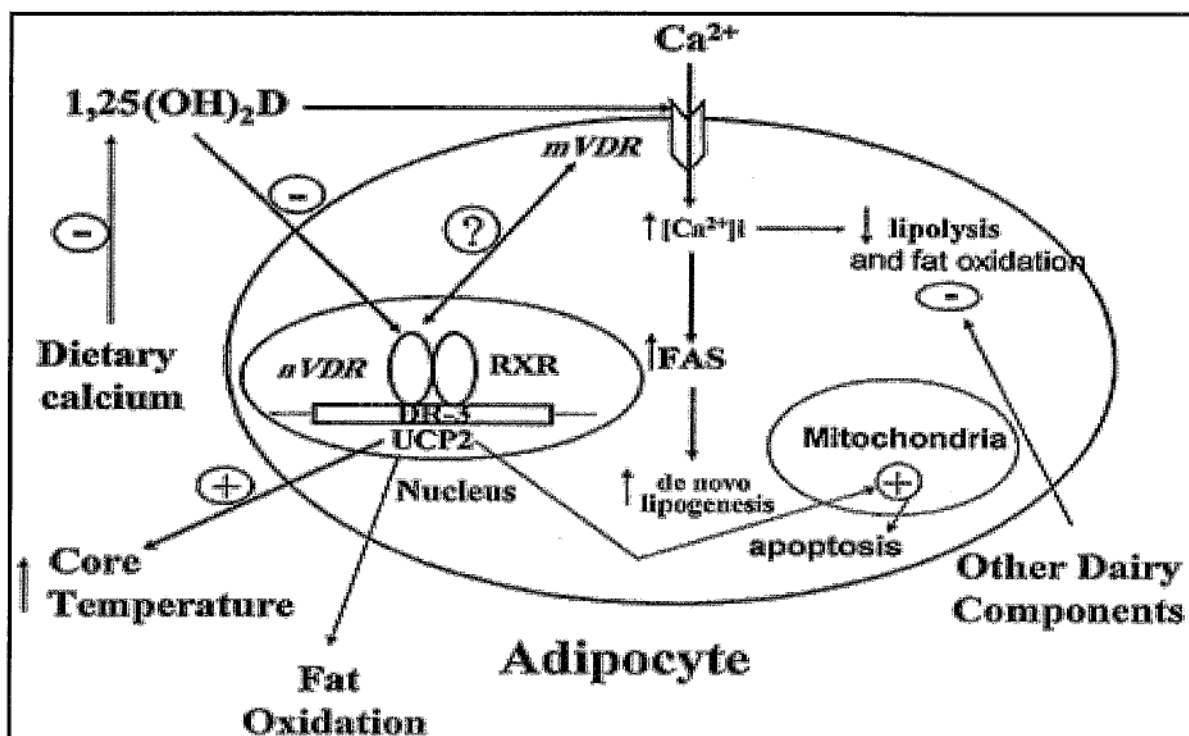
Au travers de ces études une hypothèse métabolique se met en place selon laquelle un régime pauvre en calcium entraîne l'augmentation de calcitriol (ou vitamine D3) et de parathormone, provoquant une augmentation de calcium intracellulaire au niveau adipocytaire :

-d'une part la vitamine D3 stimule l'entrée de calcium dans l'adipocyte qui permet la transcription de la protéine FAS impliquée dans la lipogenèse et qui inhibe la lipolyse

-d'autre part la vitamine D3 inhibe la transcription d'un gène DR3 traduit en une protéine : UCP2 (uncoupling protein 2) impliquée dans la thermogénèse et dans la  $\beta$ -oxydation [125].

A l'inverse un apport calcique permet à la fois d'inhiber la lipogenèse et de stimuler la lipolyse, d'augmenter la thermogénèse et la  $\beta$ -oxydation.

Figure 22: Actions de la vitamine D3 sur le métabolisme adipocytaire et influence du calcium [124].



Légende de la figure 21:

(-) Inhibition

(+) Stimulation

Core temperature : thermogénèse

Dietary calcium : régime riche en calcium

Fat oxydation : oxydation des acides gras ( ou  $\beta$ -oxydation)

FAS : Fat Acid Synthase : Acide Gras Synthétase

1,25 (OH)<sub>2</sub> D : vitamine D3 ou calcitriol

Lipolysis : lipolyse

Lipogenesis : lipogénèse

### **3.1.7 Conclusion**

Certaines études cliniques et épidémiologiques montrent clairement un lien entre l'apport quotidien en calcium au sein de l'alimentation et la perte de masse grasse.

De plus de récents essais cliniques sur des patients obèses ont vu le jour [134,165].

Cependant il faut rester vigilant car aucune étude épidémiologique n'a encore été menée sur le rôle direct d'un apport calcique dans la diminution de l'indice de masse corporelle.

De plus, des études ont montré que l'apport de calcium par les produits laitiers était plus efficace sur la perte de poids que l'apport de calcium provenant directement de complément alimentaire. De ce fait, il faudrait s'assurer que c'est bien uniquement le calcium et non pas d'autres substances retrouvées dans les produits laitiers qui seraient responsables de l'effet clinique, comme par exemple les CLA ou les prébiotiques.

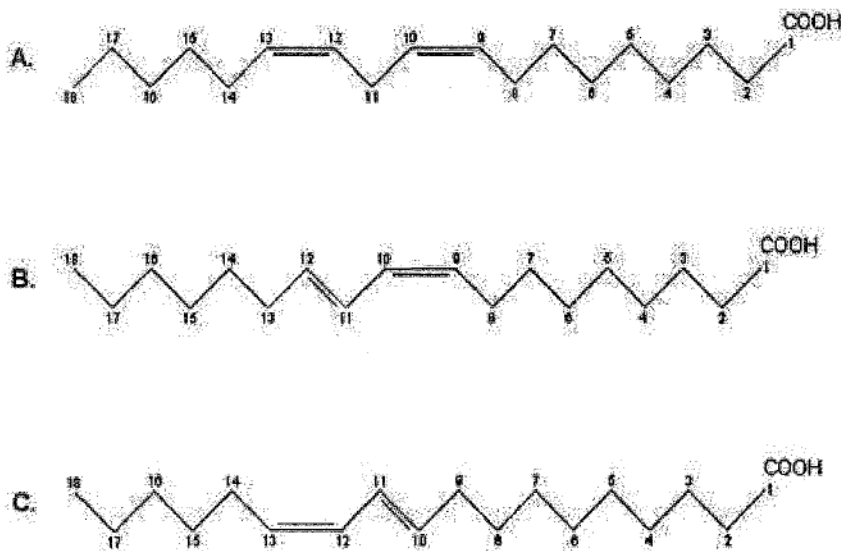
En conclusion, l'augmentation des apports en calcium doit être encouragée chez la femme ménopausée à la fois pour le contrôle de son poids mais aussi dans la prévention de l'ostéoporose.

## 3.2 LES ACIDES LINOLEIQUES CONJUGUES (OU CLA)

### 3.2.1 Introduction

Découvert il y a une dizaine d'années, l'acide linoléique conjugué (CLA) est un dérivé naturel de l'acide gras essentiel : acide linoléique (LA : C 18 :2n-6 cis-9, cis-12). Ce terme CLA fait référence à un groupe d'isomères géométriques et positionnel, dont les principaux sont en configuration cis (C 18 :2n-6 cis-9, trans-11) ou trans (C 18 :2n-6 trans-10, cis-12).

**Figure 23 : Représentation linéaire de l'acide linoléique et des CLA**



- A. Acide linoléique C 18 :2n-6 cis-9, cis-12
- B. Acide linoléique conjugué C 18 :2n-6 cis-9, trans-11
- C. Acide linoléique conjugué C 18 :2n-6 trans-10, cis-12

Les CLA se trouvent principalement dans la graisse du lait et les produits laitiers ainsi que dans les huiles de carthame et de tournesol, mais ils sont également présent dans les viandes provenant des ruminants. Ils sont produits au court de l'hydrogénation progressive de l'acide linoléique dans le rumen grâce à l'action des enzymes microbiennes de la flore intestinale. Cette bio-hydrogénation produit majoritairement du cis-9, trans-11, appelé de ce fait acide ruménique. En fonction des sources alimentaires l'acide linoléique conjugué se trouve dans les concentrations allant de 3 à 7mg/g de matière grasse. L'homme en consomme entre 0,1 et 1g/j en fonction des pays. Notre apport alimentaire en CLA s'est considérablement réduit depuis quelques décennies en raison d'une modification tant des habitudes alimentaires que du mode d'élevage du bétail. Les recherches sur les CLA ont permis de découvrir qu'ils pourraient avoir un effet bénéfique sur certaines maladies. En effet ils joueraient un rôle d'inhibition des cancers chimio-induits, réduiraient les facteurs de risque cardiovasculaire et ils auraient une action bénéfique sur le diabète. Ils pourraient agir contre le surpoids en diminuant la masse grasse, ce qui leur a valu une attention particulière en tant que nutriment thérapeutique potentiel dans la perte de poids, chez les professionnels de la santé, les athlètes et les fabricants de compléments alimentaires [108,118].

### **3.2.3 CLA et composition corporelle**

#### **Etudes correspondant à la variation de la masse corporelle sans modification du poids (animal/homme) :**

Plusieurs études de supplémentation chez l'animal ont montré que les CLA réduisaient la masse grasse et augmentaient la masse maigre, sans grande variation du poids corporel. [43].

Ces effets semblent être confirmés chez l'homme [24,129].

Ainsi Riserus *et al.*, en 2001 [113], montrèrent un effet bénéfique dans une étude randomisée en double aveugle, contre placebo, d'une supplémentation en CLA à la dose de 4,3g/j pendant 4 semaines, chez des sujets obèse âgés de 39-64 ans sur la réduction de graisse abdominale, sans effet sur le poids corporel.

Blankson *et al.* [24], ont également montré dans une étude randomisé en double aveugle, contre placebo, chez des sujets en surcharge pondérale ( $25 < \text{BMI} < 35$ ), un changement significatif de la composition corporelle avec une diminution de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre, sans modification du poids corporel après un mois de supplémentation en CLA aux doses de 3,4 ou 6,8 g/j (remarque : les effets n'étaient pas significatifs pour des doses plus faibles).

Ce bénéfice du CLA sur la masse grasse, sans effet sur le poids corporel est confirmé dans une autre étude avec un apport de 4,2g de CLA/j [139], ou encore avec un apport de 2,4 g/j de CLA, en pratiquant un exercice physique de 90 minutes quotidiennement dans une salle de gymnastique, durant 12 semaines [57,136].

Il est important de souligner qu'une modification de la masse grasse s'accompagne également d'une perturbation de la sécrétion d'hormones adipocytaires. En effet, les concentrations plasmatiques de leptine et d'adiponectine chutent de façon rapide en réponse à l'ingestion de CLA chez la souris.

Ces modifications ne peuvent pas être anodines compte tenu de l'influence qu'exerce ces deux hormones sur la réponse tissulaire à l'insuline [19,108,109].

Pourtant selon une méta-analyse réalisée à partir de 19 études de supplémentation de 4 semaines à 6 mois, aucun effet du CLA a été montré sur le poids ou la composition corporelle [79,149].

## **Etudes démontrant la modification de la composition corporelle et la perte de poids chez l'homme :**

Des études à court terme ont démontré que l'acide linoléique conjugué (CLA) pouvait réduire la masse grasse du corps [57] et augmenter la masse maigre, mais l'effet à long terme de CLA n'a pas été examiné.

Nous détaillerons les travaux menés par Gaullier JM. *et al.*, 2004, [58].

Ces auteurs se sont intéressés à l'effet des CLA sur la composition corporelle, chez des sujets en surpoids consommant un régime spécifique.

La supplémentation avec CLA-FFA (CLA sous forme d'acides gras libres) ou CLA-triacylglycérol (CLA sous forme de triacylglycérol) réduirait la masse graisseuse chez les adultes de poids excessif en bonne santé.

Cette étude randomisée, en double aveugle, avait été conçue principalement pour étudier les effets à long terme des CLA (comme mélange de 50:50 isomères de cis-9, trans-11 et trans-10, cis-12).

Les CLA existent sur le marché des compléments alimentaires sous forme de triacylglycérol et d'acides gras libres, de ce fait, les auteurs ont également voulu vérifier si l'une ou l'autre des deux formes de CLA était plus efficace.

Dans cette étude les volontaires ont des indices de masse corporelle compris entre 25-30. Les sujets ont été aléatoirement assignés dans trois groupes :

- Groupe 1 : huile d'olive (placebo, n = 59)
- Groupe 2 : 4.5 g de CLA-FFA (n = 61),
- Groupe 3 : 4,5g de CLA-triacylglycérol, (n=60)

La composition en acides gras des supplémentations est présentée dans le **Tableau V :Composition des capsules en acides gras en fonction de la teneur en CLA-FFA et CLA-triacylglycérol (annexe 1).**



Le but de l'étude était de suivre les effets des CLA sur la composition corporelle des sujets et aucune restriction dans le style de vie ou dans l'apport calorique n'a été mise en application.

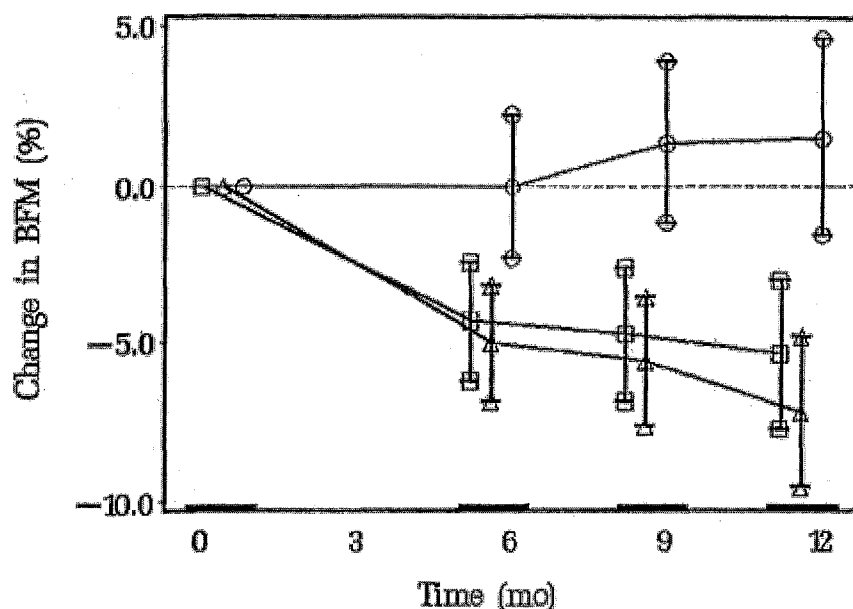
Cependant, au début de l'étude, des conseils diététiques à caractère général et des recommandations d'exercice sur demande ont été donnés aux sujets : **Tableau VI : Caractéristiques de la population étudiée dans l'étude Gaullier JM. et al.(annexe 2)**

**Tableau VII : Variations des différents paramètres étudiés, en fonction du groupe expérimental, durant 12 mois**

	Poids corporel	Masse grasse corporelle BFM	Masse maigre corporelle LBM	Masse minérale de l'os
Groupe 1 Placebo	Pas de changement P= 0,59	Pas de changement P= 0,56	Pas de changement P= 0,55	Pas de changement P= 0,55
Groupe 2 CLA-FFA	Diminution P = 0.02	Réduction P < 0.05	augmentation P= 0.009	Légère diminution P= 0,01
Groupe 3 CLA-triacylglycérol	Diminution P < 0.001	Réduction P < 0.05	augmentation P= 0.008	Pas de changement P= 0,47

Concernant les analyses sanguines, il n'y a pas eu de différence significative durant les douze mois entre les trois groupes pour les variables suivantes : bilirubine, chlorure, créatinine, érythrocytes, TSH, thyroxine et insulïnémie : **Tableau VIII : Analyse sanguine des sujets des trois groupes au commencement puis 12 mois après l'étude (annexe 3)**

**Figure 24: Variations de la masse grasse corporelle chez les sujets prenant le placebo (○), des CLA-FFA (□), ou CLA-triacylglycérol (△) durant 12 mois.**



Toutes les valeurs ont été mesurées aux mêmes points (0, 6, 9, et 12 mois) dans chacun des trois groupes.

En résumé, les différences entre les groupes CLA et le groupe placebo étaient significatives durant les 6 premiers mois. Cependant, il n'y avait aucune différence significative entre le groupe 2 : CLA-FFA et le groupe 3 : CLA-triacylglycérol.

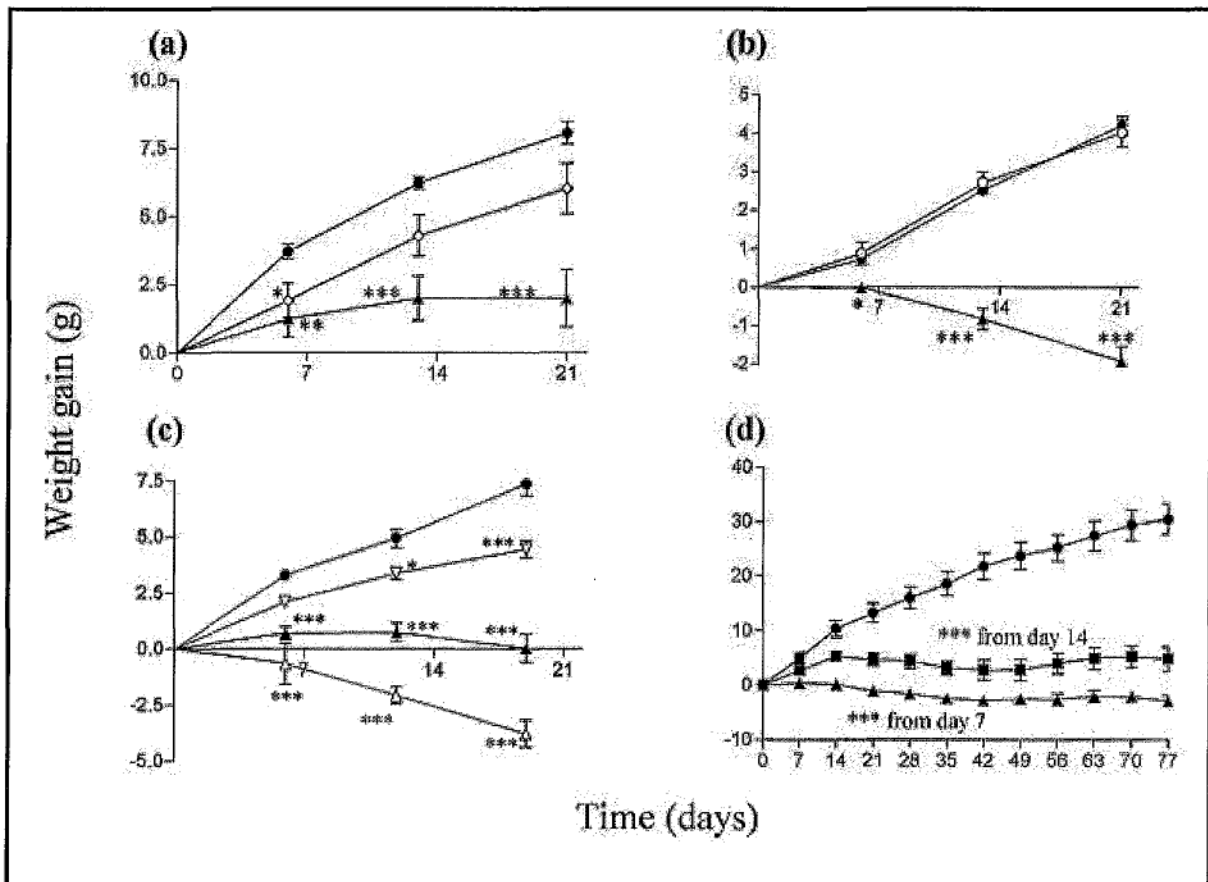
En conclusion, dans cette étude, l'effet des CLA sur l'augmentation de la masse maigre et la diminution de la masse grasse corporelle et du poids corporel sont démontrées.

D'autres études ont confirmé une perte de poids [17,58].

Cependant, des effets néfastes ont été rapportés, comme des variations des marqueurs lipidiques et glucidiques, devant être considérés comme une limite à cette supplémentation.

Dans une autre étude menée par Wargent E. *et al*, 2005 [150], chez des souris obèses, dont l'objectif était de comparer des résultats, confirme là aussi une variation de poids liée à la prise de CLA. Les doses de CLA administrées chez des souris avec un poids moyen de 34,5 g s'échelonnaient de 15 à 25 g/kg de nourriture, correspondant à une supplémentation chez l'homme de 12 à 20g de CLA par jour.

**Figure 25 : Efficacité des CLA sur le changement du poids corporel.**



- (a) Expérience 1: huile de tournesol(●, 15 g), rosiglitazone (◊,10 mg), CLA (▲, 15 g)
- (b) Expérience 2: huile de tournesol(●, 25 g), pas d'apport(◊), CLA (▲, 25 g)
- (c) Expérience 3: huile de tournesol (●, 25 g), CLA mélangés (▲, 25 g),  
CLA :t10,c12 (△,25g), CLA :c9,t11 (▽,25g)
- (d) Expérience 4: huile de tournesol (●, 25 g), CLA (■,10 g)  
et huile de tournesol + CLA (▲, 25g)

Ces quatre expériences permettent de comparer l'efficacité des CLA sur le changement du poids corporel, par rapport à l'huile de tournesol et à la rosiglitazone.

La rosiglitazone, appartenant à la classe des thiazolidinediones, est un antidiabétique oral réduisant l'hyperglycémie et améliorant le profil lipidique chez les patients diabétiques de type 2 [13].

En résumé, on constate à travers ces différentes expériences, que les isomères t10, c12-CLA entraînent une diminution du poids plus importante que le c9, t11-CLA. De plus, l'effet à plus long terme des CLA (11 semaines) est mis en évidence dans cette étude.

Les mécanismes responsables de cette modification corporelle induite par les CLA t10, cis12 sont partiellement établis.

Tout d'abord, les CLA limitent la mise en réserve des lipides dans l'adipocyte et augmentent les dépenses énergétiques. Ils augmentent l'expression du gène codant pour la protéine découplante UCP2 dans différents tissus, augmentant le métabolisme de base. Ensuite, l'expression d'une série de gènes impliqués dans l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides, le captage et le transport adipocytaire des acides gras et la lipogenèse est fortement réduite en réponse aux CLA. Les CLA augmenteraient la teneur en TNFalpha, celui ci provoquant l'apoptose des adipocytes.

D'autres cytokines proinflammatoires comme les interleukines IL6 et IL8, sont également des candidats régulateurs possible.

Cet effet anti-adipogénétique a été confirmé dans des études chez l'homme, où un amaigrissement a été observé après consommation de 1,5 à 3g de CLA par jour.

Si les CLA interfèrent avec l'influx des lipides au niveau adipocytaire, en revanche ils ne semblent pas être impliqués dans leur efflux cellulaire. Ce phénomène pourrait expliquer la différence de sensibilité aux CLA variable selon les espèces étudiées.

De plus, on peut penser que l'action lipolytique des CLA sera d'autant plus soutenu que la vitesse de renouvellement des réserves lipidiques adipocytaire sera plus rapide, ce qui est le cas chez un très petit mammifère comme la souris.

A contrario, chez l'homme, l'impact modeste qu'exerce les CLA sur la masse grasse pourrait être dû à des durées d'exposition trop courtes compte tenu de la faible vitesse de renouvellement de réserve adipeuse [103].

Ces études sont parfois difficilement comparables en raison des différents paramètres mesurés, de la différence des doses administrées, de la durée d'administration, et des caractéristiques des sujets (sexe, âge, degré d'obésité, apports par l'alimentation, niveau d'activité physique).

En conclusion, l'acide linoléique conjugué, entraîne des changements concernant la composition corporelle, telle qu'une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre, à court terme. Cependant, cet effet n'est pas retrouvé par toutes les études, il semble que les doses administrées et l'IMC des sujets puissent expliquer ces divergences de résultats [58].

### **3.2.3 Les différents effets biologiques des CLA selon les isomères**

L'isomère cis9, trans11 présente des propriétés, essentiellement démontrées chez le rat [103].

- action préventive antimittotique
- action préventive des maladies cardio-vasculaire, par diminution des VLDL, et du rapport LDL/HDL. Chez le rat, 0,5g/j réduit de 35% la strie graisseuse de la paroi aortique induite expérimentalement
- effets anti-oxydants, à faible concentration de 2 à 20 mmol, mais pro-oxydant à fortes concentrations > 200 mmol
- effet anti-thrombotique par inhibition de la synthèse du TXA2
- effet anti-inflammatoire par baisse de la PGE2 et augmentation des IGF1 osseux [118].

Les effets de l'isomère trans<sup>10</sup>, cis<sup>12</sup> sont beaucoup plus controversés:

Leur intérêt actuel a été suscité par une série de publications, ils pourraient exercer des effets potentiellement bénéfiques pour la santé. Une action anti-tumorale a été notamment trouvée chez certains rongeurs. Mais l'attrait majeur de ces composés est essentiellement dû à leur action anti-obésité rapportée par de nombreuses études réalisées chez différentes espèces [108].

Dans une étude randomisée, en double aveugle, les auteurs Malpuech-Brugere C. *et al.* en 2004 se sont intéressés à comparer les effets des deux isomères de l'acide linoléique (CLA) sur la composition corporelle dans une population en surpoids [88].

Des sujets, hommes et femmes confondus, en bonne santé ont participé à cette étude. Pendant 6 semaines, tous les sujets ont consommé un produit laitier buvable contenant 3 g d'huile de tournesol d'acide oléique. Les sujets ont été ensuite répartis en deux groupes, l'un recevant 3 g de c<sup>9</sup>t<sup>11</sup> CLA, l'autre groupe recevant 3 g de t<sup>10</sup>c<sup>12</sup> CLA pendant 18 semaines. Les variations de la masse maigre et de la masse grasse n'étaient pas sensiblement différentes, dans les deux populations.

De plus, il a été récemment observé des effets opposés sur le profil lipidique entre ces deux isomères; le CLA trans-10, cis-12 augmentant les rapports en cholestérol LDL/HDL et en cholestérol total/HDL, alors que le CLA cis-9, trans-11 les diminueraient [139].

En résumé, si l'isomère naturel cis<sup>9</sup>, trans<sup>11</sup> ne semble pas avoir, dans l'état actuel des connaissances, d'effets délétère, il n'en est pas de même de l'isomère trans<sup>10</sup>, cis<sup>12</sup> produit industriellement, et pourtant le plus recherché pour ces propriétés lipolytiques dans le cadre de la prise en charge du surpoids.

### **3.2.4 Acides linoléiques conjugués et insulino-résistance**

#### **Chez l'animal :**

D'une façon plus inquiétante, l'emploi du c<sup>12</sup>, t<sup>10</sup> s'accompagne d'effets potentiellement délétères.

En effet, des études montrèrent que les isomères t10, c12, aggraveraient l'intolérance au glucose et les niveaux d'insuline plasmatique chez les souris, et la mise en place d'une hyperinsulinémie drastique. L'utilisation d'îlots pancréatiques a permis à des chercheurs de montrer que les CLA induiraient une forte augmentation de la sécrétion basale et stimulée de l'insuline. Ce phénomène s'explique par une hyperplasie des cellules  $\beta$  productrices d'insuline [108,140].

### **Chez l'homme :**

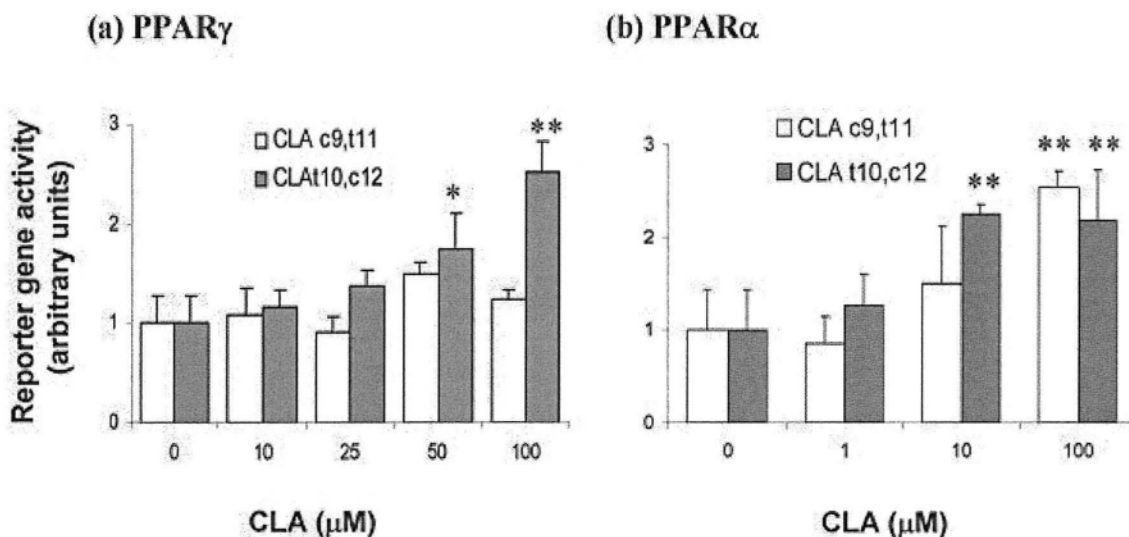
La supplémentation en isomères t10, c12-CLA et c9, t11-CLA ont montré également une augmentation de la résistance à l'insuline chez l'homme [94,113], expliquée par une diminution de l'expression du gène glut 4 (insulin-dependent glucos transporter-4) par blocage de la transcription de l'ARN messenger codant pour le gène glut 4 [118].

Des sujets supplémentés présentent une chute de leur insulino-sensibilité et une augmentation de marqueurs du stress oxydatif [128].

Bien que la plupart des études chez les souris aient constaté que les CLA aggravent l'intolérance au glucose et élève la concentration en insuline plasmatique, dans cette étude de onze semaines, menée par Wargent E. *et al.*, la sensibilité à l'insuline est améliorée à court terme (35 jours) Fig.26 [150].

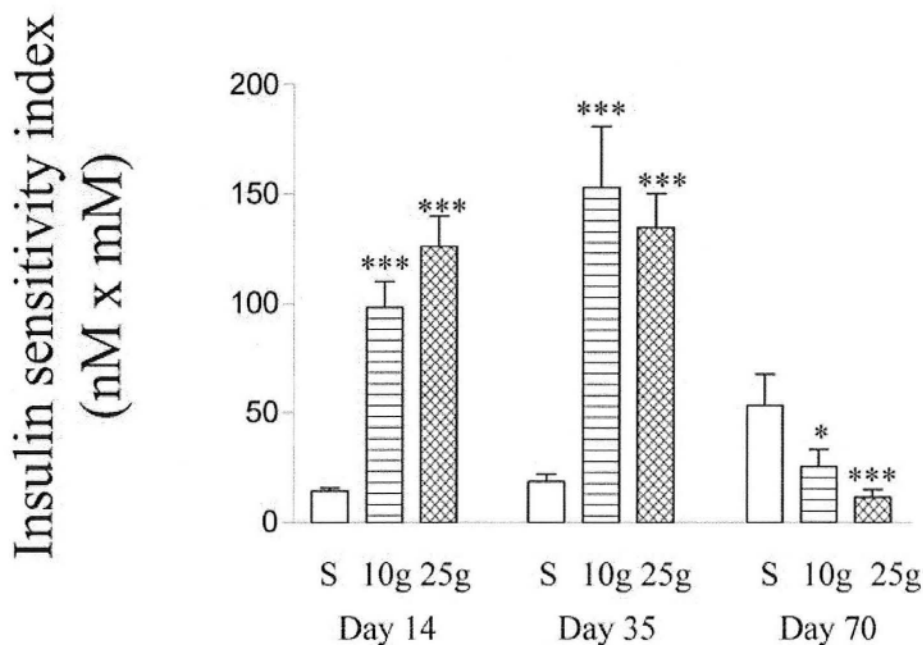
Dans un premier temps les CLA ont augmenté puis diminué (70 jours) la sensibilité à l'insuline chez des souris femelles obèses. En effet, ici les CLA augmenteraient la synthèse des gènes codant pour les récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  et PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  est exprimé principalement dans le foie, et son activation se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques des TG et une augmentation du niveau des HDL-cholesterol. PPAR $\gamma$  est exprimé dans le tissu adipeux, et il améliore la sensibilité à l'insuline.

**Figure 26 : Activation des récepteurs nucléaires PPAR par les CLA**



Il est important de comparer les doses administrées avec les résultats observés. Sur cette figure, on constate que l'insulinorésistance apparaît tardivement et pour des doses élevées qui ne pourront être administrées chez l'homme (12 à 20 g de CLA par jour).

**Figure 27: Indice de sensibilité à l'insuline en fonction de différentes doses de CLA**





Sur cette figure on constate que plus la dose en CLA est élevée, plus la sensibilité à l'insuline diminue.

Cependant, un autre mécanisme, activé principalement par trans-10, cis-12-CLA, menant probablement à la baisse d'adiponectine plasmatique, peut diminuer la sensibilité d'insuline, car cette adipocytokine inhibe la sortie du glucose au niveau hépatique et diminue la sécrétion du TNF alpha (adipocytokine proinflammatoire) [109,150].

Une autre étude, menée par Poirier H. [107], met en évidence l'effet des isomères t10, c12 sur l'inflammation du tissu adipeux, facteur pouvant induire la résistance à l'insuline. En parallèle, les isomères des CLA seraient à l'origine d'une induction rapide des facteurs inflammatoires.

Ainsi, la supplémentation de CLA induirait directement l'expression de gènes codant pour les marqueurs inflammatoires tels que l'interleukine 6 et l'interleukine 8 dans le tissu adipeux, sans affecter leurs niveaux dans le sérum et favoriserait également l'infiltration de macrophage dans le tissu adipeux conduisant à une réaction inflammatoire locale pouvant être à l'origine de la résistance à l'insuline [38].

Cependant, d'autres études chez l'homme montrent que ni les CLA ni ses isomères principaux ont affecté de manière significative la résistance à l'insuline [100,139].

### **3.2.5 Chronologie des événements aboutissant à une insulino-résistance**

L'augmentation de l'insulino-résistance associée au t10, c12-CLA est donc un phénomène complexe.

Compte tenu des connaissances actuelles, le scénario suivant peut être proposé : la consommation de t10, c12-CLA, déclenchant la synthèse et la libération de lymphokines proinflammatoires (TNF alpha, IL6 et IL8), réduit les réserves adipeuses par apoptose et inhibition génique.

Ces altérations physiques et métaboliques du tissu adipeux entraînent une chute de la synthèse et de la sécrétion d'adiponectine et de leptine qui se traduit par une perte de l'insulino-sensibilité périphérique.

Le statut insulino-résistant des animaux entraîne à son tour une hyperplasie compensatrice des cellules  $\beta$  pancréatiques aboutissant à une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'insuline.

Au final, l'hyperinsulinémie favorise le stockage hépatique de lipides en induisant l'expression de gènes impliqués dans le captage de la synthèse de novo d'acides gras. Parallèlement à cette cascade d'événement, un rôle direct du t10, c12-CLA sur le pancréas et le foie est également envisageable contribuant ainsi au caractère drastique de ce syndrome chez la souris [108].

### **3.2.6 Conclusion**

D'un point de vue nutritionnel la vente de CLA comme complément alimentaire soulève au moins deux problèmes :

- tout d'abord, ces produits sont proposés pour leurs vertus amaigrissantes, alors que la plupart des études cliniques réalisées à ce jour montre que la prise de CLA modifie la composition corporelle, sans pour autant modifier le poids de l'individu
- ensuite il s'agit de mélanges particulièrement riche en t10, c12-CLA, isomères qui semblent être à l'origine d'effets secondaires indésirables chez l'homme: augmentation modérée de l'insulinorésistance et présence de marqueurs du stress oxydatif [108].

Ces données, qui sont malheureusement en bonne adéquation avec celles obtenus chez la souris, posent donc la question de la pertinence de la commercialisation de mélanges isomériques de CLA contenant des quantités élevées de t10, c12-CLA [94].

Cependant, les compléments alimentaires à base de CLA correspondraient aux femmes ménopausées qui souhaitent modifier leur composition corporelle plutôt que perdre du poids.

A travers ces études, certes une insulino-résistance apparaît, mais les doses administrées chez l'animal sont largement supérieures aux doses qu'on pourrait retrouver au sein d'un complément alimentaire (500mg/j).

Par contre le pharmacien doit être vigilant sur le conditionnement de ces nouveaux produits : les doses en fonction des différents isomères ne sont pas spécifiées. Le mélange des deux isomères fait actuellement l'objet de recherches.

Des études complémentaires sont de toute façon indispensables pour mieux cerner leur usage potentiel et préciser leur sûreté d'utilisation à long terme.

Il faut souligner que dans le cadre d'une alimentation courante, le faible niveau d'apport de t10, c12-CLA ne justifie aucune mesure particulière.

## **3.3 LE CHROME**

### **3.3.1 Introduction**

Le chrome est un oligoélément essentiel, nécessaire au métabolisme normal des hydrates de carbone et des lipides [6].

L'alimentation des pays occidentaux est en général pauvre en chrome trivalent et les apports recommandés (60 µg/j) sont rarement atteints.

L'association d'apports insuffisants et de pertes urinaires accrues dues à une consommation trop importante de sucres d'absorption rapide, conduit à un statut déficitaire en chrome, entraînant une baisse de la sensibilité à l'insuline.

Les études publiées à ce jour s'accordent à souligner des apports bas et un déficit biologique, s'aggravant avec l'âge [42].

Du fait de l'hypoestrogénie de l'hyperandrogénie relative à l'âge, la femme ménopausée a une tendance à l'intolérance au glucose et à l'hyperinsulinisme.

La lipogenèse secondaire qui en résulte est responsable d'une augmentation de la masse grasse à localisation préférentiellement androïde.

C'est la raison pour laquelle les compléments alimentaires consacrés aux problèmes de la ménopause sont parfois enrichis en chrome, dans le but de rétablir l'équilibre physiologique du métabolisme de la lipogenèse et préserver le profil de la silhouette en limitant le stockage des graisses [99].

### **3.3.2 Formes et sources du chrome**

Tandis que le chrome trivalent (Cr III) présent dans les aliments et les suppléments est bénéfique, le chrome hexavalent (Cr VI) est hautement toxique. Il peut en effet entraîner des troubles hématologiques et il est associé à certains cancers. Le chrome hexavalent est largement utilisé dans l'industrie de l'acier et du tannage du cuir.

Le corps est capable de transformer de très petites quantités de chrome hexavalent en chrome trivalent par l'acidité de l'estomac, mais cette capacité est facilement dépassée en cas de pollution environnementale. Dans les suppléments le chrome est apporté sous forme de chlorure, picolinate, picolinate, chrome histidine, chrome nicotinate et de levures.

Une étude menée par Machalinski B. *et al.* [86], montre que le pouvoir hypoglycémiant du chrome chez des rats diabétiques insulino-déficients, dépend en grande partie du type de l'agent mis en cause, et des caractéristiques associées, comme la solubilité et la biodisponibilité du Chrome. En revanche, l'amélioration du poids corporel dépend moins du type de composé considéré ».

### **3.3.3 Rôles biologiques du chrome**

La fonction biologique du chrome est étroitement associée à celle de l'insuline et il intervient de ce fait dans l'homéostasie glucidique [1].

Le chrome agirait comme effecteur de l'insuline :

- protège de l'intolérance au glucose
- améliore le profil lipidique (cholestérol LDL, HDL, TG)

Autres rôles :

- module le métabolisme hormonal : Cortisol, DHEA
- ralentit la perte de densité osseuse
- maintient la masse maigre
- agit comme antioxydant

Un déficit de statut en chrome est associé à une intolérance au glucose, à une élévation des triglycérides et du cholestérol, et à un dysfonctionnement du métabolisme des corticostéroïdes. Les carences en chrome augmenteraient le risque de diabète de type 2, d'ostéoporose, et de maladies cardiovasculaires, maladies dont l'incidence est élevée après la ménopause [114].

### **3.3.4 Chrome et métabolisme glucidique**

#### **3.3.4/a Chrome, cofacteur de l'insuline [3]**

C'est l'élément qui suscite encore le plus de polémiques en diabétologie, en dépit des résultats de nombreux travaux, issus principalement des groupes de W. Mertz ( 1969) et R.A. Anderson (1996).

Il est le cofacteur avec la vitamine B3 et le glutathion dans l'activité d'un facteur protéique régulateur de l'action de l'insuline sur ses récepteurs: le GTF (glucose tolerance factor) que l'on peut considérer comme un facteur allostérique de l'hormone hypoglycémiante, permettant une meilleure internalisation de celle-ci.

Les complications oxydatives du diabète sont un problème majeur dans l'évolution de la maladie, et l'intervention nutritionnelle précoce en apportant du chrome pourrait prévenir un risque de glucotoxicité oxydative et l'installation d'un stress oxydant non contrôlé, en relation avec une hyperinsulinémie .

En effet, une étude suggère un bénéfice d'un apport en chrome sur le risque oxydatif chez des diabétiques.

Cette étude, menée par Anderson RA. *et al.* [5], réalisée chez des sujets adultes tunisiens présentant un diabète de type 2, mis en évidence le rôle positif d'une supplémentation combinée de 400 µg/j de Cr et de 30 mg/J de Zn, sur le statut antioxydant de ces sujets, suggérant une prévention sur les conséquences délétères de cette pathologie.

Les caractéristiques du diabète de type 2 sont les suivantes :

- insulino-résistance
- altération de la tolérance au glucose
- dysfonctionnement des cellules  $\beta$  du pancréas
- hyperglycémie et augmentation de la production hépatique du glucose

Les conséquences de l'insulino-résistance sont les suivantes :

- diminution de la captation du glucose
- diminution de la synthèse du glycogène
- diminution du catabolisme oxydatif du glucose
- taux élevé d'insuline circulante

L'ensemble de ces signes serait mis en évidence lors d'un déficit en chrome [Roussel AM., *Le chrome oligo-élément essentiel*, 2005].

Dans plusieurs études cliniques réalisées outre-atlantique [145], le chrome trivalent apparaît comme un complément des thérapeutiques à prendre en compte dans le diabète de type II. En effet chez les patients diabétiques, le taux de chrome plasmatique est abaissé, alors que les concentrations urinaires sont augmentées, traduisant une fuite de cet élément.

Enfin, l'effet du chrome sur le métabolisme de l'insuline pourrait expliquer son rôle modulateur dans l'appétence par les sucres rapportés par les utilisatrices.

Rappelons que l'exercice physique améliore le nombre de récepteurs à l'insuline et permet de lutter contre un diabète gras débutant et de freiner le risque d'évolution d'un DNID vers un DID.

Dans ce cadre métabolique, le chrome joue un effet bénéfique sur l'apport glucidique au cours de l'activité physique.

Or il est établi que la pratique régulière d'une activité physique réduit significativement les réserves en chrome de l'organisme.

Les pertes urinaires sont fortement accrues probablement en raison d'une exigence métabolique musculaire élevée pour l'utilisation énergétique glucidique.

Dans ces conditions la correction d'un statut en chrome altéré, ou mieux sa prévention, par l'amélioration de l'apport nutritionnelle ou par la supplémentation peuvent être justifiées.

### **3.3.4/b Les risques d'hypoglycémies**

La réponse à la supplémentation dépend du statut en chrome, de la dose, et de la forme d'administration et de l'état physiopathologique du patient.

A des doses de 400 à 1000 µg/j, une baisse significative, de l'hémoglobine glyquée (2%) et de l'insulinémie, est observée chez le diabétique de type II, cependant le risque d'hypoglycémies est augmenté chez les patients diabétiques non insulino-dépendants prenant du chrome [74].

L'automédication en cas de diabète peut entraîner de graves problèmes.

Lorsqu'on entreprend un traitement ayant pour effet de modifier son taux de glucose sanguin, il faut surveiller sa glycémie.

Il est aussi nécessaire d'avertir son médecin, afin qu'il puisse, au besoin, revoir la posologie des médicaments hypoglycémifiants classiques.

### **3.3.5 Chrome, obésité et composition corporelle**

Le déficit en chrome est associé aussi à une hypertriglycéridémie et une diminution du HDL-cholesterol.

Une étude menée par Yang X. *et al.* [162], montre que le chrome, joueraient un rôle dans le métabolisme d'hydrate de carbone et de lipide.

Le but était d'évaluer les effets d'un complexe synthétique de chrome (d-phénylalanine) sur la sensibilité de l'insuline, chez des souris obèses présentant un diabète de type 2.



La glycémie des souris obèses traitées avec du chrome (150 µg/kg/24H pendant 6 semaines) était sensiblement inférieure comparée aux souris non supplémentées.

Le rapport cholestérol total, HDL a été sensiblement réduit après la supplémentation en chrome.

Le complexe a également empêché la peroxydation des lipides in vitro, d'une façon dépendant de la concentration en chrome.

Ces données suggèrent que le chrome a son importance dans le traitement ou la prophylaxie de l'insulino-résistance et des dyslipidemies lié à l'obésité.

Cet état physiologique est particulièrement accru chez les obèses et les diabétiques de type II, ces populations apparaissent alors comme particulièrement vulnérable :

- En raison de l'insuffisance de ses apports en chrome
- En raison de la baisse de biodisponibilité des oligo-éléments
- En raison du déclin du statut en chrome
- En raison de l'augmentation des besoins

Le statut en chrome, essentiel à la fois aux fonctions insuliniques, aux régulations lipidiques et glucidiques, et au maintien de la masse maigre est déficitaire chez l'obèse.

Le rôle du chrome dans l'obésité passe par plusieurs mécanismes :

- le contrôle de l'insulinémie,
- les relations avec les glucocorticoïdes,
- les mécanismes de satiété,
- le maintien de la masse maigre,
- la modulation du TNF- $\alpha$ , car l'importance de l'obésité est corrélée à ce facteur, qui favoriserait l'insulinorésistance des cellules.

Plusieurs études réalisées avec du picolinate de chrome [138], ont montré l'intérêt d'enrichir l'alimentation en cet élément, surtout lors d'apports glucidiques plus élevés comme dans l'alimentation des sportifs, plus particulièrement lors de la consommation de glucides très raffinés à fort index glycémique (sucreries, pâtisseries, sodas) qui majorent les pertes urinaires.

Ce rôle ergogène du chrome, d'abord contesté, est maintenant démontré par des études versus placebo [31], notamment chez des nageurs où un apport de 400 µg/j sur 24 semaines aurait augmenté la masse maigre de 3.3% et diminué la masse grasse de 6.4%.

### **3.3.6 Chrome et syndrome métabolique**

Le chrome, comme potentialisateur de l'insuline et antioxydant par un effet indirect sur le système glucose insuline, semblerait jouer un rôle majeur dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique.

L'insulinorésistance, le syndrome X et le diabète sont des facteurs qui favorisent l'incidence d'un état dépressif.

Des travaux encore peu nombreux et récents ont rapporté l'effet bénéfique des suppléments en chrome par 600 µg/j de chrome sous forme de picolinate de chrome, sur l'humeur et la dépression.

Selon Pattar GR. *et al.* [104], le chrome trivalent, présenterait un réel intérêt dans la médecine traditionnelle, en tant que thérapie pour les sujets diabétiques non insulino-dépendant.

Il se peut qu'il puisse également avoir un rôle bénéfique dans les maladies cardiovasculaires, en jouant un rôle sur l'homéostasie du cholestérol, ainsi que pour la dépression atypique.

Concernant les effets du chrome sur les taux de cholestérol, les résultats sont contradictoires, certains chercheurs ayant constaté un effet positif [7,9], d'autres aucun effet [59,154], cela pouvant être expliqué par des doses différentes de chrome administrées.

Une étude menée par Pei D. *et al.* [105], en double aveugle, contre placebo, avec 60 patients diabétiques de type 2, âgés de 30 à 75 ans, et traités par des sulfamides hypoglycémiantes, a été réalisée durant 3 mois, afin de mettre en évidence l'effet du chrome (400 µg/j).

Une amélioration de la résistance à l'insuline a été constatée. Cependant aucun changement significatif n'a été observé, concernant le profil lipidique.

Une étude, randomisée, en simple aveugle, menée par Martin J. *et al.* [89], en 2006, dans le but de déterminer l'effet du picolinate de chrome (1000 µg/j) sur la sensibilité à l'insuline, la glycémie et la composition corporelle, chez des sujets diabétiques de type 2, traités par des sulfamides.

Les résultats montrèrent une amélioration, de manière significative, de la sensibilité à l'insuline et de la glycémie.

De plus, en comparaison au groupe placebo, la supplémentation en picolinate de chrome a amélioré le gain de poids corporel et la perte de la masse grasse.

### **3.3.7 Chrome et vieillissement**

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans l'ANC doit être supérieur à 125 µg/j (ANC 2001). L'apport journalier en chrome chez ces personnes serait de 24-33 µg/j, de plus la biodisponibilité et les pools tissulaires en chrome sont diminués et les pertes sont plus importantes, entraînant une réelle diminution des taux sanguins de chrome avec l'âge. [42].

Le déficit en chrome chez la personne âgée entraîneraient une intolérance au glucose, une hyperglycémie, une hypertriglycémie, un hyperinsulinisme et un taux de HDL abaissé.

Une supplémentation en chrome chez le sujet âgé permettrait l'amélioration de la tolérance au glucose (200-250 µg/j), et du profil lipidique, ainsi que de l'état général.

La femme ménopausée serait exposée à un risque de déficit en chrome, du fait du métabolisme hormonal qui entraînerait une fuite de cet élément.

Par conséquent, des apports, sous forme de complément alimentaire, permettraient de corriger ce déséquilibre et de s'opposer à l'accentuation de l'hyperinsulinisme chromo-dépendant [101].

- Signes de déficits chez la femme ménopausée
  - intolérance au glucose
  - hyperglycémie, hypertriglycémie
  - insulinémie haute
  - HDL abaissées

Les femmes ménopausées sont plus sujettes aux maladies cardiovasculaires et au diabète de type II que les femmes plus jeunes.

Selon l'étude menée par Roussel A.M., *et al.*, en 2002 [115], les femmes recevant un traitement hormonal substitutif sembleraient être protégées d'un déficit en chrome. L'objectif de cette étude était de déterminer les effets d'un THS sur les teneurs en chrome chez la femme ménopausée.

Les concentrations plasmatiques et urinaires en chrome ainsi que la glycémie, les lipides, l'insulinémie, la leptine, le cortisol, la DHEA-sulfates et les oestrogènes.

Les femmes participant à cette étude, étaient toutes en bonne santé, ménopausées et âgées de 50 à 60 ans.

Dix-huit ont reçu un THS pendant deux ans, et vingt six étaient non traitées.

Les concentrations plasmatiques en chrome étaient sensiblement inférieures chez les femmes ménopausées non traitées tandis que l'excrétion urinaire de chrome a été augmentée de façon significative.

Les pertes urinaires de chrome ont été inversement corrélées avec la concentration plasmatique en oestrogènes.

En conclusion, le statut en chrome, a été amélioré chez les femmes recevant un THS. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux déterminer le rôle du THS sur les concentrations plasmatiques de cet oligo-élément.

Une autre étude confirme qu'un THS pourrait aider à maintenir des statuts en chrome corrects chez les femmes ménopausées [32].

Cet effet important du THS est à rapprocher des résultats récents, qui montrent une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des femmes ménopausées substituées [25].

Des travaux menés par Jain SK. *et al*, en 2004 [67], montrèrent qu'une supplémentation combinée d'estradiol et de chrome, empêche l'effet oxydant, la sécrétion d'IL 6, et l'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales, ces facteurs représentant un risque cardiovasculaire.

Après la ménopause, une optimisation des apports en chrome est nécessaire pour prévenir l'intolérance au glucose, et participer à la lutte contre les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, la perte de la masse maigre et plus généralement contre les effets du vieillissement [114].

### **3.3.8 Conclusion**

Les effets biologiques du chrome améliorent le métabolisme glucido-lipidique. En clinique humaine ce bénéfice a été démontré dans les hypercholestérolémies, le DNID, le syndrome X, l'obésité, où souvent s'associent insulino-résistance et hyperinsulinisme.

En effet, plusieurs revus de synthèse considèrent que des compléments alimentaires à base de chrome peuvent s'avérer utiles, notamment pour le diabète de type 2 [116,123].

D'après ces études, la supplémentation semblerait efficace en cas d'apport insuffisant. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de déterminer une dose optimale, car il faut noter qu'au cours de ces études, ayant données des résultats probants, les doses étaient de 200 à 1000 µg/j, alors que les doses autorisées dans les compléments alimentaires sont de 25 µg/j.

Par contre, comme certains essais ont conduit à des résultats sans effet significatif concernant les glycémies, les auteurs ont jugé que l'ensemble des données actuelles ne permettait pas de faire des recommandations claires pour la population générale [3,35,62,163].

Cependant, on peut affirmer que les femmes ménopausées, qui ne seraient pas sous THS, représentent une population à risque et devraient pouvoir bénéficier d'une supplémentation.

Quant aux femmes sous THS, du fait du maintien du statut en chrome, seules des études d'intervention devraient permettre de vérifier le bénéfice d'une telle attitude.

Enfin, compte tenu de son implication dans la sensibilité à l'insuline, dans le maintien de la masse maigre, de la densité osseuse et des relations avec les hormones corticoïdes et la DHEA, le chrome est certainement un des oligo-éléments les plus importants lors de la ménopause.

## **3.4 LE THE VERT**

### **3.4.1 Introduction**

Les observations et les études épidémiologiques de laboratoire ont montré que le thé vert, de son nom latin : *Camellia sinensis*, aurait plusieurs effets sur la santé. En effet, les feuilles de thé contiennent des quantités importantes de certaines substances antioxydantes, polyphénols et flavonoïdes, qui agissent contre les radicaux libres et protègent nos cellules des agressions quotidiennes. D'autres études suggèrent un effet bénéfique d'une consommation de thé vert dans la régulation pondérale, et vis-à-vis de l'insulinorésistance [156].

Les principaux composants du thé vert sont la théophylline, la théobromine, l'acide gallique, la caféine et la théine. Il contient également des flavonoïdes, des catéchines, des polyphénols, du fluor, du zinc et des vitamines A, B1, B2, B12, C, E, K.

### **3.4.2 Thé vert et sensibilité à l'insuline**

Selon les chercheurs Wu LY. *et al.*, en 2004 [158], l'amélioration de la résistance à l'insuline par le thé vert serait associée à une plus grande expression du gène responsable de la synthèse du transporteur GluT-4, permettant l'entrée du glucose dans les adipocytes.

Des rats Sprague Dawley rendus hypertendus, résistants à l'insuline, et ayant un statut pathologique ressemblant au diabète de type 2 chez l'homme, ont été exposés à un régime enrichi en fructose.

Pour évaluer les effets de la supplémentation de thé vert sur la résistance à l'insuline, l'hypertension, et les transporteurs de glucose I et IV contenu dans le tissu adipeux, les animaux ont été divisés en trois groupes et alimentés pendant 12 semaines, de la façon suivante :

- 1) groupe 1 : un régime normal, sans supplémentation (groupe commande),
- 2) groupe 2 : un régime avec une haute teneur en fructose (groupe fructose).
- 3) Groupe 3 : un régime avec une haute teneur en fructose, et avec du thé vert (0.5 g de poudre verte lyophilisée de thé dissoute en 100 ml d'eau distillée non ionisé) (groupe fructose/ thé vert).

Les résultats de cette expérience mettent en évidence le bénéfice du thé vert vis-à-vis du métabolisme glucidique, avec une glycémie moins élevée que le groupe fructose, et une diminution de la résistance à l'insuline.

Wu LY. *et al*, en 2004 [157], ont réalisé de nouveaux travaux mettant en évidence l'effet du thé vert sur la tolérance du glucose et la sensibilité à l'insuline chez les rats Sprague Dawley.

Dans l'expérience 1 (étude in vivo), des rats ont été divisés en deux groupes : un groupe placebo alimenté de façon standard avec de l'eau distillée non ionisée et un groupe contrôle, alimenté avec le même régime mais avec du thé vert au lieu de l'eau : 0.5 g de de thé vert sous forme de poudre lyophilisée dissoute en 100 ml d'eau distillée non ionisée.

Après 12 semaines, le groupe contrôle a eu une glycémie, une insulïnémie, et une triglycéridémie inférieurs, de manière significative, au groupe placebo.

Dans l'expérience 2 (étude in vitro), un extrait de polyphénol de thé a été employé pour déterminer son effet sur l'activité de l'insuline in vitro.



Les résultats ont démontré que le thé vert augmenterait la sensibilité à l'insuline chez les rats Sprague Dawley.

Une autre étude, randomisée, contre placebo, menée par Li RW., *et al.* a démontré que la supplémentation en thé vert (300 mg/kg) améliorerait la tolérance au glucose. Dans cette expérience, l'effet des extraits des feuilles de thé vert sur l'homéostasie du glucose chez des hamsters, rendus insulino-résistants, est mis en évidence. A la fin de l'étude, le groupe placebo a montré des niveaux élevés d'insuline et d'apolipoprotéine B plasmatique, et une diminution des niveaux d'adiponectine de sérum. Le groupe supplémenté, a montré une inversion de ces paramètres métaboliques, y compris une amélioration de la glycémie [84].

Selon les travaux de Shirai N. et Suzuki H. [126], un apport de thé vert, pourrait être un facteur de prévention, empêchant le début du diabète non-insulino-dépendant. En effet, ils ont pu démontrer au cours d'une étude randomisée, contre placebo, le bénéfice d'un apport en thé vert (0,03%) sur les glycémies de souris.

Selon Isao H. [65], la consommation de thé vert et de café est associée à une réduction du risque de diabète de type 2. Dans une étude rétrospective, 17000 sujets âgés de 40-65 ans, sans antécédent de diabète, de maladies cardiovasculaires ou de cancers au départ ont répondu à un questionnaire sur leur consommation de thé (thé vert, noir, oolong) et de café. Au cours du suivi (5 ans), 4,4% des hommes et 2% des femmes ont développé un diabète. La consommation de thé vert et de café était associée de façon inverse au risque de diabète après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC et les autres facteurs de risque. En revanche, aucune association n'était trouvée entre la consommation de thé oolong ou noir et le risque de diabète. La prise totale de caféine évaluée à partir de ces différentes boissons était associée à une réduction de 33% du risque de diabète.

Les travaux expérimentaux proposent différents mécanismes d'actions permettant d'expliquer ces effets.

Démontré récemment, l'effet potentialisateur de l'insuline des extraits de thé, passerait également par le pouvoir antioxydants des polyphénols de thé.

Selon les chercheurs Anderson RA. et Polansky MM. [8], la majorité de l'activité insulino-mimétique du thé vert serait due au gallate d'épigallocatechine (EGCG), polyphénol que l'on trouve principalement dans le thé, en agissant au niveau des gènes impliqués dans la fonction insulinique [75].

Selon Waltner-Law ME. *et al.* [146], L'EGCG imite également l'insuline, en activant la phosphatidyl inositol-3 kinase, activant la voie des MAP (mitogen-activated protein)-kinase.

Cependant, ce polyphénol diffère de l'insuline car il affecte les kinases activées par l'insuline, mais avec une cinétique plus lente. Autre rôle, il activerait aussi la phosphorylation des résidus tyrosine des protéines substrats IRS (Insulin Receptor Substrates).

### **3-4-3 Thé vert et surcharge pondérale**

En raison de la pandémie toujours croissante de l'obésité, les effets sur le poids corporel du thé vert sont largement étudiés chez l'animal, ainsi que chez l'homme. Grâce à l'action combinée de la caféine et de l'épigallocatechine-gallate, le thé vert favorise la thermogénèse, c'est à dire les dépenses d'énergie de l'organisme : l'énergie dépensée devient supérieure à l'énergie absorbée, ce qui facilite la perte de poids. Il a aussi un effet dit « brûleur de graisses » : en effet les composés phénoliques vont à la fois permettre une libération progressive de la caféine et diminuer l'assimilation des glucides et des lipides alimentaires, limitant ainsi le nombre de calories absorbées.

Le thé vert, en stimulant la lipolyse et la thermogénèse (caféine), permettent de mobiliser et d'évacuer plus vite les graisses de réserve.

Le thé vert freine et réduit l'absorption intestinale des lipides (graisses) et des glucides en inhibant partiellement certaines enzymes digestives grâce à ses polyphénols.

Ainsi, une partie des lipides et des sucres ne sera pas assimilée par l'organisme, ni stockée dans les tissus graisseux.

La capacité d'activation de la combustion des calories de la caféine contenue dans le thé vert a été démontrée.

Une étude randomisée, en double aveugle, menée par Westerterp-Plantenga MS., *et al.* [152], montra que la consommation d'un mélange de thé vert et de caféine, fut associée à une perte de poids, avec une diminution de la masse grasse et du tour de taille, par augmentation de la thermogénèse et une diminution de la leptine.

En effet, les taux circulants de cette hormone sont proportionnels à la masse grasse chez l'homme.

	Poids corporel	Masse grasse	Tour de taille	Leptine
Groupe contrôle	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01	P < 0,01

La catéchine, isomère contenu dans le thé vert, a divers effets physiologiques.

Des données scientifiques suggèrent que l'ingestion de catéchine pourrait être utile dans la prévention et l'amélioration des maladies liées à une mauvaise alimentation, principalement l'obésité [96].

Cependant, il y a peu d'études sur les effets de la catéchine notamment sur la réduction de la masse grasse chez l'homme.

Selon l'isomère mis en cause, les effets sur le métabolisme lipidique et glucidique sont inversés.

Une expérience [93] démontre que l'addition de 0.02 mg/ml isomère (+) stimulerait l'accumulation des triglycérides au sein des tissus adipeux, mais l'addition de la même concentration de l'isomère (-) empêcherait la lipogénèse.

### 3-4-4 Thé vert et syndrome métabolique

Les propriétés « santé » du thé sont régulièrement mises en avant : propriétés anti-oxydantes, bactéricides, anti-tumorales. Une étude franco-américaine vient en ajouter une nouvelle à la liste : boire du thé serait bénéfique dans le syndrome métabolique et le diabète.

Li RW., *et al.* [84], en 2006, suggèrent, que la prise d'extrait de thé vert aurait amélioré l'insulino-résistance et l'hypertriglycéridémie, en relation avec l'expression du gène codant pour les protéines PPAR. En effet, celui-ci augmenterait l'expression des gènes codant pour la synthèse des ces récepteurs.

L'étude, initiée par le programme Thé & Santé de Lipton, fut menée et réalisée en 2004 et 2005 par le Pr Roussel A.M. et le Dr Anderson R.

Dans le cadre de ces travaux, 4 groupes de rats furent soumis à des régimes alimentaires différents durant 6 semaines : le groupe 1 a suivi un régime fructose, inducteur du syndrome métabolique ; le groupe 2 un régime fructose + 1g/kg d'extrait de thé vert ; le groupe 3 un régime fructose + 2g/kg d'extrait de thé vert ; le groupe 4 un régime standard (groupe témoin).

Les rats du groupe 2 ont vu une nette amélioration de leur taux de glycémie, d'insuline, de cholestérol et de triglycérides.

La présence d'extrait de thé vert dans leur régime a entraîné une baisse des taux d'insuline de plus de 70%, ainsi qu'une diminution significative de l'oxydation des lipides, des groupes SH et des acides nucléiques.

Or on sait depuis peu que le stress oxydant (dû au déséquilibre entre radicaux libres et système de défense anti-oxydant) est également impliqué dans le syndrome métabolique.

En résumé, le thé aurait une double action : il améliorerait la sensibilité à l'insuline et diminuerait le stress oxydatif.

Le thé aurait ainsi un rôle préventif dans le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Une consommation modérée quotidienne et régulière serait suffisante pour que cette action prévention soit efficace.

De plus, les polyphénols du thé vert présentent des propriétés anti-inflammatoires mises en évidence dans l'étude de Kim IB. *et al.*[73], démontrant une inhibition du chimiotactisme des interleukines IL8 au niveau des cellules épithéliales bronchiques.

### **3.4.5 Conclusion**

Compte tenu de ses différents principes actifs, le thé vert joue plusieurs rôles pouvant aider les femmes abordant la ménopause.

La caféine contenue dans ses feuilles participe à l'action lipolytique du thé vert. Elle est libérée progressivement, évitant ainsi tout problème d'énervement ou de trouble du sommeil.

Du fait de l'action synergique de la caféine et des polyphénols, le thé vert est souvent introduit dans certaines crèmes minceur pour ses qualités désinfiltrantes et lipolytiques permettant de restructurer en profondeur les tissus infiltrés et améliorer la circulation.

Le thé vert est stimulant grâce au rôle antiasthénique de la caféine. Il a une action tonique et excitante pour lutter contre la fatigue notamment dans le cadre des régimes amincissants qui engendrent souvent une baisse de forme.

Le rôle antioxydant du thé vert dû principalement aux catéchines, le destine tout particulièrement pour la prévention des maladies cardio-vasculaires et de l'artériosclérose.

Il est important de rappeler aux patientes qu'en quantité modérée, le thé vert ne comporte pas d'effets secondaires significatifs. Ce n'est qu'avec la consommation de plus de 300 mg de caféine par jour, que des effets secondaires pourraient survenir.

Du fait des résultats prometteurs et l'absence d'effets toxiques, la consommation de thé vert doit être encouragée, chez des femmes qui souhaitent affiner leur silhouette ou même lutter contre le vieillissement cutané (rôle des antioxydants).

# QUATRIEME PARTIE

## LE CONSEIL NUTRITIONNEL

### A L'OFFICINE



## **4.1 L'EQUILIBRE NUTRITIONNEL**

### **4.1.1 Généralités**

L'alimentation quotidienne de chaque individu doit lui apporter une quantité suffisante de différents macronutriments (protéines, lipides, glucides) et micronutriments (vitamines, minéraux et oligoéléments) pour assurer la couverture de l'ensemble de ses besoins physiologiques.

Ces besoins individuels sont influencés par de nombreux facteurs, notamment le sexe, l'âge, l'état physiologique (croissance, grossesse, allaitement), l'activité physique et aussi par des caractéristiques spécifiques à chaque individu dont certaines sont encore mal connues.

De plus, il n'est pas techniquement possible d'évaluer précisément les besoins de chaque individu au sein d'une population donnée. Ainsi, dans chaque pays, des valeurs d'apports alimentaires sont définies permettant de couvrir les besoins de groupes d'individus.

#### **4.1.1/a Les besoins nutritionnels minimaux**

Ils correspondent à la quantité de nutriments permettant de maintenir certaines fonctions prioritaires. Si ces besoins nutritionnels minimaux ne sont pas couverts, la probabilité d'apparition de carences à plus ou moins long terme est élevée.

#### **4.1.1/b Les besoins nutritionnels moyens**

Ils résultent des valeurs acquises sur un groupe expérimental constitué d'un nombre limité d'individus et correspondent à la moyenne des besoins individuels.

#### **4.1.1/c Les apports nutritionnels conseillés (ou ANC)**

En France, ils sont définis pour chaque nutriment comme étant *l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la quasi totalité (97,5% des sujets) de la population, population en bonne santé ou supposée telle.*

Les valeurs des ANC sont fixés pour un groupe de la population de sexe et d'âges définis, tiennent compte des variations entre individus et sont établis sur la base de la couverture du *besoin moyen* ; ils correspondent en général à 130% du besoin moyen.

#### **4.1.1/d L'indice de diversité alimentaire**

Selon leur composition biochimique, les aliments sont classés en cinq grands groupes : 1-viande/poissons/œufs ; 2-produits laitiers ; 3-céréales/pomme de terre/légumes secs ; 4-matières grasses et 5-légumes et fruits.

La valeur de l'indice de diversité alimentaire correspond au nombre de groupes d'aliments consommés par jour. Ainsi, lorsque cette valeur est supérieure ou égale à 3 on parle de forte diversité alimentaire.

Une analyse des résultats d'enquêtes alimentaires montre que la diversité alimentaire maximale (indice 5) est observée chez plus de 1 français sur 2 (par comparaison, seulement chez 1 américain sur 3).

De plus c'est la consommation ou non de fruits et de légumes qui détermine en grande partie la valeur de cet indice.

#### **4.1.1/e Les apports conseillés en énergie**

Les besoins énergétiques d'un individu sont définis comme étant *"la quantité d'énergie nécessaire pour compenser les dépenses et assurer une taille et une composition corporelle compatibles avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social"* (OMS, 1996).



La dépense énergétique peut être estimée sur 24 heures pour chaque individu. Elle est principalement composée des dépenses liées :

-au métabolisme de base (énergie utilisée au repos pour le fonctionnement des organes comme le tube digestif, le rein, le cerveau, le cœur) : c'est la composante principale (60-70%) de la dépense énergétique.

-à l'activité physique (énergie utilisée au cours des déplacements, d'activités ménagères, professionnelles, sportives) : c'est le second poste (20-30%) de la dépense énergétique.

-à la thermogénèse alimentaire (énergie utilisée pour assurer la digestion, l'absorption intestinale, le stockage des aliments) : cette composante ne représente que 10% de la dépense énergétique totale.

Il ne faut pas oublier que ces paramètres varient aussi avec l'âge : le métabolisme de base diminue et la sédentarité est plus importante.

Les apports conseillés en énergie sont calculés à partir de ces dépenses énergétiques de base auxquelles s'ajoutent les dépenses énergétiques liées à des situations physiologiques particulières : stockage de protéines et de lipides au cours de la période de croissance, développement du fœtus et du placenta au cours de la grossesse ou production de lait au cours de l'allaitement.

L'apport en énergie est le seul apport qui correspond exactement à la valeur du besoin défini pour des groupes d'individus (les apports conseillés correspondent en général à 130% du besoin moyen).

Chez l'adulte âgé de 20-40 ans et dans le cadre des activités habituelles pour la majorité de la population, les apports journaliers conseillés en énergie sont de 2200 kcal pour les femmes et de 2700 kcal pour les hommes.

Pour les personnes de plus de 80 ans, il n'existe pas de données permettant de faire des recommandations.

Donc la contribution des macronutriments à l'apport énergétique total devrait être de :

-11-15% pour les protéines : 1 gramme de protéines fournit 4 kcal

-50-55% pour les glucides : 1 gramme de glucides fournit 4 kcal

-30-35% pour les lipides : 1 gramme de lipides fournit 9 kcal

#### **4.1.2 Les besoins en glucides [37,169]**

Les **glucides** ou **hydrates de carbone** dont la formule biochimique est : **C<sub>n</sub> H<sub>2n</sub> O<sub>n</sub>** ont principalement un rôle énergétique.

##### **4.1.2/a Classification biochimique**

Il existe des glucides composés d'une ou de deux molécules d'oses (mono ou disaccharides) et d'autres formés de polymères d'oses (polysaccharides : soit linéaires : amylose, soit ramifiés : amylopectine)

Les fibres végétales sont également composées de glucides, et sont caractérisées par leurs propriétés non assimilables : elles ne sont pas dégradées par les enzymes digestives et arrivent intacts dans le colon, les bactéries transformeront certaines d'entre elles.

Voici les principaux monosaccharides :

#### **4.1.2/a1 Le glucose**

Le glucose constitue l'élément énergétique privilégié de nombreuses cellules notamment les cellules cérébrales, les cellules médullaires rénales ou encore les globules rouges.

Le neurone est capable d'utiliser également les corps cétoniques pour leur fonctionnement mais cela ne peut se faire qu'après quatre ou cinq jours de jeûne.

Le glucose peut subir deux voies métaboliques :

-il peut être dégradé par les deux voies de la glycolyse aérobie et anaérobie

-il peut être stocké dans le foie et le muscle après glycogénèse

#### **4.1.2/a2 Le fructose**

Le fructose est ingéré sous deux formes:

-directe: dans les fruits ou dans le miel

-indirecte: associé au glucose dans le saccharose. Cette forme est la source la plus importante de fructose.

Il va être métabolisé dans le foie, sa dégradation aboutit à la formation de deux trioses: le D-glycéraldéhyde et la phosphodihydroacétone qui peuvent soit rejoindre le cycle de Krebs soit être utilisés dans la néoglucogénèse.

#### **4.1.2/a3 Le galactose**

Le galactose, absorbé au niveau de l'intestin, est le précurseur du glucose.

Il est un des constituants des cérébrosides, lipides complexes du cerveau, et du lactose.

**Tableau IX : Classification des différents glucides**

<b>Glucides</b>	
<p style="text-align: center;"><u>Monosaccharides</u></p> <p>Fructose Glucose Galactose Xylose</p> <p style="text-align: center;"><u>Disaccharides</u></p> <p>Saccharose (glucose+fructose) Maltose (glucose+glucose) Lactose (glucose+galactose)</p> <p style="text-align: center;"><u>Polysaccharides</u></p> <p>Amidon (origine végétale) constitué : Amylose (chaîne linéaire) Amylopectine (chaîne ramifiée) Glycogène (origine animale)</p>	<b>GLUCIDES ASSIMILABLES</b>
<b>Fibres</b>	
<p>Cellulose Hémicellulose Pectine Gomme Mucilage Alginate inuline ou FOS</p>	<b>GLUCIDES NON ASSIMILABLES</b>

Les di ou polysaccharides subissent une métabolisation par les enzymes digestives pour pouvoir être utilisés, car seuls les monosaccharides sont absorbés au niveau intestinal.

Il existe également des dérivés des hydrates de carbone peu présents dans la nature, mais largement synthétisés sur le plan industriel :

-les polyols appelés aussi sucres alcool (sorbitol, mannitol, xylitol) : ils sont utilisés comme édulcorant.

-certaines oligosaccharides : ils peuvent être utilisés comme prébiotiques (fructo-oligosaccharides : ex :inuline\*, galactosyl-oligosaccharides) ; ils ne sont pas digestibles et subissent la fermentation colique (voir chapitre 1-1-2/f1 les fibres solubles)

\*L'inuline, retrouvée dans la racine de chicorée (mais aussi d'ail, d'asperge, de poireau, de topinambour...), est un mélange d'oligopolymères de fructose et peut être composée de 2 à 60 fructoses. Après un procédé d'hydrolyse elle est transformée en un produit appelé oligofructose (ou fructo-oligosaccharide= fos). L'inuline et les fos sont considérés comme des prébiotiques et sont donc bénéfiques dans le traitement des troubles gastrointestinaux.

Différence entre prébiotique et probiotique :

-un prébiotique est un composé non digestible qui stimule la croissance bactérienne avec prolifération de certains groupes bactériens (le plus souvent des organismes bénéfiques) et réduction d'autres groupes (plutôt pathogènes).

-un probiotique est un microorganisme ingéré vivant, capable de se multiplier dans l'intestin et de réduire par simple compétition la population bactérienne potentiellement pathogène.

#### **4.1.2/b Figure 28: Métabolisme biochimique des glucides**

(annexe 4 )

#### **4.1.2/c Classification nutritionnelle**

Un indice primordial a été défini pour pouvoir classer les différents glucides par rapport à leur utilisation : il s'appelle l'**Index Glycémique (IG)** : il s'agit d'un rapport de l'augmentation de la glycémie (ou réponse glycémique) après absorption de l'aliment sur la réponse glycémique d'une solution de glucose ou de pain blanc.

Exemple :  $IG = \frac{\text{réponse glycémique de 50 g d'aliment testé}}{\text{réponse glycémique de 50 g de glucose}}$

En d'autres termes, on définit trois types de glucides :

→ Les glucides à fort, moyen et faible index glycémique

Ainsi, pour des glucides à faible IG, plus la réponse glycémique est étalée dans le temps (on a une glycémie qui augmente progressivement) et moins la réaction insulinaire est forte (on ne retrouve pas de pic d'insuline).

⇒ Le conseil nutritionnel s'orientera donc vers la consommation d'aliments qui ont le plus faible index glycémique.

Attention quand même, certains facteurs peuvent venir troubler cette notion :

-en fonction de la composition des repas la vidange gastrique est plus ou moins prolongée

Exemple : si le repas contient des fibres végétales, elles ralentissent la vidange et augmente l'absorption des glucides donc l'index glycémique.

-la forme physique des aliments est à prendre en compte :

Les produits liquides, moulus ou broyés sont plus facilement assimilés que les solides

Exemple : pour un même aliment, en fonction de sa consistance, son IG va changer.

-la cuisson des aliments augmente également leur index glycémique :

Exemple : les pommes de terre bouillies ont un IG de 52% qui passe à 85% lorsqu'elles sont préparées en purée. A l'inverse, conservées au frigo elles ont un index glycémique encore plus bas.

**Tableau X : Index Glycémique des aliments courants**

<b>ALIMENT A FORT INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-glucose -miel -soda -barre chocolatée -confiserie fantaisie -pain blanc -céréales raffinées sucrées (corn flakes) -biscuits, pâtisseries, viennoiseries	<b>IG &gt; 70</b>
<b>ALIMENT A MOYEN INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-riz blanc -sucre ou saccharose -fruits secs -pommes de terre cuites ds leur peau -betteraves -bananes -ananas -pâtes cuites -pain complet ou pain au son -riz complet -semoule -pain de seigle complet	<b>40 &lt; IG &lt; 70</b>
<b>ALIMENT A FAIBLE INDEX GLYCEMIQUE</b>	
-laitages -carottes crues -lentilles -haricots secs -pois chiches -fruits frais (riche en fructose) -soja -légumes verts -champignons	<b>IG &lt; 40</b>

On ne peut malheureusement pas tenir compte de tous ces paramètres en pratique, l'index glycémique par aliment reste donc le seul outil actuellement à la disposition du praticien pour évaluer l'influence des aliments sur la glycémie

#### **4.1.2/d Le rôle et les besoins en glucides**

Les glucides ont pour fonction essentielle de fournir de l'énergie à partir de l'alimentation : **1 g de glucide = 4 Kcal**

Les glucides devraient représenter 50 à 55% des Apports Energétiques Totaux (AET), or en France ils ne sont que de 40 à 45%.

De plus, seulement 10% des AET devrait provenir des produits au goût sucré à index glycémique élevé, ce qui n'est actuellement pas le cas : en effet, les produits à fort index glycémique sont abusivement consommés sous forme de barres chocolatées, confiseries en tout genre, céréales sucrées, dépassant fortement les 10% préconisés de l'AET.

Les besoins en glucides totaux sont de l'ordre de **5 à 8 gr/kg/J**, dont 2/3 de sucres complexes et 1/3 de sucres simples.

Le cerveau est toujours l'élément privilégié dans l'approvisionnement en glucose (il est incapable de stocker du glycogène!), il en consomme obligatoirement 150 à 180 gr par jour, le reste étant distribué aux muscles et organes.

#### **4.1.2/e Les sources de glucides**

##### **4.1.2/e1 Le glucose alimentaire**

peu présent à l'état naturel, il provient de l'hydrolyse d'autres oses et notamment de l'amidon (forme de dégradation ultime).

##### **4.1.2/e2 Le glycogène**

Synthétisé par les muscles et le foie à partir des glucides apportés par l'alimentation.

Forme de réserve de glucides de l'organisme, il a une structure proche de celle de l'amidon.

En cas de besoin il y a un relargage dans le sang du glucose issu du foie.



#### **4.1.2/e3 La néoglucogenèse**

Lorsque les réserves de glycogène sont épuisées le corps doit pouvoir continuer à disposer de glucose à des fins énergétiques pour ses différents tissus (cérébraux, musculaires, rénaux...)

Le foie se met alors à en synthétiser à partir des acides aminés (alanine), des lactates et du glycérol.

#### **4.1.2/f Les fibres**

Les fibres végétales sont des structures glucidiques, sauf la lignine qui est un polymère aromatique de phénylpropane.

Elles sont non digestibles (non altérées par les enzymes digestives) et parviennent dans l'iléon et le côlon sous forme peu dégradée où certaines d'entre elles seront transformées par les bactéries.

Elles n'ont pas de rôle énergétique.

Leur besoin est estimé à 30 à 40 gr par jour mais la consommation dans les pays occidentaux est insuffisante.

On distingue deux types de fibres : les fibres solubles et les fibres insolubles

#### **4.1.2/f1 Les fibres solubles**

Elles sont hydrosolubles : formation d'un gel visqueux qui diminue le métabolisme des nutriments en inhibant l'action des enzymes digestives ⇒ diminution de la biodisponibilité des glucides et des lipides.

Elles sont fermentescibles, ce qui permet de produire des acides gras volatiles à chaînes courtes :

- ⇒ Action protectrice contre le cancer
- ⇒ Renforcement du système immunitaire intestinal
- ⇒ Diminution du taux de cholestérol LDL-sanguin

Elles sont satiétogènes ⇒ elles réduisent la vitesse de vidange gastrique et donnent une sensation de plénitude gastrique.

#### **4.1.2/f2 Les fibres insolubles**

Elles régulent le transit intestinal ⇒ elles accélèrent le transit par leur effet ballast en stimulant le péristaltisme.

Elles sont détoxifiantes ⇒ elles diminuent le contact des différents polluants toxiques absorbés.

Elles activent le transit ⇒ diminution de l'assimilation des glucides et des lipides.

Attention tout de même aux possibles excès :

Un excès d'apport largement supérieur à 40 g/j provoque une mauvaise tolérance digestive :

- si ballonnement important, réduire la portion des aliments riches en fibres solubles.
- en cas d'irritation et de douleurs coliques, il faut modérer l'apport des fibres insolubles.

#### **4.1.3 Les besoins en lipides [37,169]**

Les **lipides** sont des composés ternaires formés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène.

Ce sont des esters d'acide gras et d'alcool. Ils sont insolubles dans l'eau.

Ils le sont en revanche dans des solvants comme l'éther, le benzène, le chloroforme.

#### 4.1.3/a Rôle et aspect biochimique

Il s'agit du nutriment le plus énergétique : **1g de lipide = 9kcal**

Les besoins quotidiens en lipides devraient être de 30 à 35 % des AET alors qu'actuellement ils se rapprochent de 40 à 45 %.

La répartition de cette masse grasse est déterminante pour la santé :

-à prédominance abdominale on l'appelle **androïde** (morphotype de l'homme et de la femme après la ménopause): le risque cardio-vasculaire est important.

-au niveau des hanches et des fesses, on l'appelle **gynoïde** (morphotype de la femme jeune): le risque cardio-vasculaire est moins important.

Dans l'organisme, ces lipides, pour pouvoir circuler dans le sang, sont liés à des transporteurs et forment des lipoprotéines.

Ils sont considérés comme responsables de nombreuses maladies, ce qui est vrai lorsque leur consommation est inappropriée.

Leurs différents rôles en dehors de celui de réserve, sont :

- rôle de structure (membrane cellulaire)
- vecteur de vitamines liposolubles (A, D, E, K)
- précurseur de molécules indispensables à l'organisme (hormones stéroïdes, prostaglandines)

Ce sont essentiellement les acides gras saturés et le cholestérol alimentaire qui ont des effets délétères et sont responsables de la genèse de nombreuses pathologies en cas d'excès d'apport alimentaire : cardiovasculaire, diabète, obésité.

En revanche les autres types de lipides, mono et poly-insaturés, ont un effet protecteur pour la santé.

### 4.1.3/b Les différents types de lipides

#### 4.1.3/b1 Les lipides simples

→ Les stérols

##### ◆ **Le cholestérol :**

Il appartient à la famille des stéroïdes alcool ou stérols et ne se rencontre que dans le monde animal.

Physiologiquement la principale source de cholestérol est d'origine endogène.

La biosynthèse se fait essentiellement au niveau du foie (50%) mais aussi dans de nombreux tissus comme l'intestin, le tissu nerveux, la peau, la paroi artérielle (en effet le cholestérol peut être synthétisé par n'importe quelle cellule utilisant la voie métabolique de l'acétyl-CoA).

De multiples enzymes y participent dont une essentielle, l'HMG CoA réductase, qui a une action régulatrice sur la synthèse du cholestérol.

Le cholestérol d'origine alimentaire ne devrait pas représenter plus d'un quart des besoins de l'organisme.

A l'état normal, chez le sujet physiologiquement sain, une augmentation des apports de cholestérol limite la production endogène. Cette régulation est souvent perturbée par une consommation régulièrement excessive de cholestérol qui finit par rompre l'équilibre.

Par ailleurs, il ne faut pas sous-estimer l'importance des hypercholestérolémies d'origine familiale sur lesquels la diététique a peu d'impact.

Une alimentation trop riche en acides gras saturés induit une augmentation des concentrations sanguines des LDL-cholestérol athérogènes. Ce n'est pas la consommation en soit de produits riches en cholestérol et en acides gras saturés qui est à remettre en question mais l'excès d'apport.



Plusieurs facteurs influent sur le taux des lipoprotéines LDL :

**-l'alimentation** : elle permet d'aider à normaliser les taux de LDL et de VLDL mais elle a peu d'impact sur les hypercholestérolémies familiales d'origine génétique.

**-l'activité physique régulière** : elle induit une baisse des LDL-cholestérol et provoque une augmentation du taux de HDL-cholestérol.

**-les facteurs génétiques** : ils jouent un rôle important dans certaines formes d'hypercholestérolémies.

Les aliments à consommer avec modération en cas d'hypercholestérolémie (par ordre décroissant) sont:les jaunes d'œufs,le beurre,la charcuterie,le fromage et la viande grasse.

→ Les phytostérols

Proches du cholestérol, les phytostérols se rencontrent dans le milieu végétal.

La caractéristique de ses composés est une très faible absorption intestinale et leur capacité à inhiber l'assimilation du cholestérol d'origine alimentaire.

Attention toutefois, les phytostérols empêchent aussi l'absorption des vitamines liposolubles telles que la vitamine A (ils diminuent donc l'apport en caroténoïdes).

Les principales sources sont : les huiles végétales, les céréales et les légumes secs.

L'enrichissement de certaines huiles et margarines en phytostérols permet de diminuer la cholestérolémie, il faut rester cependant vigilant sur leur utilisation.

En effet, certains médecins nutritionnistes pensent que les margarines type proactives ont des compositions en acides gras complètement déséquilibrés (avec quelques fois un rapport w6/w3 de l'ordre de 25 ou 30)

→ Les triglycérides :

Ils sont formés d'une molécule de glycérol estérifiée par trois molécules d'acides gras.

Cet ester de glycérol a une origine exogène par l'alimentation et endogène par la synthèse qui est réalisée au niveau du foie et de l'intestin. Des transporteurs permettent leur circulation dans le sang.

L'augmentation de la concentration sanguine en triglycérides (> à 1,5 g/l) est considérée en soit comme un facteur de risque à part entière.

→ Les acides gras :

Il en existe de plusieurs types qui se différencient par la présence ou non de doubles liaisons, leur position et la longueur des chaînes.

On peut aussi distinguer au sein de ces molécules carbonées représentées par la formule  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  :

#### ◆ **Les acides gras saturés (AGS)**

La configuration de la chaîne joue également un rôle pour les acides gras saturés : la forme cis est plus fréquente que la forme trans.

Les principaux acides gras saturés sont : l'acide stéarique (C18), l'acide palmitique (C16), l'acide myristique (C14) et l'acide laurique (C12).

#### ◆ **Les acides gras monoinsaturés (AGMI) :**

Ils possèdent une double liaison définie à partir du premier carbone de la chaîne carbonée. Les principaux acides gras monoinsaturés sont l'acide palmitoléique en C16 et surtout l'acide oléique en C18.

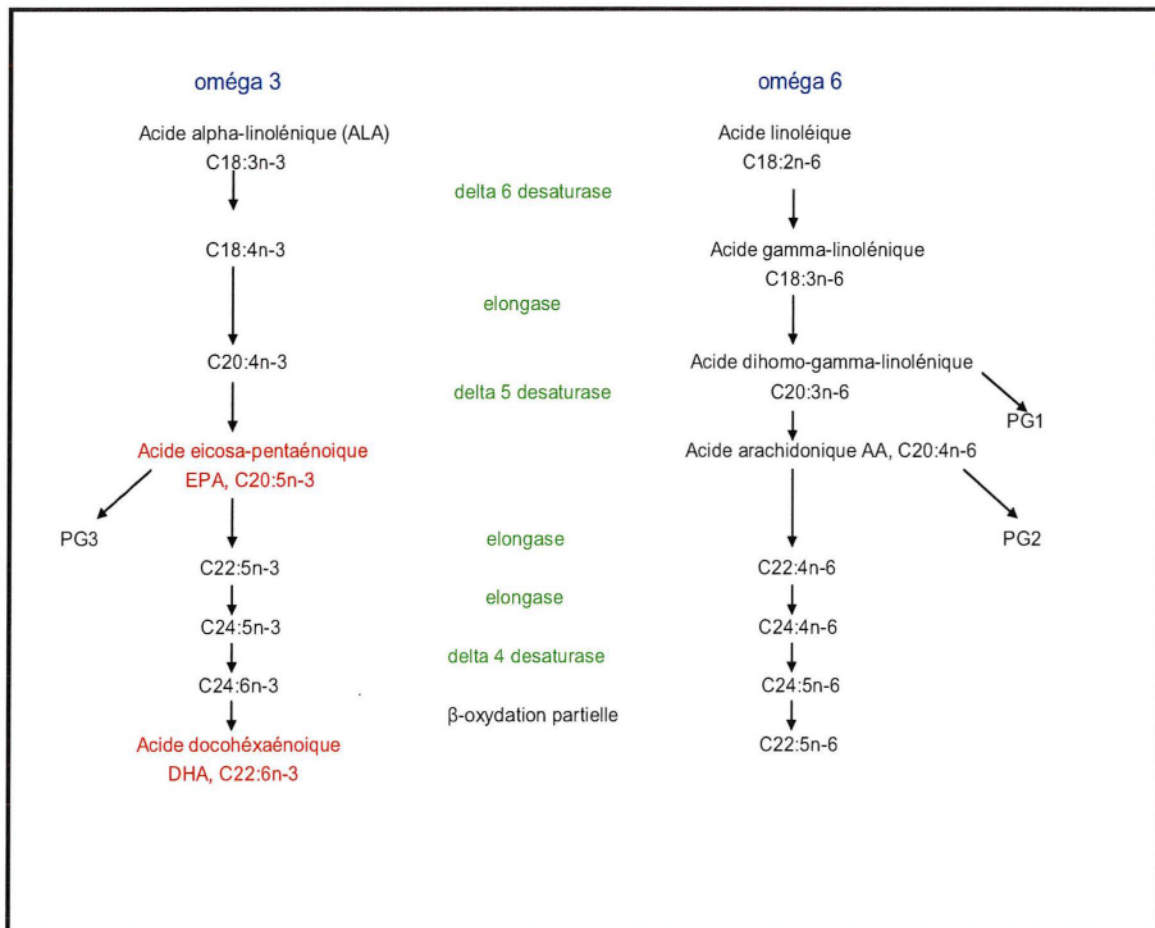
L'acide oléique est le principal constituant des huiles végétales et est retrouvé également en abondance dans les graisses animales comme la graisse d'oie par exemple.

L'acide oléique représente 30% des acides gras fournis par l'alimentation.

◆ **Les acides gras poly insaturés (AGPI):**

L'être humain est capable de synthétiser les acides gras des séries  $\omega 7$  et  $\omega 9$ , mais non ceux des séries  $\omega 3$  et  $\omega 6$ , qu'il doit par conséquent trouver dans son alimentation. Il en résulte que les deux précurseurs de ces deux dernières séries, à savoir l'acide  $\alpha$ -linoléique C18: 3  $\omega 3$  et l'acide linoléique C18: 2  $\omega 6$  sont appelés acides gras essentiels. La figure 1 montre les étapes de transformation des acides gras des séries  $\omega 3$  et  $\omega 6$ , à partir de leurs précurseurs respectifs. Les enzymes qui, dans le corps humain, procèdent à l'élongation ou à la désaturation des acides gras s'appellent respectivement des élongases et des désaturases. Chez l'homme, elles sont localisées dans le foie. Les désaturases sont spécifiques d'une liaison, mais identiques pour tous les acides gras des différentes familles.

**Figure 30 : Chaîne métabolique des oméga 3 et 6**





Les différents acides gras entrent en compétition vis à vis des enzymes de désaturation et d'élongation. La  $\Delta 6$  désaturase étant au point de départ des familles  $\omega 3$  et  $\omega 6$ , la compétition à ce stade joue un rôle majeur. Théoriquement, l'être humain sait fabriquer tous les acides gras  $\omega 3$  et  $\omega 6$  en dehors des deux précurseurs. Mais la compétition entre les désaturases, les déséquilibres entre  $\omega 3$  et  $\omega 6$  dus à notre mode d'alimentation et de nombreuses situations cliniques altèrent le degré d'activité des désaturases et confèrent, dans de nombreux cas, le statut d'acides gras essentiels aux  $\omega 3$  et  $\omega 6$ . Cela veut dire qu'il faut apporter un soin particulier à leur apport par l'alimentation ou par la supplémentation [168].

Les acides gras polyinsaturés interviennent dans le métabolisme des lipides, des plaquettes, dans la maturation et la croissance neuronale et l'expression des gènes.

Rôle des acides gras de la série n-6, ceux-ci agissent :

- sur la fonction reproductrice par l'intermédiaire des PGE2 et des PGF2
- sur la fonction épidermique (GLA et DGLA)
- sur la fonction plaquettaire avec le TXA2 et les PGI2 avec une tendance pro-agrégante.
- sur la réponse inflammatoire (par le LT4)
- sur le cholestérol, ils auraient un effet hypocholestérolémiant

Rôle des acides gras de la série n-3:

- ils agissent sur la physiologie vasculaire et l'agrégation plaquettaire
- sur les protéines d'adhésion et sur l'activation endothéliale
- sur les paramètres de l'inflammation, ils ont des propriétés anti-inflammatoires
- ils sont essentiels pour la vision, le cerveau et le myocarde.

### **4.1.3/b2 Les lipides complexes**

→ Les phospholipides et glycolipides :

Ils ont la particularité de posséder un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe.

Ils constituent les membranes cellulaires :

-les phospholipides forment la bicouche lipidique.

-les glycolipides servent de récepteur sur la face externe.

### **4.1.3/c Figure 31 : Schéma de la bêtaoxydation (annexe 5)**

Lors d'un besoin d'énergie, les acides gras subissent la bêta-oxydation, permettant la formation d'acétyl-CoA, entrant dans le cycle de Krebs et fournissant de l'énergie essentielle à notre organisme sous forme d'ATP.

Lors d'un excès d'apport en glucides, l'augmentation d'acétyl CoA qui en résulte induit la synthèse d'acides gras via l'hélice de Lynen, stockés par la suite dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides.

### **4.1.3/d Les différentes sources de lipides**

Les aliments possèdent en quantité variable différents types d'acides gras

**Tableau XI : les différentes sources de lipides (annexe 6)**

#### **4.1.4 Les protéines [37,169]**

Les protéines, définies par la formule chimique  $\text{NH}_2\text{-R-COOH}$ , représentent 15% de la masse corporelle totale d'un individu.

Elles sont en renouvellement constant et leur synthèse ne peut se faire que grâce à un apport quotidien en acides aminés.

Certains acides aminés ne peuvent être fabriqués par l'organisme, ils sont dits « essentiels ».

C'est pourquoi l'alimentation est indispensable pour assurer les apports en acides aminés.

##### **4.1.4/a Aspect biochimique**

##### **4.1.4/a1 Les différents types de protéines**

Les protéines sont formées d'un enchaînement d'acides aminés.

Il existe :

- des protéines constituées uniquement d'acides aminés
- des protéines constituées à la fois d'acides aminés et d'une partie non protidique : on les appelle des hétéroprotéines (lipoprotéines, glycoprotéines...)

Les protéines d'origine animale sont de meilleure valeur nutritionnelle que les protéines d'origine végétale car elles contiennent l'ensemble des acides aminés (essentiels ou non).

Les protéines d'origine végétale sont moins complètes en acides aminés, c'est pourquoi des combinaisons alimentaires (comme par exemple association de viandes : protéines animales et de légumes : protéines végétales) fournissent un meilleur apport dans la ration quotidienne.

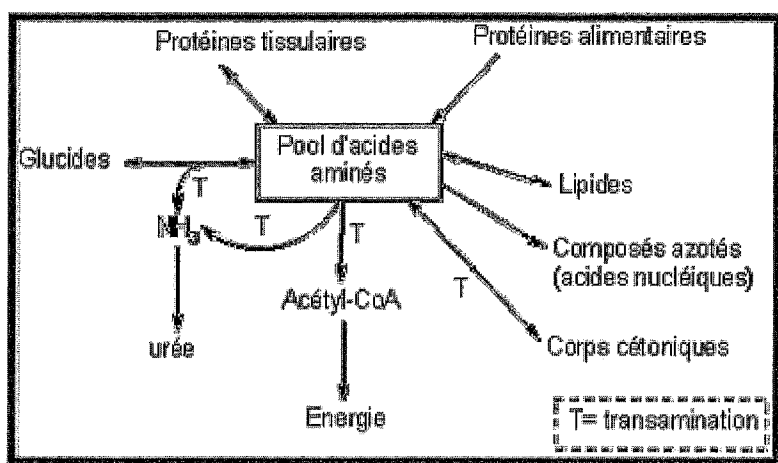
De plus, la digestibilité des protéines (c'est-à-dire l'assimilation des protéines par l'organisme) est de l'ordre de 95% pour les protéines animales contre 75% pour celles végétales.

#### 4.1.4/a2 Biochimie métabolique des protéines

Alimentation → protéines alimentaires (végétales et animales) → acides aminés (par l'action de protéases)

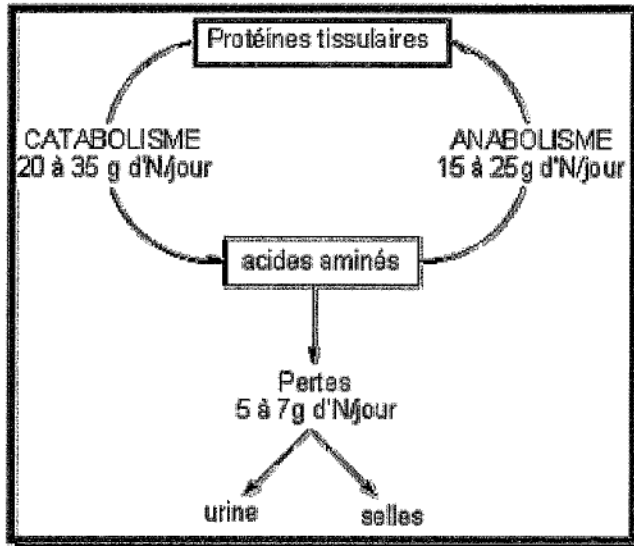
Acides aminés non-indispensables (Alanine, Asparagine, Aspartate, Glutamate, Glycine, Taurine), indispensables (essentiels : Tryptophane, Leucine, Isoleucine, Valine, Thréonine, Méthionine, Phénylalanine, Lysine) et pseudo indispensables (Arginine, Histidine, Sérine, Cystéine, Tyrosine, Glutamine).

Figure 32 : Les différents devenir des acides aminés



Le "turn-over" des protéines tissulaires est de 1 à 2%. C'est à dire que 1 à 2% des protéines tissulaires sont dégradé en acides aminés. 75% des acides aminés obtenus servent à synthétiser d'autres protéines. Le reste est soit dégradé sous forme de déchets (urée), soit transformé en glucides ou en corps cétoniques. Ce qui signifie que la perte nette journalière en protéines est de 30/40g et la pertes en azote de 5 à 7g/jour.

**Figure 33 : Le catabolisme protéique**



Il n'existe pas dans l'organisme de stock d'acides aminés « de réserve », néanmoins en cas de besoin le corps est capable de mobiliser des acides aminés par une augmentation du catabolisme protéique qui se fait au détriment de la masse maigre.

#### **4.1.4/b Le rôle et les besoins en protéines**

L'essentiel des apports énergétiques provient des lipides et des glucides, cependant les protéines donnent : **1 g de protéine = 4 kcal**

La part en protéines dans les AET doit correspondre à environ 12 à 15 % dans une ration quotidienne équilibrée.

#### **4.1.4/c Rôle du tryptophane dans le mécanisme de la faim et de la satiété**

Classiquement, la faim est définie comme un éveil scientifique du système nerveux central qui, en réponse à des stimuli internes, dirige le comportement vers la recherche, la sélection et l'ingestion d'aliments. Ainsi les sensations de faim et de satiété sont d'origine centrale : il existe un centre de régulation qui permet d'adapter nos apports en fonction de nos besoins.

L'hypothalamus, qui est une structure nerveuse d'intégration des informations, joue le rôle essentiel de chef d'orchestre contrôlant tous nos comportements alimentaires, y compris dans le choix du type d'aliments à ingérer.

Le tryptophane (trp) est un acide aminé indispensable, c'est-à-dire que notre organisme est incapable de le synthétiser.

Il est apporté par les aliments riches en protéine.

Du point de vue physiologique nous n'avons qu'une réserve très faible en trp au niveau hépatique et l'apport quotidien est souvent à la limite des besoins, ce qui se traduit par une carence dans cet acide aminé.

De plus, cet apport doit être réalisé entre 6 et 8 heures avant le coucher, de façon à ce que la digestion des protéines soit totale et que le trp soit stocké au niveau du foie et libéré progressivement dans la circulation.

Il faut donc manger des protéines le midi, ce qui diminue la sensation de faim au repas du soir et permet un bon sommeil.

Le trp, précurseur de la sérotonine, doit traverser la barrière hémato-encéphalique pour passer du sang au cerveau et sera utilisé comme précurseur dans la synthèse de la sérotonine.

Pour ce passage le trp est en concurrence avec d'autres acides aminés, les acides aminés neutre (AAN) : tyrosine, phénylalanine, valine, leucine, isoleucine, qui utilisent les mêmes transporteurs.

En augmentant le rapport trp/AAN, on favorise la disponibilité du trp au niveau du cerveau, améliorant ainsi la synthèse de sérotonine [160].

Plusieurs travaux ont montré qu'un régime hypocalorique (1000-1200 kcal/jour) induisait une diminution plasmatique du trp avec une baisse de sa biodisponibilité au niveau cérébral.

Compte tenu des travaux, cette diminution de trp plasmatique serait liée à l'augmentation des apports protidiques.

Cette hyperphagie, suite à un régime hyperprotéiné, suggère vraisemblablement une baisse de l'activité de la 5-HT cérébrale consécutive au régime hypocalorique.

Les résultats montrent que les femmes sont plus sensibles que les hommes aux troubles neuroendocriniens, entraînant une diminution de la biodisponibilité du trp induite par un régime hypocalorique.

Ils pourraient en partie expliquer l'importance des troubles du comportement alimentaire (boulimie, anorexie) et de l'humeur qui peuvent survenir après un régime chez certaines femmes [155,159].

En résumé, le contrôle de la prise alimentaire implique de nombreux mécanismes complexes et interdépendants. La sérotonine est par excellence le neuromédiateur de la satiété, et un apport suffisant de son précurseur assure la suppression d'une carence qui peut être à l'origine de l'obésité [111].

#### **4.1.4/d Les sources alimentaires**

Il en existe deux : animale et végétale.

Pour une alimentation équilibrée le rapport entre les deux doit être de 1.

#### **4.1.4/d1 Protéines de source animale**

Viande et charcuterie : tous les acides aminés sont présents

130 gr = 25 gr de protides

Poisson : composition protéique presque similaire à la viande

150 gr = 25 gr de protide

Œuf : blanc : 90% de protéines (essentiellement l'ovalbumine)

jaune : 30% de protéines (essentiellement l'ovovitelline)

1 œuf = 13 gr de protides

Lait et produits laitiers : protéines surtout sous forme de caséine et de lactosérum

200 ml de lait = 7 gr de protides

⇒ Les protéines d'origine animale assurent un bon approvisionnement en acides aminés essentiels (avec toutefois l'inconvénient d'apporter des lipides riches en acides gras saturés).

#### **4.1.4/d2 Protéines de source végétale**

Céréales (blé, maïs, seigle) : contient 10% de protéines. Riches en acides aminés soufrés (méthionine, cystéine), pauvre en lysine et isoleucine.

50 gr = 5 gr de protides

Légumineuses (lentilles, haricots blancs, petits pois, fèves) : contient 20% de protéines.

Riches en lysine, pauvre en acides aminés soufrés et en valine.

50 gr = 10 gr de protides

Oléagineux (arachide, noix, amandes) : pauvres en lysine

Tubercules et racines : contient moins de 10% de protéines.



Un apport équilibré en protéines d'origine animale et végétale (50-50) permet de couvrir la totalité des besoins de l'organisme.

#### **4.1.5 Les micronutriments**

Le terme de micronutriments regroupe : **les vitamines, les sels minéraux** et **les oligoéléments** dont les besoins en quantité sont bien inférieurs à ceux des glucides, lipides et protéines.

Leur fonction reste tout à fait indispensable au bon fonctionnement de divers métabolismes.

Même s'ils n'ont pas de rôle énergétique, ils permettent indirectement une libération d'énergie.

##### **4.1.5/a Rôle et choix alimentaire**

###### **4.1.5/a1 Les vitamines**

Les vitamines sont des substances sans valeur énergétique mais vitales. À l'exception de deux d'entre elles (vitamines K et D), nous ne sommes pas capables de les fabriquer et leur apport par l'alimentation est primordial pour le fonctionnement harmonieux de notre organisme.

Contrairement aux macro-nutriments (protéines, glucides ou sucres, lipides ou graisses), elles exercent leurs actions à très faibles doses.

Il existe deux groupes de vitamines :

- les vitamines hydrosolubles : groupe B et C

- les vitamines liposolubles : groupe A, D, E et K

#### **4.1.5/a2 Les minéraux et oligoéléments**

Les minéraux sont représentés par:

→ calcium, sodium, magnésium, phosphore et potassium

Les oligoéléments sont représentés par :

→ le cuivre, le zinc, le fluor, l'iode, le manganèse, le chrome, le fer et le sélénium

#### **4.1.5/b Les besoins en vitamines et oligoéléments**

Il existe des **apports nutritionnels conseillés (ANC)** qui permettent de donner une référence concernant les besoins en nutriments et micronutriments.

Mais il faut penser que ces besoins sont variables en fonction de plusieurs critères :

l'âge, la physiologie (femme enceinte...), la pratique d'un sport, le contexte social et les pathologies.

#### **4.1.5/b1 Tableau XII : Les besoins en vitamines (annexe 7)**

#### **4.1.5/b2 Tableau XIII : Les besoins en oligoéléments et minéraux (annexe 8)**

#### **4.1.5/c Les besoins spécifiques des seniors**

Les besoins en micronutriments chez les seniors doivent être surveillés car il existe une diminution de l'assimilation de ceux-ci avec l'âge [37].

Les vitamines les plus importantes sont :

**-la vitamine D** : le manque d'exposition solaire et la faible diversification alimentaire créent un déficit. Il y a alors diminution de l'assimilation du calcium au niveau intestinale et donc risque d'ostéomalacie.

**-les vitamines du groupe B** : les apports insuffisants favorisent les troubles du comportement, les difficultés mnésiques et les syndromes dépressifs. Les carences en B9 et B12 sont sources d'anémie.

**-la vitamine C** : antioxydante, cette vitamine est comme le  $\beta$ -carotène, insuffisamment consommée.

**-la vitamine E** : cette vitamine essentielle au maintien des structures cellulaires doit être apportée quotidiennement.

Les principaux minéraux et oligoéléments sont :

**-le calcium** : les besoins augmentent avec l'âge

**-le chrome et le magnésium** : les apports sont souvent inférieurs aux besoins

**-le fer** : tout déficit peut être source d'anémie mais un excès d'apport peut se révéler pro-oxydant

**-le zinc** : tout déficit peut être à l'origine d'une baisse des défenses immunitaires et altérer le goût

## **4.2 ENTRETIEN AVEC LA PATIENTE A L'OFFICINE**

### **4.2.1 Introduction**

L'une des préoccupations essentielles de la femme à l'âge de la ménopause est de prendre du poids.

En effet, la période ménopausique accélère les effets de l'âge en favorisant la prise de poids et la modification de la composition corporelle.

Cette modification est caractérisée par une réduction de la masse maigre et une distribution plus androïde de l'adiposité avec augmentation de la masse grasse abdominale viscérale.

Une prise en charge globale est nécessaire afin d'atténuer la prise pondérale et ses conséquences. Les mesures diététiques, l'exercice, le THS et les aide-minceurs sont, lorsqu'ils sont associés, des mesures efficaces.

C'est pour cela que nous avons tenu à élaborer dans la dernière partie de notre thèse un questionnaire individuel et des conseils associés afin d'aider les femmes à mieux appréhender la ménopause.

### **4.2.2 Elaboration du profil de la patiente**

Une patiente en périménopause se présente à la pharmacie, elle veut perdre du poids.

#### **4.2.2/a Physiopathologie de la patiente : antécédents médicaux et traitement ?**

-a t'elle une pathologie ?

-est-elle bien suivie médicalement ?

-supporte t'elle bien son traitement ? (Effets secondaires, observance)

#### **4.2.2/b Troubles liés à la ménopause**

-ressent-elle des symptômes liés à la ménopause tels que bouffées de chaleur, irritabilité, changement d'humeur, jambes lourdes, hypersudation, asthénie, céphalées ?  
sont-ils gênants?

-consulte-elle déjà un médecin pour ses troubles de la ménopause ?

#### **4.2.2/c Surcharge pondérale**

L'anamnèse alimentaire doit être à la fois rigoureuse et globale. Nous conseillons la suite d'interrogations au patient :

-combien de kilos la patiente doit-elle perdre ?

-combien de repas principaux prend-elle par jour ?

-que mange t-elle habituellement le matin ?

-a-t-elle souvent envie de grignoter ou prend-elle des collations ?

-quelles sont les rations caloriques des repas ?

-mange t-elle de façon équilibrée ?

-quel type de boisson consomme t-elle, quelle quantité à quel moment ?

Ce mode de questionnement systématique permettra d'obtenir, sans détail inutile, une « photographie d'ensemble » des habitudes alimentaires du patient, ce qui importe plus que de connaître précisément la composition de ses repas au cours des deux ou trois derniers jours [92].

Cette anamnèse ne peut être que verbale.

## **4.2.2/d Mode de vie**

### **4.2.2/d1 Sédentarité**

-est-ce une femme active professionnellement ?

-est-ce une femme sportive ?

### **4.2.2/d2 Stress et sommeil**

-est-elle stressé par son environnement : famille, travail, .... ?

-fume t'elle et dans quelle proportion ?

-dort-elle correctement ?

## **4.3 CONSEILS ADAPTES EN FONCTION DU PROFIL**

### **4.3.1 Gestion de l'état physiopathologique de la patiente**

#### **4.3.1/a Antécédents médicaux et traitement**

-le pharmacien d'officine se doit d'analyser la pathologie du patient et son traitement associé afin d'éliminer un facteur médical responsable d'une prise de poids (neuroleptiques, dérèglement thyroïdien)

-il doit aussi prendre en compte les contre-indications physiopathologiques éventuelles lors de son conseil ainsi que les interactions médicamenteuses possibles avec des compléments alimentaires ou des médicaments à visée amincissante

#### **4.3.1/b Prise en charge des troubles de la ménopause**

les troubles de la ménopause se manifestent par différents signes cliniques tels que : bouffées de chaleur, sudation, troubles psychologiques (nervosité, irritabilité et dépression), prise de poids, jambes lourdes, céphalées

-si la patiente souffre de ces symptômes de façon continue et importante : il est préférable de lui conseiller un suivi médical avec dosage des oestrogènes afin d'évaluer si la patiente a besoin d'un traitement hormonal substitutif.

-si la patiente se plaint de ces symptômes occasionnellement : il faudrait lui conseiller des phytoestrogènes permettant de contrôler certains de ces signes tout en étant mieux toléré qu'un THS : le soja par exemple, riche en isoflavones, est un supplément de choix.

-pour retarder les effets de l'âge des compléments alimentaires enrichis en antioxydants : zinc, vitamine E,  $\beta$ -carotène, sélénium, peuvent être proposés.

-des produits en phytothérapie tels que l'huile de bourrache et l'huile d'onagre contribuent à prévenir le dessèchement de la peau.

### **4.3.2 La surcharge pondérale**

#### **4.3.2/a Entretien avec la patiente afin de définir ses objectifs :**

##### **4.3.2/a1 Elle souhaite perdre moins de 5 kilos :**

###### ***• perte de poids lente mais de façon durable :***

La plupart des femmes en surpoids ne mangent pas de façon équilibrée : c'est pourquoi, en donnant quelques conseils simples et clairs sur la qualité et la quantité des repas il est possible d'éviter les régimes trop restrictifs.

-les apports énergétiques ne doivent jamais être inférieurs à 30 kcal/kg de poids idéal, soit : 2000 kcal par jour chez l'homme et 1800 kcal par jour chez la femme en moyenne.

-les repas quotidiens doivent comprendre environ :

12 à 15% de protéines, 30 à 35% de lipides et 50 à 55% de glucides

-les repas doivent être variés pour satisfaire les propriétés gustatives des patientes afin d'éviter le sentiment de frustration, souvent retrouvé lors des régimes.

D'autres conseils peuvent être apportés à une alimentation équilibrée pour limiter le stockage des graisses [171] :



### ◆ **les lipides** :

-il est préférable de consommer les acides gras monoinsaturés (oméga 9) et les acides gras polyinsaturés (oméga 3 et 6), essentiellement présent dans les produits végétaux ou les poissons gras (hareng, sardine, thon, saumon). Il faut consommer du poisson au moins deux fois par semaine.

Ces acides gras devraient constituer l'essentiel de l'apport quotidien en lipides.

Exemples : oméga 6: huile de tournesol et de maïs

oméga 3: huile de cloza, huile de noix, huile de soja

oméga 9 : huile d'olive

-il faut limiter l'apport en acides gras saturés tels que le beurre, crème fraîche, fromage ou lard et privilégier le lait demi-écrémé.

### ◆ **les glucides** :

Les aliments à index glycémique élevé provoquent une augmentation importante de la glycémie entraînant un pic d'insuline, et par conséquent un stockage plus important.

-il est préférable de consommer des aliments à faible index glycémique en quantité plus importante et de limiter les aliments à fort index glycémique : il serait donc intéressant de revoir avec la patiente la valeur des index glycémiques des principaux aliments.

-éviter les aliments apportant des sucres rapides qui facilitent la prise de poids : confiseries, pâtisseries.

-il est important de consommer des fibres afin de régulariser le transit intestinal.

Elles aident à se sentir rassasié grâce à leur pouvoir hygroscopique.

Les aliments qui en contiennent le plus sont les céréales complètes, les dérivés (pain complet), les fruits et les légumes.

◆ **les protéines** :

-les protéines se trouvent dans les viandes, les poissons, les produits laitiers, le blanc d'œuf et les légumes secs, elles sont indispensables à la synthèse musculaire et ne doivent surtout pas être négligées chez les personnes de plus de 50 ans.

-l'apport protéique doit être d'au moins 1gr/kg/jour, dont la moitié sous forme de protéines animales (viande, poisson, œuf et produits laitiers).

-certaines études ont démontré que l'apport protéique le matin ou dans la journée était plus bénéfique dans l'augmentation de la masse maigre : il faut éviter l'apport protéique le soir.

◆ **les conseils associés** :

-en dehors de la composition quantitative et qualitative des repas, il faut aussi expliquer à la patiente la notion de satiété, mieux ressentie lorsqu'elle mange lentement. De plus, les aliments riches en eau et en fibres et une consommation d'eau pendant le repas augmente l'effet satiétogène

-le petit-déjeuner ne doit pas être évité : il constitue un apport énergétique indispensable à l'organisme après une nuit de jeûne. En revanche, il doit rester modéré sans excès de glucides ni lipides mais enrichi en protéines animales.

-le repas du soir doit être limité car la nuit le métabolisme basal est moindre.

-si la patiente a l'habitude de manger entre les repas on peut lui proposer des collations : le matin à 10h et l'après-midi à 16h (un fruit ou un yaourt nature)

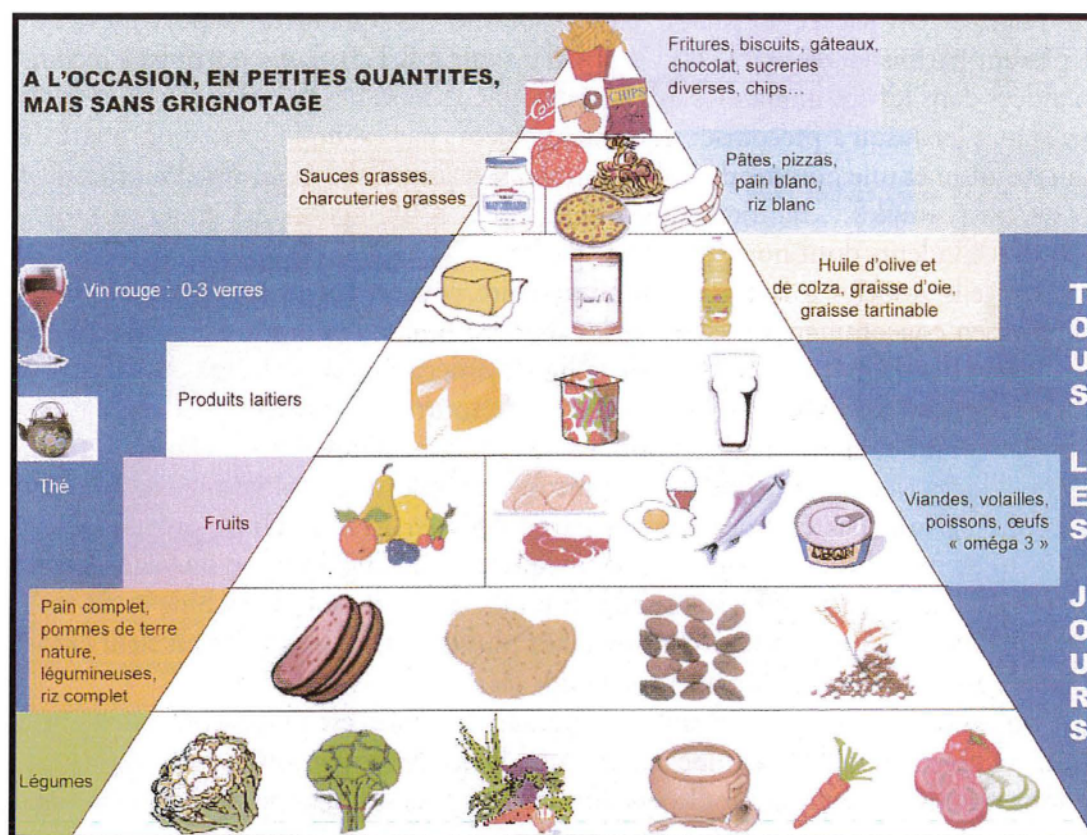
-pour donner du goût aux plats il est possible d'utiliser des épices (poivre, curry, herbes aromatiques et condiments) mais il faut limiter le sel.

-choisir plutôt un mode de cuisson sans apport de matière grasse : à l'eau, à la vapeur, en papillote ou au grill.

-il est important de boire environ 1 litre et demi d'eau par jour, préférentiellement entre les repas, de limiter la consommation d'alcool et d'augmenter la consommation de thé.

-il faut éviter de se resservir durant les repas ou d'utiliser des assiettes trop grandes de manière à limiter les rations.

**Figure 34 : La pyramide alimentaire [92]**



• **perte de poids rapide :**

Ces femmes peuvent directement commencer le régime hyperprotéiné au deuxième palier. Même si ce n'est pas son indication première ce régime peut s'avérer utile pour une faible perte de poids sur un temps court. Son efficacité augmente leur motivation dans la poursuite de leur effort.

**Protocole du régime :**

• **la patiente commence par le palier 2 : diète protéinée sélective**



**au petit déjeuner :**

1 sachet (ou jambon ou œuf) + 1 cp de vitamines/minéraux/oligoéléments

boisson chaude : thé, café, tisane à volonté sans sucre

**collation à 10h :** 1 sachet



**au déjeuner :**

1 sachet saveur salé (ou des protéines animales : poisson + fromage blanc à 0%) et 1 assiette de légumes autorisée\*

**collation à 16h :** 1 sachet ou 1 barre hyperprotéinée ou 1 biscuit hyperprotéiné  
ou un produit laitier à 0%



#### **au dîner :**

1 plat protéiné : 2 œufs ou 100gr de bœuf maigre, gibier, foie, veau ou 150 gr de volaille, poulet, lapin ou 150 gr de poisson + 1 yaourt 0% ou 100 gr de fromage blanc

\*liste restrictive de légumes : aubergines, asperges, blettes, brocolis, champignons, choux-fleurs, celeri branches, courgettes, concombres, endives, épinard, haricot vert....

assaisonnement : une c-à-s d'huile, jus de citron à volonté, sel et poivre à volonté, une c-à-c de moutarde.

Cette étape peut durer environ 30 jours, suivie du palier 3 : la phase de stabilisation. Cette phase a pour but d'apprendre au patient à s'alimenter de façon à stabiliser son poids.

#### **• la patiente poursuit donc par le palier 3 : la phase de stabilisation**

-la patiente doit prendre des repas hypocaloriques et hyperprotidiques avec réintroduction progressive des glucides : réintroduction d'un fruit le matin, du pain à midi et d'un féculent le soir

-la patiente peut prendre un sachet par collation ou deux biscuits hyperprotéinés

#### **4.3.2/a2 Elle souhaite perdre entre 5 et 9 kilos :**

Il faut revoir avec ces patientes l'ensemble de leurs habitudes alimentaires et les orienter vers un médecin afin qu'il puisse établir un régime en fonction de la patiente. Il est important, dans cette volonté de perdre du poids, d'être suivi médicalement afin d'éviter les régimes trop restrictifs choisis par la patiente et dangereux pour sa santé.

Dans ce cas, la patiente peut suivre un régime hyperprotéiné dans sa totalité, avec l'instauration du palier 1.

Cependant ce régime doit se faire sous suivi médical :

bilan biologique, contrôle du poids, prescription de suppléments vitaminiques.

• **La patiente commence par le palier 1 : la diète protéinée active**



**au petit-déjeuner :**

1 sachet (ou diète alimentaire hyperprotéiné) + 1 cp de vitamines/minéraux/OE

boisson chaude : thé, café, tisane à volonté sans sucre

**collation à 10h :** 1 sachet



**au déjeuner :**

1 sachet saveur salé (ou repas hyperprotéiné) et 1 assiette de légumes autorisée\*

**collation à 16h :** 1 sachet ou 1 barre hyperprotéiné ou 1 biscuit hyperprotéiné



**au dîner :** 1 sachet saveur salé (ou repas hyperprotéiné) et 1 assiette de légumes autorisée\*

Cette étape ne doit pas excéder 20 jours. Elle est suivie par les paliers 2 et 3.

Ce régime permet un autocontrôle de la faim par son effet satiétogène dû à la production des corps cétoniques. Il procure une sensation de bien-être, d'énergie et protège la masse musculaire.

#### **4.3.2/a3 Elle est en obésité morbide :**

Avant tout, une perte de poids aussi importante nécessite forcément l'aide d'un médecin. Celui-ci doit envisager selon l'IMC de la patiente et sa volonté différentes stratégies pour lui faire perdre son surpoids.

Plusieurs possibilités existent :

- 1- les régimes adaptés
- 2- les moyens pharmacologiques (Xénical ® ou Sibutral ®)
- 3- les interventions chirurgicales (indication uniquement pour un IMC>40 ou IMC>35 avec facteurs de risques associés)

#### **4.3.2/b L'officine et le conseil nutritionnel**

Après avoir défini avec la patiente ses objectifs et sa motivation à les atteindre le pharmacien a un rôle à jouer dans le conseil nutritionnel.

Il est important pour le pharmacien, après avoir identifié les besoins de la patiente, de conseiller des compléments alimentaires afin d'optimiser le résultat.

-les suppléments à base de vitamines, minéraux et oligoéléments peuvent être proposés chez ces femmes pour rétablir l'équilibre nutritionnel.

-les compléments alimentaires enrichis en chrome peuvent permettre une réduction pondérale grâce à son action sur l'homéostasie glucidique et limiter les troubles du comportement alimentaire liés au stress de la ménopause.

-les compléments alimentaires à base de CLA sont sujets à controverse, c'est pourquoi le manque d'études à long terme devrait dissuader le pharmacien de les conseiller.

-les compléments alimentaires contenant du calcium restent prometteurs dans la perte de poids, mais le manque d'études cliniques ne permet pas au pharmacien de le conseiller pour cette indication. Cependant, chez la femme ménopausée, il peut être administré dans la prévention de l'ostéoporose.

D'autres aide-minceurs peuvent être proposés aux patientes :

- les gommes à mâcher (pectine de pomme, alginate) augmentant l'effet satiétogène.
- la phytothérapie : thé vert, prêle, piloselle qui aide à drainer l'organisme :  
boisson liquide à prendre tout au long de la journée
  - fucus : perte de poids en modérant l'appétit
  - spiruline : augmente la masse musculaire
  - maté et guarana : évite la mobilisation des lipides en activant la lipolyse

### **4.3.3 Mode de vie de la patiente**

#### **4.3.3/a Activité de la patiente**

L'exercice physique d'intensité modérée est associé à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire. Associé à un régime équilibré, il contribue à la perte de poids. Cet effet protecteur vis-à-vis des risques cardio-vasculaires est retrouvé même pour des activités modérées de la vie quotidienne, telle que la marche [36].

Chez ces femmes, l'activité physique améliore la santé mentale et favorise la vie sociale.



De plus, il pourrait retarder la perte osseuse en complément d'une alimentation équilibrée et riche en calcium.

#### **4.3.3/a1 Les personnes plutôt sédentaires [170] :**

femme au foyer, ayant une activité professionnelle qui ne l'incite pas beaucoup à se dépenser, n'ayant pas le courage de faire du sport ou qui n'a pas le temps de marcher, n'ayant pas d'entraînement, fatiguée au moindre effort, ou en surpoids important.

Le manque de temps, la fatigue après une journée de travail et la perte de motivation sont souvent les arguments avancés par les patientes pour expliquer l'absence de pratique d'une activité physique.

L'activité physique même modérée est utile et elles peuvent l'intégrer dans leur vie quotidienne sans faire obligatoirement du sport.

Pas besoin d'être sportive pour être active et « bouger » même si elles travaillent beaucoup ou qu'elles ont des charges familiales importantes.

La marche est un moyen très efficace pour faire de l'activité physique régulièrement.

Voici quelques exemples :

- marcher d'un bon pas sur les trajets pour se rendre au travail
- descendre du métro ou du bus une station avant la destination finale.
- s'il est impossible de se rendre à son lieu de travail sans voiture, se garer à distance de manière à terminer le parcours à pied.
- prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur.
- éviter les tapis roulants et les escalators
- sortir le chien plus longtemps que d'habitude
- faire une ballade en famille ou entre amis

- aller acheter le pain à pied plutôt qu'en voiture
- prendre un animal de compagnie (chien) pour devoir le promener tous les jours

Il est possible de se déplacer aussi en vélo.

Cette activité physique est importante mais elle doit être régulière et de 30 minutes minimum par jour. Cependant pour les patientes qui ont plus de difficultés, elles peuvent commencer doucement, 5 à 10 minutes par jour par exemple et augmenter progressivement la durée ou l'intensité de leur activité jusqu'à atteindre les 30 minutes recommandés. La natation peut être un bon exemple d'activité pour débiter une pratique sportive [36].

Voici quelques exemples pour les aider à commencer en douceur:

- commencer par ce qui paraît le plus simple: si la personne habite au cinquième étage, elle peut commencer par monter les étages à pied à partir du troisième.
- quand elle marche, elle peut accélérer le pas, sans dépasser ses limites.
- chaque jour le pas doit être plus soutenu que la veille.
- leur conseiller de faire ces activités avec des amis, cela permet de les motiver.

#### **4.3.3/a2 Les personnes plutôt actives :**

femme faisant régulièrement du sport (une à deux fois par semaine), s'entraînant régulièrement chaque week-end ou faisant déjà trente minutes d'activité physique par jour.

-Il faut rappeler qu'un examen clinique avec investigation complémentaire est préalablement nécessaire chez toute personne exerçant un exercice physique après cinquante ans [135].

-Un effort de 2000 kcal/par semaine permet de freiner la progression de l'athérosclérose des coronaires [63].

-Rappeler aux femmes faisant régulièrement du sport (deux à trois fois par semaine) que la régularité de l'activité physique est essentiel pour obtenir un bénéfice sur la santé. L'idéal est donc de compléter son activité sportive de 30 minutes de marche par jour.

-L'activité physique ne doit pas induire de fatigue excessive. Une activité physique trop intense, surtout chez des personnes non entraînées, peut être à l'origine de complications articulaires ou musculaires.

-L'effort doit cependant être adapté à l'âge et aux capacités du sujet : pour être suivi régulièrement l'exercice doit être attrayant et ludique.

-Les sports qui développent principalement la voie aérobie, donc la capacité d'endurance, conviennent mieux à la personne âgée. En effet, avec l'âge il existe un accroissement graisseux causé par une diminution de l'activité physique et du métabolisme basal [18]. La mobilisation des graisses décroît aussi avec l'âge [85].

Des sports d'équilibre et d'adresse sont également nécessaires pour conserver un bon contrôle postural.

**Tableau XIV: Activités physiologiques en rapport avec certains sports [146]**

SPORTS	Endurance	Force	Souplesse	Adresse Equilibre
Aqua gym Gym entretien fitness (aérobic)	++	+ à ++	+++	+++
Marche Randonnée Jogging	+++	0	0	+
Bicyclette	+++	+ Ml	0	++
Natation	+++	+ MS	+ MS	0
Ski nordique	+++	+	+	++
Alpinisme	+++	++	+	++
Tennis Tennis de table Golf	+	+	0	+++
Football Basket Volley	+	+	+	+++
Ski alpin Snow board	+	+	+	+++

#### 4.3.3/b Stress et sommeil chez la patiente

Atteindre cinquante ans constitue évidemment une avancée en âge mais, pour les esprits anxieux ou dépressifs, une entrée dans l'âge avancée.

De ce fait un état de stress est souvent retrouvé pendant la ménopause.

C'est pourquoi un ressenti face à l'arrivée de ce changement dans leurs vies peut entraîner des conséquences psychoaffectives déterminantes dans le comportement vis-à-vis de la nourriture, ayant pour résultats des compulsions alimentaires incontrôlables.

D'autre part certaines femmes peuvent rencontrer aussi des problèmes de sommeil, avec apparition de transpirations nocturnes pouvant être diminués par un THS ou des produits naturels.

En revanche, les troubles du sommeil ne peuvent pas se soigner avec le THS. Si ceux-ci persistent trop longtemps, le pharmacien devrait lui conseiller d'aller consulter.

Les femmes qui sauront se détendre maîtriseront davantage leurs émotions.

Quelques conseils pour les aider à se détendre :

- apprendre à faire de la méditation ou du yoga
- savoir prendre du temps pour soi (lire, écouter de la musique, prendre un bain)
- pratiquer des activités à la fois utile et agréable (jardiner, cuisiner)
- sortir à l'extérieur et rencontrer du monde
- se balader en nature

Quelques conseils de produits pharmaceutiques pour la détente en phytothérapie :

- la valériane, la passiflore, l'aubépine ont une activité sédatrice et anxiolytique.
- le houblon régule les troubles de l'humeur et la nervosité féminine.

#### **4.3.4 Conclusion**

Le conseil officinal s'inscrit dans une stratégie à la fois d'écoute et d'observation pour cibler les problèmes de surpoids de la femme et ses attentes.

De multiples voies peuvent être empruntées pour éclairer la patiente vers une optimisation de son mode de vie et ses habitudes alimentaires.

L'éducation nutritionnelle et physique ne peut se faire sans une prise de conscience qui doit amener la patiente à s'interroger sur sa volonté à perdre du poids et sur ses moyens mis en oeuvre pour y parvenir.

Ainsi, l'efficacité de nos conseils ne sera effective qu'avec une bonne mise en application de ceux-ci, en comprenant donc que l'observance reste la principale clef du résultat.

De plus, le pharmacien devra être vigilant face à l'engouement de ces patientes vis-à-vis de ces nouveaux produits « à la mode », sachant que cette automédication le plus souvent sans AMM échappe au contrôle du médecin.

**THESE SOUTENUE PAR :** Mlle CARL Adeline et Mlle GREILER Aurore

**TITRE :** Poids et ménopause : quels conseils nutritionnels à l'officine ?

## **CONCLUSION**

La femme qui entre en ménopause n'a nul besoin d'être malade pour aller chercher auprès du professionnel de santé aide et assistance, afin de retrouver ou de continuer une vie de qualité. En effet, la ménopause chez la femme de plus de cinquante ans provoque des changements physiologiques et physiologiques à l'origine de troubles cliniques comme les bouffées de chaleur, un état dépressif et une modification corporelle. La surcharge adipeuse qui résulte de la modification corporelle est l'une des préoccupations majeures chez ces femmes et peut aggraver le syndrome dépressif.

Le contrôle de la prise de poids est difficile à maîtriser en raison d'une part de modifications métaboliques importantes, tels que l'installation d'une insulino-résistance, et d'autre part de mauvaises habitudes alimentaires acquises et difficile à corriger.

Depuis les années 60 de nombreux régimes ont été proposés pour tenter de rétablir un poids normal, mais tous à l'exception des diètes hyperprotéinées ont été des échecs à long terme tant sur le plan clinique (reprise de poids plus importante à l'arrêt) que métabolique (carences nutritionnelles). Aujourd'hui, de meilleures connaissances en nutrition prônent un conseil nutritionnel basé sur la notion d'équilibre alimentaire évitant les erreurs métaboliques du passé et préservant la part hédonique de l'alimentation indispensable pour s'assurer d'une bonne compliance chez les patientes en restriction calorique. De plus, des données récentes en nutrition humaine mettent en évidence un rôle spécifique de certains nutriments comme insulino-sensibilisateurs (chrome et thé vert) ou pouvant modifier la composition corporelle au profit de la masse maigre sur la masse grasse (calcium et CLA).

Cette thèse présente la synthèse des données récentes sur les moyens dont disposent le pharmacien d'officine pour conseiller cette population de femmes ménopausées en attente d'informations validées pour aborder cette étape de la vie.

Malgré l'implication menée par le professionnel de santé, la volonté et la responsabilité de chaque femme restent indispensables dans la réussite des objectifs fixés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 04 octobre 2006

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

I. HININGER - FAVIER

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Al-Ahmed FA., El-Denshary ES., Zaki M., El-Sawaf HA., Abu-Jayyab AR. Interaction between diazepam and oral antidiabetic agents on serum glucose, insulin and chromium levels in rats. *Biosci. Rep.*, 1989 , **9**: 347-50.
- [2] Aloia JF., Gowan DM., Vaswani AN., Ross P., Cohn S. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, **53**: 1378-1383.
- [3] Althuis MD., Jordan NE. *et al.* Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76**: 148-55.
- [4] Alzahrani AS. Resistin: Can we resist its role in insulin resistance ? *Ann. Saudi. Med.* **25**: 281-288.
- [5] Anderson RA., Roussel AM., Zouari N., Mahjoub S., Matheau JM., Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001, **20**: 212-218.
- [6] Anderson RA. Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1997, **26**: 35-41.
- [7] Anderson RA., Cheng N. *et al.* Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1997, **46**: 1786-1791.
- [8] Anderson RA., Polansky MM. Tea enhances activity. *J. Agric. Food. Chem.*, 2002, **50**: 7182-7186.
- [9] Bahijiri SM., Mira SA., Mufti AM., Ajabnoor MA. 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**: 831-7.
- [10] Bailly C. Les effets bénéfiques du régime méditerranéen. *Panorama du médecin*, 2003, **18**, 4903 : 74
- [11] Bajaja M., Suaamornkul S., Pper P. *et al.* Decreased adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**: 200-206.
- [12] Barba G., Russo P. Dairy foods, dietary calcium and obesity: a short review of the evidence. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2006, **16**, 6: 445-451.
- [13] Barroso I., Gurnell M., Crowley VE., *et Al.* Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insuline resistance, diabetes and hypertension. *Nature*, 1999, **402**: 880-883.
- [14] Basdevant A. Définition et classification des obésités. In : médecine de l'obésité. *Ed. Flammarion Méd. Sci.*, Paris, 2004, 117-124.
- [15] Bastard JP., Vidal H. Adipokines, inflammation et insulinorésistance dans l'obésité. *Sang thrombose vaisseaux*, 2004, **16** : 36-41



- [16] Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of adipose tissue. *Med. Sci. Monit.*, 2003, **9**: 55-61.
- [17] Belury MA., Mahon A., Banni S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Nutr.*, 2003, **133**: 257S-260S.
- [18] Bembien MG., Massey BH., Bembien DA., Boileau RA., Misner JE. Age-related patterns in body composition for men aged 20-79 year. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1995, **27**: 264-269.
- [19] Bhattacharya A., Rahman MM., Sun D. *et al.* The combination of dietary conjugated linoleic acid and treadmill exercise lowers gain in body fat mass and enhances lean body mass in high fat-fed Balb/C mice. *J. Nutr.*, 2005, **135**: 1124-1130.
- [20] Bierhaus A., Wolf J., Andrassy M., Rohleder N., Humpfer PM., Petrov D. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003, **100**: 1920-5.
- [21] Biesalski HK., Grimm P. Atlas de poche de nutrition *Ed. Maloine*, Paris, 2001, p.198
- [22] Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int. Obes. Rel. Metab. Dis.*, 1996, **20**: 291-302.
- [23] Bjorntorp P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and lipid metabolism : interactions with sex steroids. *Horm. Res.*, 1996, **46**:188-91.
- [24] Blankson H., Stakkestad JA., Fagertun H., Thom E., Wadstein J., Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J. Nutr.*, 2000, **130**: 2943-2948.
- [25] Borissova AM., Tankova T., Kamenova P. *et al.* Effect of hormonal replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol. Endocrinol.*, 2002, **16**: 9-13.
- [26] Borst SE., Conover CF, Bagby GJ. Association of resistin with visceral fat and muscle insulin resistance. *Cytokine*, 2005, **32**: 39-44.
- [27] Boudou-Sebastian C. Les régimes en pratique. *Le Moniteur des pharmacies*, cahier II du n°2531, 2004, **36** : 2-4
- [28] Brand-Miller JC. Glycemic index and obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76** Suppl : 281S-285S.
- [29] Bringer J., Lefebvre P. Nutrition et poids à la ménopause. *Ménopause pratique*, 2003, **2**: 2.
- [30] Bringer J., Lefebvre P. Poids, morphotype et hormonothérapie. *Reprod. hum. et horm.*, 1993, **6**: 383-386.
- [31] Bulbulian R., Pringle D., Liddy N. Chromium picolinate supplementation in male and female swimmers, *Med. Sci. Sport Exerc.*, **28**: S111.
- [32] Bureau I., Anderson RA., Arnaud J., Raysiguiet Y., Favier AE., Roussel AM. Trace mineral status in post menopausal women : impact of hormonal replacement therapy. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 2002, **16**: 9-13.

- [33] Capeau Jacqueline. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine/Sciences*, 2003, **19**: 834-839.
- [34] Cartier N. L'adipocyte, « chef d'orchestre caché » du métabolisme. *Act. Innov. Méd.*, 2004, N°**101**: 40-43
- [35] Cefalu WT., Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care.*, 2004, **27**: 2741-51.
- [36] Chatard JC. Sport et santé : quelle activité physique pour quelle santé? Publications de l'université de St Etienne, 2004.
- [37] Chevallier L. Nutrition : principes et conseils – abrégés. Ed. Masson, Issy-les moulineaux, 2005, 2<sup>ème</sup> édition
- [38] Chung S., Brown JM., Provo JN., Hopkins R., McIntoch MK. Conjugated linoleic acid promotes human adipocyte insulin resistance through NFkappaB-dependant cytokine production. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**: 38445-38456.
- [39] Colombel A., Charbonnel B. Weight gain and cardiovascular risk factors in the post-menopausal women. In: Weight Nutrition and hormonal events in women. *Human reprod.*, 1997, **12**: 134-145.
- [40] Comby F., Buxeraud J., Morin M. Délivrance des anorexigènes. *Act. pharm.*, 1996, **343**: 25.
- [41] Davies KM., Heaney RP., Recker RR. *et al.* Calcium intake and body weight. *J. Clin. Endocrino. Metab.*, 2000, **85** : 4635-4638.
- [42] Davies S., McLaren HJ., Hunnisett A., Howard M. Age related decreases in chromium levels in 51, 665 hair, swear, and serum samples from 40, 872 patients : implications for the prevention of cardiovascular diseases and type II diabetes. *Metabolism.*, 1997, **46** : 469-473.
- [43] DeLany JP., West DB. Changes in body composition with conjugated linoleic acid. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2000, **19**: 487-493.
- [44] Delarue J., Plée-Gauier E., Amet Y., Corporeau C. Tissu adipeux: adipogénèse et physiologie. *Cah. nut. et diét.*, 2002.
- [45] Den Tonkelaar L., Seidell JC., Collette HJA., De Waard D. Obesity and subcutaneous fat patterning in relation to breast cancer in postmenopausal women participation in the diagnostic of mammary cancer project. *Cancer*, 1992, **69**: 2663-2667.
- [46] Drapier-Faure E. Précis de gynécologie et obstétrique : la ménopause Ed. Masson, 2ème édition, 2003, Paris.
- [47] Duclos M. Âge, ménopause et muscle. *Reprod. hum. et horm.*, 2005, **XVIII** : 107-112
- [48] Duclos M. Que proposer à la ménopause comme activité physique ? *Ménopause pratique* , 2003, **2** : 4
- [49] Fantino. Contrôle physiologique de la prise alimentaire. In : traité de nutrition clinique de l'adulte, Ed. Flammarion, Paris, 2001, 25-34
- [50] Farrow DC, Weiss NS., Lyon JL., Daling JR. Association of obesity and ovarian cancer in a casse-control study. *Am. Epidemiol.*, 1989, **129**: 1300-1304.

[51] Foisom AR., Daye SA., Prineas RJ., Potter JD., Gapstur SM., Wallace RB. Increase incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am. Epidemiol.*, 1990, **131**: 794-803.

[52] France L. Le calcium : une supplémentation nécessaire ? *Mémoire de DEUST Alimentation Nutrition.*, 2006, Grenoble.

[53] Fricker J. Obésité. *Ed. Masson*, Paris, 1995, 308.

[54] Fricker J. I : définition, explorations. Prise en charge d'une obésité massive. *Concours médical*, 1998, 120, 1 : 19-22.

[55] Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B., *et al.* Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *Clin. Endocrino. Metab.*, 1997, **82**: 414-417.

[56] Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann. Int. Med.*, 1985, **103**: 1034-1036.

[57] Gaullier JM., Halse J., Hoye K. *et al.* Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J. Nutr.*, 2005, **135**: 778-784.

[58] Gaullier JM., Halse J., Hoye K. *et al.* Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, **79**:1118-1125.

[59] 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.

[60] Gonzalez AJ., White E., Kristal A., Littman AJ. Calcium intake and ten-year weight change in middle-aged adults. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2006, **106**, 7:1066-1073

[61] Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 2002, **5**: 551-559.

[62] Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch. Med. Res.*, 2005, **36**: 250-7.

[63] Hambrecht R., Fiehn E., Weigl C. *et al.* Regular physical exercise correct endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulatio*, 1998, 2709-2715.

[64] Heymsfield SB., Gallagher D., Poehlman ET. Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp. Gerontol.*, 1994, **29**: 377-389.

[65] Isao H. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among japanese adult. *Ann. Inn. Mes.*, 2006, **144**: 554-562.

[66] Jacqmain M., Doucet E., Despres JP., Bouchard C., Tremblay A. Calcium intake , body composition and lipoprotein-lipid concentrations in adults. *Am.J.Clin.Nutr.*, 2003, **77**: 1448-1452.

[67] Jain SK., Rogier K., Prouty L., Jain SK. 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 Radi.c Biol. Med.*, 2004, **37**: 1730-1735.

- [68] Jamin.C. Ménopause et prise de poids (résumé de son étude transversale nommée : Evaluation du poids et du morphotype des Françaises en consultation de gynécologie du 28-06-2001). *Concours médical*, 2002 , **26** , 154-157.
- [69] Jenkins D. *et al.* Glycemic index: overviews of implications in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76** Suppl. 266S-73S.
- [70] Kahn HS., Tatham LM., Heath CW. Contrasting factors associated with abdominal and peripheral weight gain among adult women. *Obesity*, 1997, **21**: 903-911.
- [71] Kaye SA., Foisom AR., Prineas RJ., Potter JD., Gastur SM. The association of body fat distribution with life-style and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int. Obes.*, 1990, **14**: 583-591.
- [72] Kevin E. Kip, PhD. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A report from the women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *Circulation*, 2004, **109**: 706-713.
- [73] Kim IB., Kim DY., Lee SJ. *et al.* Inhibition of IL-8 production by green tea polyphenols in human nasal fibroblasts and epithelial cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, **29**, 6:1120-1125.
- [74] Kleefstra N., Bilo HJ., Bakker SJ., Houweling ST. Chromium and insulin resistance. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2004, **148**: 217-20.
- [75] Koyama Y., Abe K., Sano Y. *et al.* Effects of green tea on gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes in vivo. *Planta. Med.*, **70**: 1100-1102.
- [76] Lafontan M., Moro C., Sengenès C., Galitzky J., Crampes F., Berlan M. Rôle métabolique insoupçonné pour les peptides natriurétiques atriaux : le contrôle de la lipolyse, la mobilisation des lipides et la régulation du taux sanguin des acides gras non estérifiés chez l'homme. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, **25**:2032-42.
- [77] Langin.D (1). Nouvelles pistes dans l'étude de la lipolyse adipocytaire chez l'homme. *Journ. Annu. Diabetol.Hotel Dieu*, 2001, p.119-27
- [78] Langin.D (2). Control of fatty acid and glycerol release in adipose tissue lipolysis. *C R Biol.*, 2006, **329**:598-607.
- [79] Larsen TM. *et al.* Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J. Lipids. Res.*, 2003, **44**: 2234-2241.
- [80] Laville M., Leston N., De Rougemont A. Prévention de l'obésité par le calcium. *CHOLE-DOC.*, 2004 , **81**.
- [81] Layman DK., Evans E., Baum JI., Seyler J., Erickson DJ., Boileau RA. Dietary protein and exercise have additive effects on body composition during weight loss in adult women. *J. Nutr.*, 2005 , **135**: 1903-1910
- [82] Leeds AR. Glycemic index and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **76** Suppl. 286S-9S.
- [83] Lefèbvre PJ., Scheen AJ. Improving the action of insulin. *Clin. Invest. Med.*, 1995, **1**: 340-347.

- [84] Li RW., Douglas TD., Maiyoh GK., Adeli K., Theriault AG. Green tea leaf extract improves lipid and glucose homeostasis in a fructose-fed insulin-resistant hamster model. *J. Ethnopharmacol.*, 2006 Mar, **104**: 24-31.
- [85] Lönnqvist F., Nyberg B., Wahrenberg H., Armer P. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue of the elderly. *J. Clin. Invest.*, **85** : 1614-1621.
- [86] Machalinski B., Walczak M., Syrenicz A. *et al.* Hypoglycemic potency of novel chromium in hyperglycaemic insulin-deficient rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2006, **20**: 33-39.
- [87] McCarron DA., Morris CD., Henry HJ., Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*, 1984, **224** : 1392-1398,
- [88] Malpuech-Brugere C., Verboeket-van de Venne WP., Mensink RP. *et al.* Effects of two conjugated linoleic Acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes. Res.*, 2004, **12**: 591-598.
- [89] Martin J., Wang ZQ., Zhang XH. *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.
- [90] Mayer-Davis EJ. Intensity and Amount of Physical Activity in Relation to Insulin Sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998, **279**: 669-674.
- [91] McMillan-Price J., Petocz P., Atkinson F. *et al.* Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch. Intern.Med.*, 2006 , **166**: 1438-1439
- [92] Médart J. Manuel pratique de nutrition, l'alimentation préventive et curative. *Ed. De Boeck*, Belgique, 1<sup>ère</sup> édition, 2005, Annexe B : p.230.
- [93] Mochizuki M., Hasegawa N. Stereospecific effects of catechin isomers on insulin induced lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Phytother. Res*, **18**: 449-450.
- [94] Moloney F., Yeow TP., Mullen A., Nolan JJ., Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J. Clin. Nutr.*, 2004, **80**: 887-895.
- [95] Murphy MH., Hardman AE. Training effects of short and long bouts of brisk walking in sedentary women. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 1998, **30**: 152-157.
- [96] Nagao T., Komine Y., Soga S. *et al.* Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, **81**:122-129.
- [97] Navarro J. Calcium et obésité. Institut Danone, 2005 , dossier spécial nutrition.
- [98] Nguyen MT., Satoh H., Favelyukis S. *et al.* TNF- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**: 35361-35371.
- [99] Nicolet C. Du chrome dès la préménopause. *Le quotidien du pharmacien.*, 2004.
- [100] Noone EJ., Roche HM., Nugent AP., Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br. J. Nutr.*, 2002, **88**: 243-251.

- [101] Offenbacher EG. Chromium in the elderly. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **32**: 123-131.
- [102] Parikh SJ., Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, **77**: 281-287.
- [103] Pariza MW., Park Y., Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog. Lipids. Res.*, 2000, **40**: 283-298.
- [104] Pattar GR., Tackett L., Liu P., Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transport system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycaemic diabetic conditions. *Mutat. Res.*, 2006, **24**.
- [105] Pei D., Hsieh CH., Hung YJ., Li JC., Lee CH., Kuo SW. 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.
- [106] Pittler MH., Ernst E. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am.J.Clin.Nutr.*, 2004, **79**, 4 : 529-536.
- [107] Poirier H., Jennifer S., Shapiro, Roy J., Mitchel AL. Nutritional supplementation With trans-10, cis-12-Conjugated Linoleic Acid Induces inflammation of with adipocytes tissues. *Diabetes.*, 2006, **55**: 1634-1641.
- [108] Poirier H., Niot I., Guerre-Millo M., Besnard P. CLA et gestion du poids : bénéfices escomptés, risques potentiels.
- [109] Poirier H., Rouault C., Clement L. *et al.* Hyperinsulinaemia triggered by dietary conjugated linoleic acid associated with a decrease in leptin and adiponectin plasma levels and pancreatic beta cell hyperplasia in the mouse. *Diabetologia.*, 2005, **48**: 1059-1065.
- [110] Preuss HG. *et al.* Protective effects of a novel niacin-bound chromium complex and a grape seed proanthocyanidin extract on advancing age and various aspects of syndrome X. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002, **957**: 250-259
- [111] Rappin JR. Les mécanismes de la faim et de la satiété : rôle du tryptophane. *NAFAS Pratique*, 2000, **1** : 34, 38.
- [112] Riccardi G. *et al.* Dietary treatment of the metabolic syndrome, the optimal diet. *Br. J. Nutr.*, 2000, **83**: 143-148
- [113] Riserus U., Arner P., Brismar K., Vessby B. Treatment with dietary trans 10 cis 12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.*, 2002, **25**: 1516-1521.
- [114] Roussel AM. Oligo-éléments et ménopause. *Médecine et nutrition*, 2003, **39**. N°4 : 150.
- [115] Roussel AM., Bureau I., Favier M., Polansky MM., Bryden NA., Anderson RA. Beneficial effects of hormonal replacement therapy on chromium status and glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002, **20**: 63-9.
- [116] Ryan GJ., Wanko NS., Redman AR., Cook CB. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann. Pharmacother.*, 2003, **37**: 876-85.

- [117] Saper.RB, Eisenberg.DM , Phillips.RS. Common dietary supplements for weight loss. *American family physician*, 2004, **70**, 9: 1731-1738
- [118] Schmitt B. Effets cliniques des acides gras polyinsaturés omega-3 et des CLA en prevention primaire et secondaire. *NAFAS.*, 2004, **2**: p 54-55.
- [119] Schneider JG., Von Eynatten M., Schiekofer S., Nawroth PP., Dugi KA. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes care*, 2005, **28**: 2181-2186.
- [120] Segal KR., Van Loan M., Fitzgerald PI., Hodgdon JA., Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance: a four-site cross-validation study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **47**: 7-14
- [121] Sengenès C., Moro C., Galitzky J., Berlan M., Lafontan M. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human fat cells. *Med. Sci.*, 2005, **21**: 29-33.
- [122] Shankuan Zhu. *et al.* American Journal of Clinical Nutrition., 2003, **78**: 228-235.
- [123] Shapiro K., Gong WC. Natural Products Used for Diabetes. *Am. Pharm. Assoc.*, 2002, **42**: 217-26.
- [124] Shi H., Dirienzo D., Zemel MB (1). Effects of dietary calcium on adipocyte lipid-metabolism and body weight regulation in energy-restricted agouti transgenic mice. *FASEB*, 2001, **15**: 291-293.
- [125] Shi H., Norman AW., Okamura WH., Sen A., Zemel MB (2). 1 $\alpha$ 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB.*, 2002, **16**: 1808-1810.
- [126] Shirai N., Suzuki H. Effects of Western, Vegetarian, and Japanese dietary fat model diets with or without green tea extract on the plasma lipids and glucose, and lipids in mice. A long-term feeding experiment. *Ann. Nutr. Metab.*, 2004, **48**: 95-102.
- [127] Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000, **106**: 171-176.
- [128] Smedman A., Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans-metabolic effects. *Lipids*, 2001, **36**: 773-81.
- [129] Smedman A., Vessby B., Basu S. mechanisms of conjugated linoleic acid-induced peroxydation. *Clin. Sci.*, 2004 , 106:67-73.
- [130] Soares MJ., Binns C., Lester L. Higher intakes of calcium are associated with lower BMI and waist circumference in Australian adults: an examination of the 1995 National Nutrition Survey. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, 2004, **13**, S85.
- [131] Soler JT., Foisom AR., Kushi LH., Prineas RJ., Seal US. Association of body fat distribution with plasma lipids, lipoproteins, apolipoproteins AI and B in postmenopausal women. *Clin. Epidemiol.*, 1988, **41** : 1075-1081
- [132] Stahl.SM. Psychopharmacologie de l'obésité: mes récepteurs me font manger. In : Stahl.SM Psychopharmacologie essentielle, *Ed. Flammarion*, Paris, 2002 : 528-537
- [133] Stevenson ET., Desouza CA., Jones PP., Vampelt RE., Seals DR. Physically active women demonstrate less adverse age-related changes in plasma lipids and lipoproteins. *Am. Cardiology.*, 1997, **80**: 1360.

- [134] Summerbell CD., Watts C., Higgins JP., Garrow JS. Randomised controlled trial of novel, simple, and well supervised weight reducing diets in our patients. *BMJ.*, 1998, **317**: 1487-1489.
- [135] Thiebault CM., Sprumont P. Le sport après 50 ans. *Ed. De Boeck*, 2005.
- [136] Thom E., Wadstein J., Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat healthy exercising humans. *J Int Med Res.*, 2001, **29**: 392-396.
- [137] Tremblay F. Régulation nutritionnelle de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose: implication de la voie de signalisation mTOR. *Thèse Phys. Endoc.*, 2004, p.3
- [138] Trent LK., Thieding-Cancel D. Effects of chromium picolinate on body composition. *J Sports Med Phys Fitness.*, 1995, **35**: 273-80.
- [139] Tricon S., Burdge GC., Kew S., et al. Opposing effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, **80**:614-620.
- [140] Tsuboyama-Kasaoka N., Takahashi M., Tanemura K., et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*, 2000, **49**: 1534-1542.
- [141] Verdino-Minetto P. DHEA, une hormone de jeunesse? *Ménopause pratique*, 2003 , **2** : 3.
- [142] Vettor R., Milan G., Rossato M., Federspil G. Review article: adipocytokine and insulin resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, **22**: 3-10.
- [143] Vijay Jayagopal. Beneficial Effects of Soy Phytoestrogen Intake in Postmenopausal Women With Type II Diabetes care.
- [144] Viron.G Prise en charge de la surcharge pondérale et de l'obésité par les régimes hyperprotéinés hypocaloriques. *Thèse d'officine, Faculté de Nancy*, 2005.
- [145] Vladeva SV., Terzieva DD., Arabadjiiska DT. Effect of chromium on the insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Folia Med.*, 2005, **47**: 59-62.
- [146] Waltner-Law ME., Wang XL., Law BK., Hall RK., Nawano M., Granner DK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**: 34933-34940.
- [147] Wang J., Heymsfield S., Aulet M., Thornton J., Pierson R. Body fat from body density: underwater weighing versus dual-photon absorptiometry. *Am. J. Physiol.*, 1989, **256**:E829-E834
- [148] Wang MC., Dixon LB. Socioeconomic influences on bone health in postmenopausal women: findings froms. *NHANES III.*, 1988-1994.
- [149] Wang YW., Jones PJ. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, **28**: 941-955.
- [150] Wargent E., Sennitt MV., Stocker C. et al. Prolonged treatment of genetically obese mice with conjugated linoleic acid improves glucose tolerance and lowers plasma insulin concentration: possible involvement of PPAR activation. *Lipids health Dis.*, 2005, **4**: 3.



- [151] Welberg JW., Monkelbaan JF., De Vries EG. *et al.* Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. *Nutr. Metab.*, 1994, **38**: 185-191.
- [152] Westerterp-Plantenga MS., Lejeune MP., Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes. Res.*, 2005, **13**:1195-1204.
- [153] Willet W. *et al.* Glycemic index, glycemic load, and risk of type II diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, **76** Suppl: 247S-80
- [154] Wilson BE., Gondy A. Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Res. ClinPract.*, 1995, **28**: 179-84.
- [155] Wolfe BE. *et al.* (1997) ; Goodwin GM. *et al.* (1987) ; Anderson IM. *et al.* (1990) ; Teff KL. *et al.* (1989), Nishizawa S. *et al.*, 1997. Les bienfaits de la sérotonine. Amélioration de la tolérance à un régime hypocalorique. *Art. de Presse.*
- [156] Wolfram S., Wang Y., Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006, **50**: 176-187
- [157] Wu LY., Juan CC., Ho LT., Hsu YP., Hwang LS. Effects of green tea supplementation on insulin sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J Agric. Food Chem.*, 2004, **52**: 643-648.
- [158] Wu LY., Juan CC., Hwang LS., Hsu YP., Ho PH., Ho LT. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increase glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model. *Eur J Nutr.*, 2004, **43**: 116-124.
- [159] Wurtman JJ. (1984) ; Wurtman RJ. *et al.* (1986) ; Heraief E. *et al.* (1983). Les bienfaits de la sérotonine. Obésité à composante 5-HT. *Art. de Presse.*
- [160] Wurtman RJ. Les aliments qui modifient le fonctionnement du cerveau. p.110-111 qui nous gouvernent., 1990, Paris, Berlin.
- [161] Xue B, Moustd-Moussa N, Wilkison W, Zemel MB (2). The agouti gene product inhibits lipolysis in human adipocytes via a Ca<sup>2+</sup> dependant mechanism. *FASEB.*, 1998, **12**: 1391-1396.
- [162] Yang X., Li SY., Dong F., Ren J., Sreejayan N. Insulin-sensitizing and cholesterol-lowering effects of chromium (D-Phenylalanine)<sub>3</sub>. *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**: 1187-1193.
- [163] Yeh GY., Eisenberg DM. *et al.* Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care.*, 2003, **26**: 1277-94.
- [164] Zemel MB., Shi H., Greer B., Dirienzo D., Zemel PC (1). Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB.*, 2000, **14**: 1132-1138.
- [165] Zemel MB., Richards J., Mathis S., Milstead A., Gebhardt L., Silva E. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, 2005, **29**: 391-397.
- [166] Ziegler O., Guy-grand B. Traitement médicamenteux de l'obésité. In : médecine de l'obésité , *Ed. Flammarion*, Paris, 2004, 253-261

## **Anonymes :**

[167] Autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® (rimonabant) dans l'union européenne

*Communiqué de presse Sanofi Aventis, Paris, 21 juin 2006*

[168] Des huiles parfaitement protégées de l'oxydation en capsules molles.

*Info.Sci., 2000.*

[169] Groupe de recherche en éducation nutritionnelle. Aliments, alimentation et santé .

*Ed. TEC & DOC , 2<sup>ème</sup> édition*

[170] La santé vient en bougeant : le guide nutrition pour tous. *Programme National Nutrition Santé*

[171] La santé vient en mangeant : le guide alimentaire pour tous. *Programme National Nutrition Santé*

[172] Profil hormonal salivaire – *Mediprevent* – p5

[173] Profil hormonal Stéroïdien – *Bioprevent* – p38

[174] Protéifine : fiche médicale sur la cellulite

[175] Rimonabant (Acomplia®) dans l'obésité : quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. *Communiqué de presse Revue Prescrire, numéro 273, juin 2006, p.405-409*

## **Les sites internet :**

[www.afssa.fr/ouvrage/fiche\\_explicative\\_ANC](http://www.afssa.fr/ouvrage/fiche_explicative_ANC) - 13 juin 2006

[www.boldnet.be/fr/chirurgie\\_3](http://www.boldnet.be/fr/chirurgie_3) - 12 septembre 2006

[www.easygym.com/guide/the-vert.htm](http://www.easygym.com/guide/the-vert.htm)- septembre 2006

[www.esculape.com/endocrino/metabolique\\_syndrome\\_diag.html](http://www.esculape.com/endocrino/metabolique_syndrome_diag.html) - juin 2006

[www.iuns.org/features/obesity/tabfig.htm](http://www.iuns.org/features/obesity/tabfig.htm) - juillet 2006

[www.nutranews.org](http://www.nutranews.org) - 01 mars 1998

[www.nutritionaute.fr/nutrition/aliment-](http://www.nutritionaute.fr/nutrition/aliment-) septembre 2006

[www.passeportsanté.net/fr/solutions/plantessupplements/fiches.html](http://www.passeportsanté.net/fr/solutions/plantessupplements/fiches.html) sept 2006.

[www.theses.ulaval.ca/2004/21816/21816.html](http://www.theses.ulaval.ca/2004/21816/21816.html) - 06 juillet 2006

[www.weightwatchers.fr](http://www.weightwatchers.fr) - 03 octobre 2006

[www.wikibooks.org](http://www.wikibooks.org) - octobre 2005

## **Les dictionnaires :**

Dictionnaire des médicaments conseil et des produits de parapharmacie  
*Thera 2006 18<sup>ème</sup> édition*

Dictionnaire Larousse médical  
Edition 2003

Dorosz - Guide pratique des médicaments  
Edition Maloine - 26<sup>ème</sup> édition - 2006

Vidal - dictionnaire des spécialités officinales  
Edition Vidal - 82<sup>ème</sup> édition - 2006

**ANNEXES**

**Annexe 1 :**

**TABLEAU V : Composition des capsules en acide gras, en fonction de la teneur en CLA-FFA et CLA-triacylglycérol.**

Ingrédient	CLA-FFA	CLA-triacylglycerol
Composition en acide gras (g/100 g d'acide gras)		
16:0	1.3	2.7
18:0	2.3	2.6
18:1	9.4	10.6
18:2	0.7	0.9
Autres	2.3	3.3
Isomères de CLA		
Total CLA	84	80
<i>cis-9, trans-11</i>	39	38
<i>trans-10, cis-12</i>	41	38

**Annexe 2 :****TABLEAU VI : Caractéristiques de la population étudiée**

	Placebo	CLA-FFA	CLA-triacylglycerol	<i>P</i>
Sexe :				0.72
Homme ( <i>n</i> )	12	10	9	
Femmes ( <i>n</i> )	47	51	51	
Age (y)	45 ± 9.5 <sup>2</sup>	44.5 ± 10.7	48.0 ± 10.7	0.35
Consommation d'alcool (%)	71	69	61	0.69
Consommation de tabac (%)	20	32	17	0.23
Exercice physique (%)	52	51	50	0.77

**Annexe 3 :**

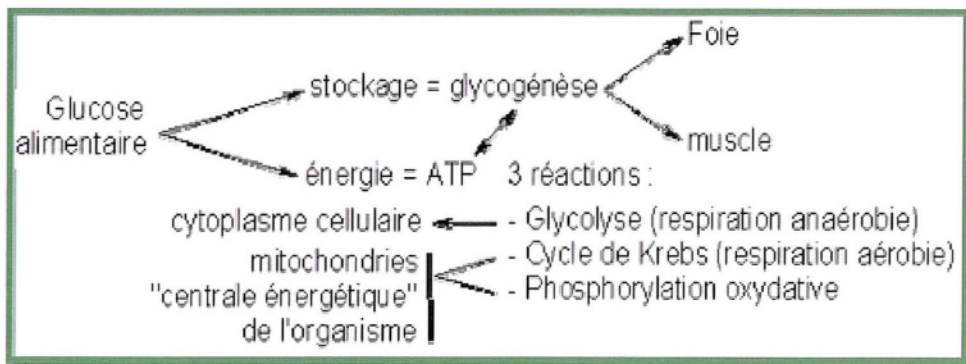
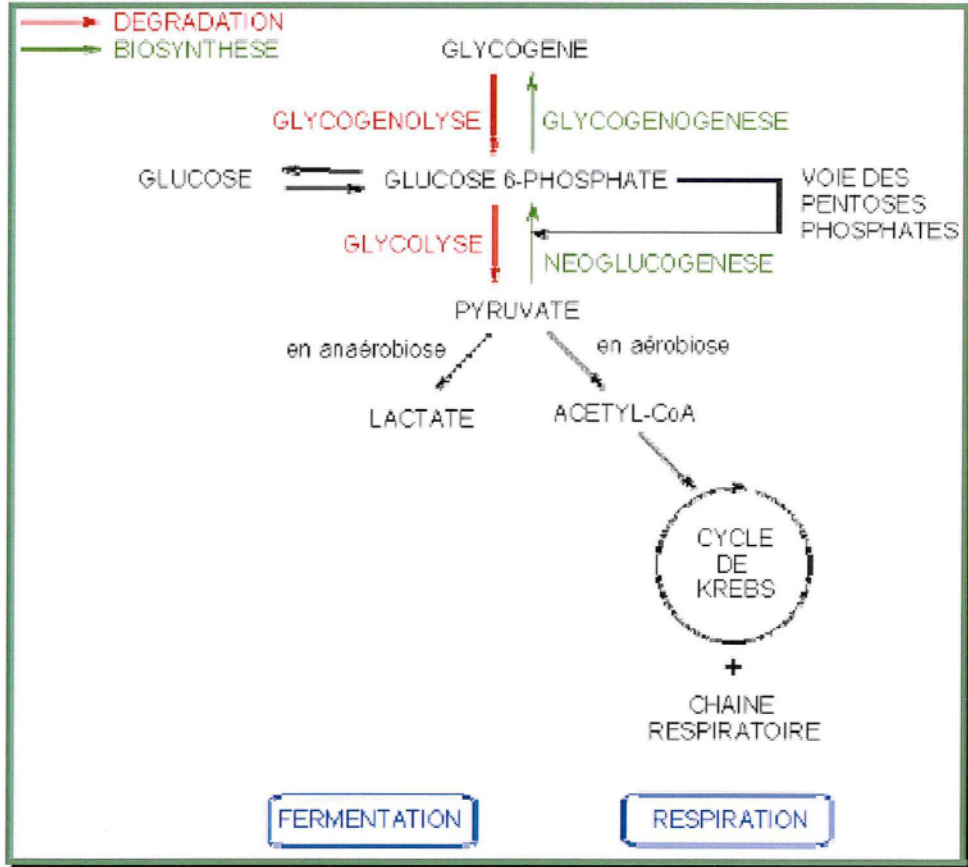
**TABLEAU VIII : Analyses sanguines des sujets des trois groupes au commencement, puis douze mois après.**

	Placebo group (n = 59)			CLA-FFA group (n = 61)			CLA-triacylglycerol group (n = 60)		
	Month 0	Month 12	Δ12	Month 0	Month 12	Δ12	Month 0	Month 12	Δ12
Hb A <sub>1c</sub> (%)	5.4 ± 0.31	5.6 ± 0.21	0.16 ± 0.28 <sup>2</sup>	5.5 ± 0.26	5.7 ± 0.3	0.21 ± 0.23 <sup>2</sup>	5.5 ± 0.25	5.6 ± 0.26	0.14 ± 0.22 <sup>2</sup>
Glucose (mmol/L)	5.1 ± 0.42	5.1 ± 0.43	-0.10 ± 0.44	5.1 ± 0.53	5.2 ± 0.75	0.08 ± 0.60	5.1 ± 0.49	5.1 ± 0.58	-0.05 ± 0.44
Triacylglycerol (mmol/L)	1.29 ± 0.58	1.24 ± 0.6	-0.02 ± 0.47	1.39 ± 0.81	1.46 ± 1.13	0.01 ± 0.77	1.29 ± 0.58	1.38 ± 0.72	0.08 ± 0.61
Total cholesterol (mmol/L)	5.9 ± 1.27	5.7 ± 1.09	-0.03 ± 0.82	5.4 ± 0.94	5.5 ± 1.00	0.15 ± 0.64	5.7 ± 0.94	5.7 ± 0.94	-0.04 ± 0.68
HDL cholesterol (mmol/L)	1.5 ± 0.38	1.5 ± 0.45	0.00 ± 0.27	1.4 ± 0.32	1.4 ± 0.38	-0.03 ± 0.24	1.5 ± 0.34	1.4 ± 0.33	-0.09 ± 0.23 <sup>2</sup>
LDL cholesterol (mmol/L)	3.3 ± 0.80	3.6 ± 0.97	-0.03 ± 0.75	3.6 ± 0.97	3.5 ± 0.84	0.22 ± 0.58 <sup>2</sup>	3.7 ± 1.15	3.6 ± 0.85	0.02 ± 0.63
Lp(a) (mg/L)	275.5	261 ± 6.6	321 ± 346.8	39.5	244.1	284.8	33.1		

	± 256	235	46.6	390	± 448	±	± 267	± 292	±
						71.6 <sup>2,3</sup>			66.6 <sup>2</sup>
Leucocytes	5.8 ±	5.9 ±	0.02	5.6 ±	6.5 ±	0.47	5.3 ±	6.0 ±	0.51
(10 <sup>9</sup> /L)	1.61	1.77	±	1.63	1.71	± 1.5 <sup>2</sup>	1.62	1.69	±
			1.26						1.12 <sup>2</sup>
Thrombocytes	258.2	259.1	-0.24	265.7	280.1	15.1	263.9	272.5	7.36
(10 <sup>9</sup> /L)	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	56.2	54.7	25.3	61.4	65.5	24.4 <sup>2,3</sup>	62.9	68.3	31.4
ALT (U/L)	26.2	26.4	0.30	24.3	26.6	1.71	23.9	24.9	0.73
	±	±	±	±	±	±	± 9.7	±	±
	13.1	12.3	11.06	14.3	14.7	11.8		12.2	10.41
AST (U/L)	23.6	23.2	-0.32	22.4	24.8	2.35	23.1	23.4	0.25
	± 8.0	± 5.2	±	± 5.5	± 8.2	±	± 5.3	± 5.9	±
			5.06			7.00 <sup>2,3</sup>			5.33

**Annexe 4 :**

**Figure 28 : Métabolisme biochimique des glucides**







**Annexe 6 :**

**Tableau XI : Les différentes sources de lipides dans l'alimentation**

ACIDES GRAS				
	Saturés	Mono-insaturés	Poly-insaturés	
consommation recommandée (% de la ration lipidique quotidienne)	< à 25%	60%	15%	
huile végétale	palme coprah	olive colza arachide	AG-Oméga 6 tournesol pépin de Raisin maïs soja noix	AG-Oméga 3 colza soja noix
autres aliments	charcuterie viande beurre, crème fraîche fromage gras biscuits pâtisseries viennoiseries plats industriels végétaline	olive avocat cacahuète noisette foie gras	amande noix germe de blé	poissons gras noix germe de blé
principaux acides gras	acide laurique acide myristique acide palmitique acide stéarique	acide oléique	AG-oméga 6  acide linoléique (AGE)  acide gamma linoléique  acide arachidonique	AG-oméga 3  acide alpha linoléique (AGE)  EPA : acide eicosa-pentaénoïque  DHA : acide doco-sahexaénoïque

## Annexe 7 :

### Tableau XII : Les besoins en vitamines

vitamines	principaux rôles	sources essentielles	ANC
<b>Vitamine A</b>	Vit A(rétinol) : vision, protection des épithélium, croissance, immunité  Précurseur de la vit A (βcarotène) : antioxydant	Beurre, fromage, œufs, thon  carottes, fenouil, épinards, abricots, melon, mangue, abricots	Enfants : 0,5-0,9 mg/j (600 E.R. /jour)  Femme adulte: 0,8 mg/j (800 E.R./jour)  Homme adulte: 1 mg/j (1000E.R./j)  Femme enceinte/allaitante : 1,2-1,4 mg/j
<b>Vitamine B1 (thiamine)</b>	La vitamine B1 est présente en faible quantité dans presque tous les tissus végétaux et animaux. Rôle essentiel dans le métabolisme énergétique, glucidique et celui des acides aminés Maintien des fonctions cardiovasculaires et nerveuses Développe l'appétit	Germes de blé, tournesol, porc maigre, noisettes, pâtes complètes, petits pois, pain de seigle, pommes de terre, levure, jaune d'œuf, lait, légumes secs, bananes, pommes, poires prunes.	Enfants 1-3 ans : 0.4 mg/j Enfants 4-6 ans : 0.6 mg/j Enfants 7-9 ans : 0.8 mg/j Enfants 10-12 ans : 1.0 mg/j Adolescents : 1.1-1.3 mg/j Femme adulte : 1.3 mg/j Homme adulte : 1.1 mg/j Femme enceinte/allaitante : 1.8 mg/j
<b>Vitamine B2 (riboflavine)</b>	Maillon de la chaîne respiratoire Métabolisme énergétique Métabolisme des purines et des AA	Produits laitiers, œufs, Viandes, poissons, céréales complètes, légumineuses	Nourrisson : 0,4 mg/j Enfant : 0,8 à 1,3 mg/j Adolescent : 1,6 mg/j Homme adulte : 1,6 mg/j Femme adulte : 1,5 mg/j Femme enceinte : 1,6 mg/j
<b>Vitamine B3 (niacine)</b>	Métabolisme des glucides, Lipides et protéines	Viandes, poissons, légumineuses, fruits oléagineux	Nourrisson : 3 mg/j Enfant : 6 à 10 mg/j Adolescent : 11 à 13 mg/j Homme adulte : 14 mg/j Femme adulte : 11 mg/j Femme enceinte : 16 mg/j
<b>Vitamine B5 (acide pantothenique)</b>	Constituant essentiel du coenzyme A Métabolisme cellulaire Métabolisme des acides gras, de la cétogénèse	Viandes et poissons Œufs Céréales complètes Fruits et légumes	Nourrisson : 2 mg/j Enfant : 2,5 à 4 mg/j Adolescent : 5 mg/j Homme adulte : 5 mg/j Femme adulte : 5 mg/j Femme enceinte : 5 mg/j
<b>Vitamine B6 (pyridoxine)</b>	Métabolisme des acides aminés Synthèse des neurotransmetteurs	Céréales, légumineuses Viandes, poissons, œuf	Nourrisson : 0,3 mg/j Enfant : 0,6 à 1,3 mg/j Adolescent : 1,6 mg/j Homme adulte : 1,8 mg/j Femme adulte : 3,5 mg/j Femme enceinte : 2 mg/j
<b>Vitamine B8 (biotine)</b>	Coenzyme d'enzymes Métabolisme des AA et des corps gras néoglucogénèse	Viandes Légumes frais Légumineuses Œufs	Nourrisson : 6 mg/j Enfant : 12 à 35 mg/j Adolescent : 50 mg/j Homme adulte : 50 mg/j Femme adulte : 50 mg/j Femme enceinte : 50 mg/j
<b>Vitamine B9 (acide folique)</b>	Synthèse des nucléotides, protéines Maturation des érythrocytes Diminution de l'homocysteinémie	Légumes verts à feuilles	Nourrisson : 70 µg/j Enfant : 100 à 250 µg/j Adolescent 300 µg/j Homme adulte : 330 µg/j Femme adulte : 300 µg/j Femme enceinte : 400 µg/j
<b>Vitamine B12 (cobalamine)</b>	Immunité Synthèse des érythrocytes Diminution de l	Poissons Viandes	Nourrisson : 0,5 µg/j Enfant : 0,8 à 1,9 µg/j Adolescent 2,4 µg/j

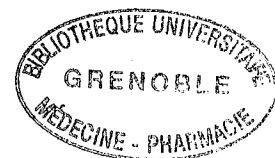
	homocysteinémie		Homme adulte : 2,4 µg/j Femme adulte : 2,4 µg/j Femme enceinte : 2,6 µg/j
<b>Vitamine C (acide ascorbique)</b>	Développement du tissu conjonctif et des os (intervient dans la synthèse du collagène) Renforcement du système immunitaire Intervient dans la synthèse de l'adrénaline Améliore nettement l'absorption du fer Protège les cellules contre les radicaux libres en tant que anti-oxydant Diminution de la sensibilité à certains allergènes	Agrumes, fraises, kiwis, poivrons crus, chou vert, brocoli, pomme de terre, persil	Enfants 1-3 ans : 60 mg/j Enfants 4-6 ans : 75 mg/j Enfants 7-9 ans : 90 mg/j Entre 10-12 ans : 100 mg/j A partir de 13 ans : 110 mg/j Fumeurs de + de 10 cigarettes par jour : + 20% Femme enceinte/allaitante : 120-130 mg/j
<b>Vitamine D</b>	Elles sont de deux types Elles sont synthétisées à partir de précurseurs, l'ergostérol (origine végétale) et le 7-déhydrocholestérol (origine animale) par l'action de la lumière solaire. Les deux vitamines D sont donc les suivantes : D2 : ergocalciférol, formé dans les végétaux D3 : cholécalciférol, formé dans la peau exposée à la lumière <b>Rôle:</b> Minéralisation optimale des os, des cartilages de croissance et des dents Maintien de l'homéostasie calcique et stimulation de l'absorption intestinale du calcium Favorise la reproduction	Nous avons une <u>source endogène</u> , à savoir par les cellules de l'épiderme qui synthétisent la vitamine D par l'action de rayons UV. Une exposition journalière de 15-30 minutes du visage et des bras suffit.  <u>Sources alimentaires :</u> hareng, anguille, sardine, saumon, anchois, foie de veau et de porc, fromage à pâte dure, œufs, lait entier, champignons frais	Nourrissons, femmes enceintes et personnes au delà de 65 ans : 10 µg/j  En cas d'exposition solaire : 0-5µg/j  En absence d'exposition solaire : 7-10µg/j
<b>Vitamine E</b>	La vitamine E est synthétisée uniquement par les plantes <b>Rôle:</b> Antioxydant des acides gras poly insaturés (elle empêche la propagation des radicaux libres formés à partir de ces acides gras par action de l'oxygène) Protecteur des membranes des cellules et de l'ADN. Le rôle d'antioxydant est accentué par d'autres substances : vitamine C, vitamine A, le sélénium... Réduit l'agglomération des plaquettes	Huiles végétales	Nourrissons : 4 mg/j Enfants 1-3 ans : 6mg/j Enfants de 4-6 ans : 7.5 mg/j Enfants de 7-9 ans : 9 mg/j Adolescents : 11-12 mg/j Hommes : 14 mg/jour Femmes : 12 mg /jour
<b>Vitamine K</b>	Coagulation sanguine	Choux, brocolis, légumes verts	45 µg/j pour l'adulte 10 µg/j pour le nouveau-né et l'enfant Les besoins sont couverts sans aucun problème, car un repas normal d'adulte fournit déjà 300-400 µg de vitamine K.

**Annexe 8 :**

**Tableau XIII : Les besoins en sels minéraux et oligoéléments**

<b>Les sels minéraux</b>	<b>rôles principaux</b>	<b>sources</b>	<b>ANC</b>
<b>calcium</b>	métabolisme osseux conduction nerveuse excitabilité neuromusculaire coagulation sanguine	produits laitiers fruits, légumes secs eaux minérales (Vittel, Tallans, Hépar)	Enfants : 500 à 1200 mg/j Adolescents : 1200 mg/j Homme adulte : 900 mg/j Femme adulte : 900 mg/j Homme >65ans : 1200 mg/j Femme >65ans : 1200 mg/j Femme enceinte : 1000 mg/j
<b>magnésium</b>	participe aux réactions métaboliques et énergétiques adaptation au stress excitabilité neuromusculaire	légumes et fruits secs céréales cacao eaux minérales	Enfants : 80 à 280 mg/j Adolescents : 410 mg/j Homme adulte : 420 mg/j Femme adulte : 360 mg/j Homme >65ans : 420 mg/j Femme >65ans : 360 mg/j Femme enceinte : 400 mg/j
<b>phosphore</b>	métabolisme osseux	fromage viandes, œufs légumineuses oléagineux	Enfant : 360 à 830 mg/j Adolescent : 800 mg/j Homme adulte : 750 mg/j Femme adulte : 750 mg/j Homme >65ans : 750 mg/j Femme >65ans : 800 mg/j Femme enceinte : 800 mg/j
<b>potassium</b>	excitabilité neuromusculaire métabolisme des protéines et du glycogène	fruits et légumes secs fruits et légumes frais poissons	Pas d'ANC
<b>Les oligo-éléments</b>			
<b>Les oligo-éléments</b>	<b>rôles principaux</b>	<b>sources</b>	<b>ANC</b>
<b>cuivre</b>	cofacteurs d'enzymes, immunité	légumes secs crustacées	Enfant : 0,8 à 1,5 mg/j Adolescent : 1,5 mg/j Homme adulte : 2 mg/j Femme adulte : 1,55 mg/j Homme >65 ans: 1,5 mg/j Femme >65 ans : 1,5 mg/j Femme enceinte : 1,5 mg/j
<b>fer</b>	hémoglobine et myoglobine composant d'enzymes cytochromes	viandes, poissons, œuf légumes secs, légumes verts	Enfant : 7 à 10 mg/j Adolescent : 13 mg/j Homme adulte : 9 mg/j Femme adulte : 16 mg/j Homme >65 ans: 9 mg/j Femme >65 ans : 9 mg/j Femme enceinte : 30 mg/j
<b>fluor</b>	prévention carie dentaire	eaux minérales eau du robinet thé	Enfant : 0,5 à 1,5 mg/j Adolescent : 2 mg/j Homme adulte : 2,5 mg/j Femme adulte : 2 mg/j Homme >65 ans: 2,5 mg/j Femme >65 ans : 2 mg/j Femme enceinte : 2 mg/j
<b>iode</b>	hormones thyroïdiennes	produits de mer légumes secs	Enfant : 80 à 150 µg/j Adolescent : 150 µg/j Homme adulte : 150 µg/j Femme adulte : 150 µg/j Homme >65 ans: 150 µg/j Femme >65 ans : 150 µg/j Femme enceinte : 200 µg/j

<b>manganèse</b>	métabolisme glucidolipidique antioxydants	fruits et légumes thé	15 à 30 mg/j
<b>sélénium</b>	antioxydant	viandes, poissons, lait céréales complètes	Enfant : 20 à 45 µg/j Adolescent : 50 µg/j Homme adulte : 60 µg/j Femme adulte : 50 µg/j Homme >65 ans : 70 µg/j Femme >65 ans : 60 µg/j Femme enceinte : 60 µg/j
<b>zinc</b>	métabolisme des différents nutriments et des acides nucléiques	produits de la mer viandes céréales	Enfant : 6 à 12 mg/j Adolescent : 10 mg/j Homme adulte : 12 mg/j Femme adulte : 10 mg/j Homme >65 ans : 11 mg/j Femme >65 ans : 11 mg/j Femme enceinte : 14 mg/j
<b>chrome</b>	Rôle dans la sensibilité à l'insuline		Enfant : 25 à 45 µg/j Adolescent : 50 µg/j Homme adulte : 65 µg/j Femme adulte : 55 µg/j Homme >65 ans : 70 µg/j Femme >65 ans : 60 µg/j Femme enceinte : 60 µg/j





# Serment des Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

