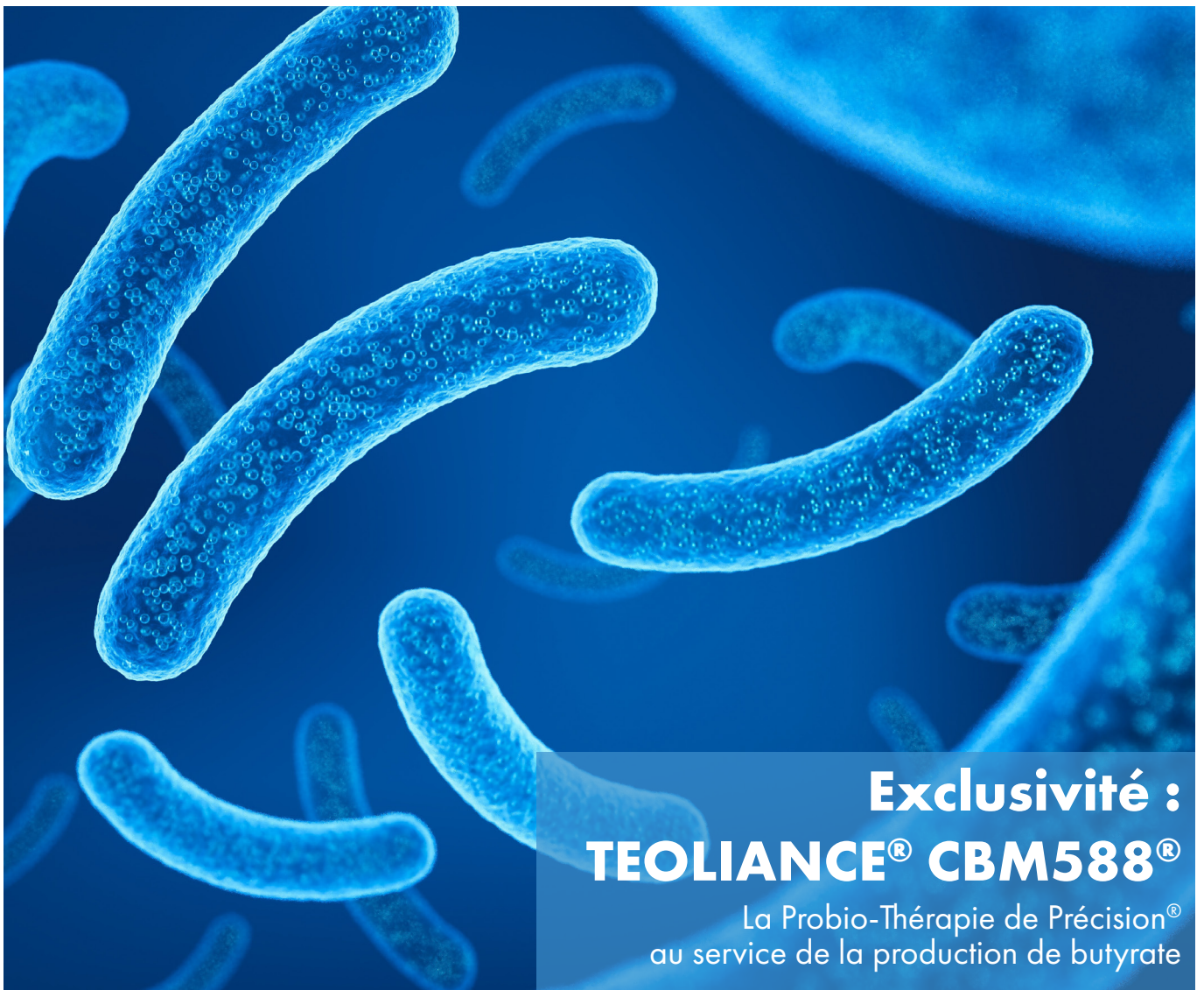




N°61 - JANVIER 2025

Objectif Physionutrition

LE MAGAZINE DE L'INSTITUT THERASCIENCE



Exclusivité : TEOLIANCE® CBM588®

La Probio-Thérapie de Précision®
au service de la production de butyrate

Immunité

Les Immunoglobulines Y :
Une révolution pour la santé
immunitaire ?

Équilibre métabolique

Physionutrition® et prévention
des effet secondaires
des agonistes du GLP-1

Équilibre hormonal

- Physionutrition® et transition
ménopausique
- Importance de l'approche
préventive de l'ostéoporose
par la Physionutrition®



Publication :

Laboratoire THERASCIENCE
3, rue de l'industrie B.P. 111
98002 MONACO CEDEX

Directeurs de publication :

Dr Jean-Pierre AGARRA,
Alexandra MARABUTO.

Rédaction :

Pr Anne-Marie ROUSSEL,
Dr Emmanuel PETEN,
Dr Jacques BASSIER,
Dr Pierre GARCIA,
Clémentine BULLET.

Maquette :

Anaïs FIGLIA,
Daniel GIOVAGNOLI,
Léa PEANO.

Crédits photos :

Shutterstock, Freepick, Canva.

Nous contacter :

Vous pouvez nous contacter
par courrier à l'adresse
suivante :
Laboratoire THERASCIENCE
3, rue de l'industrie - B.P. 111
98002 MONACO CEDEX

Une équipe de conseiller(e)s
se tient à votre disposition
pour vous assister.
Du lundi au vendredi
de 9h à 18h30

0 800 90 54 31

Service & appel
gratuits

Courriel :

fmc@therascience.com

L'ÉDITO

Chères consœurs, Chers confrères,

Pour le 61^{ème} numéro de notre magazine Objectif Physionutrition, **nous réaffirmons ce qui constitue notre ADN** : vous proposer des solutions de santé innovantes, efficaces, à la pointe des avancées scientifiques pour vous accompagner dans votre pratique quotidienne.

La Probio-Thérapie de Précision®

En 2025, nous lançons le concept de Probio-Thérapie de Précision® (PTP), une approche novatrice où chaque nouveau complément nutritionnel de la gamme TEOLIANCE® contient une seule souche probiotique pour une action spécifique. Ce concept ouvre des perspectives prometteuses pour de nouvelles solutions de santé efficaces.

Notre produit TEOLIANCE® CBM588®, exclusivité en France, Antilles, Belgique et Luxembourg, de *Miyarisan Pharmaceutical*, illustre cette avancée. En effet, TEOLIANCE® CBM588® contient **1 souche spécifique**, le *Clostridium butyricum* CBM588®, pour **1 action spécifique**, la production du butyrate (**Dossier n° 1**).

Retrouvez également trois dossiers sur des thématiques d'actualité :

- **Immunité** : Intérêt des **immunoglobulines Y**, barrière de défense multi-cibles, pouvant représenter une révolution pour la santé immunitaire ;
- **Équilibre métabolique** : Intérêt de prévenir les effets secondaires des **agonistes du GLP-1**, dans la prise en charge de l'obésité ;
- **Équilibre hormonal** : Accompagnement de la **transition ménopausique**, notamment la **gestion des symptômes du climatère**, ainsi que l'**approche préventive de l'ostéoporose**.

Nous vous remercions pour votre confiance, votre fidélité et votre engagement.

Dr Jean-Pierre AGARRA



Sommaire

Microbiote

04

TEOLIANCE® CBM588® :
La Probio-Thérapie de Précision®
au service de la production de butyrate,
*Rédigé par le Dr Emmanuel PETEN
et Clémentine BULLET*

Immunité

14

**IgY : Une révolution pour la santé
immunitaire ?,**
Rédigé par le Dr Jacques BASSIER

Équilibre métabolique 24

**Physionutrition® et prévention des effets
secondaires des agonistes du GLP-1 :**
**Bénéfices de la supplémentation
par les composés bio-actifs naturels,**
Rédigé par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

Équilibre hormonal

36

Physionutrition® et transition ménopausique
De la péri-ménopause à la ménopause :
**bénéfices de la supplémentation
par les composés bio-actifs naturels,**
Rédigé par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

**L'importance de l'approche préventive
de l'ostéoporose par la Physionutrition®,**
Rédigé par le Dr Pierre GARCIA





MICROBIOTE

TEOLIANCE® CBM588® :
La Probio-Thérapie de Précision®
au service de la production de butyrate

Par le Dr Emmanuel PETEN et Clémentine BULLET

TEOLIANCE® CBM588® :

La Probio-Thérapie de Précision® au service de la production de butyrate

Mots clés : *Clostridium butyricum* CBM588®, Souche probiotique, Probio-Thérapie de Précision®, Sporulante, Production de butyrate dans le côlon, Santé intestinale, Santé métabolique, Santé neurologique, Santé vaginale, Butyrate, Microbiote.

Rédigé par :

Dr Emmanuel PETEN

- Docteur en médecine, diplômé de la faculté de Louvain-la-neuve (Belgique)
- Spécialiste en hépato-gastro-entérologie
- Ancien attaché de recherche des *National Institutes of Health* (Bethesda, USA)
- Membre de la MICS (*Microbiota International Clinical Society*)



Clémentine BULLET

- Diplômée de l'École d'ingénieurs Sigma Clermont, spécialité chimie
- Spécialisation : Ingénierie des Produits de Santé et Cosmétiques



I. Introduction

La production d'Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC), en particulier de **butyrate**, par le microbiote intestinal, joue un **rôle essentiel dans le maintien de la santé**. Le butyrate, par son action locale et systémique, exerce des effets bénéfiques majeurs : il constitue la principale source d'énergie des colonocytes, mais agit également en régulant le microbiote, en renforçant la barrière intestinale, en modulant la fonction immunitaire et en exerçant une activité anti-inflammatoire. Ces propriétés en font une **solution thérapeutique d'intérêt** dans diverses pathologies, allant des troubles intestinaux à la régulation de la fonction immunitaire, en passant par les maladies métaboliques et les troubles du système nerveux.

Un déséquilibre du microbiote intestinal a des conséquences fonctionnelles importantes. En effet, il est impliqué dans le développement de nombreuses pathologies digestives comme le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), le cancer colorectal, etc. mais également les pathologies métaboliques comme l'obésité et la stéatose hépatique, ou neuropsychiatriques. Dans certains cas, ceci est dû à une diminution de certains métabolites du microbiote et notamment du butyrate et/ou d'espèces productrices de butyrate.

Le *Clostridium butyricum* CBM588® a la capacité de produire de grandes quantités de butyrate et de **former des spores** lui permettant de survivre dans des conditions environnementales difficiles (acidité gastrique, sels biliaires,...) ainsi qu'en **milieu pauvre en oxygène**, comme dans le côlon (bactérie anaérobie). Le *Clostridium butyricum* CBM588® agit ainsi précisément au niveau du côlon, ce qui en fait un probiotique très performant.

II. *Clostridium butyricum* CBM588®

2.1. Probio-Thérapie de Précision®

Le concept de Probio-Thérapie de Précision®, conçu par le Laboratoire Therascience, ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de solutions de santé innovantes. Ainsi, TEOLIANCE® CBM588® propose **1 souche spécifique**, *Clostridium butyricum* CBM588®, pour **1 action spécifique**, la production de butyrate jusque dans le côlon, ce qui en fait

un atout majeur dans la prévention et l'accompagnement de certaines pathologies.

Contrairement aux probiotiques classiques, souvent un mélange de souches de Bifidobactéries et de Lactobacilles qui agissent de manière plus générale sur l'équilibre du microbiote, le *Clostridium butyricum* CBM588® (ci-après noté CBM588®) se distingue par sa capacité à agir de façon ciblée et spécifique : la production de butyrate, *in situ* dans le côlon.

Choisir une souche unique et spécialisée comme le CBM588® constitue une approche thérapeutique plus précise pour traiter les pathologies liées à un déficit de production de butyrate, comme certaines maladies inflammatoires chroniques, des troubles intestinaux et coliques (SII ou diverticulites), mais également des troubles métaboliques ou neurologiques. Le butyrate joue aussi un rôle préventif dans le cancer du côlon.

Ainsi, le CBM588® ne se contente pas de rétablir l'équilibre global du microbiote : il cible spécifiquement la production de butyrate intra-colique, offrant une solution thérapeutique novatrice, personnalisée et potentiellement plus performante que les probiotiques traditionnels.

2.2. Historique

Découverte et isolée pour la première fois du microbiote intestinal humain en 1933 par le Dr. Miyairi, la souche probiotique CBM588® a depuis été largement étudiée et utilisée en tant que médicament au Japon et dans d'autres pays d'Asie. La sécurité et l'efficacité santé de cette souche sont donc bien établies.

En 1963, le CBM588® est commercialisé pour la première fois au Japon. Dix ans plus tard, il sera utilisé dans la médecine au Japon pour ses bienfaits cliniques dans le cadre de troubles gastro-intestinaux mais également en oncologie. Son efficacité est telle, qu'en 1985, la souche est officiellement homologuée en tant que médicament.

Dans les années 2000, le CBM588® sort des frontières japonaises pour être progressivement adopté dans d'autres régions du monde. En 2014, la souche a obtenu l'agrément de la CEE (Communauté Économique Européenne) en tant que **Novel Food** et cette année, en 2025, elle est désormais **commercialisée pour la première fois et de manière exclusive, par le Laboratoire THERASCIENCE, en France, en Belgique et au Luxembourg**, confirmant son succès et son potentiel thérapeutique pour le soutien de la santé.

2.3. Présentation de la souche et caractéristiques spécifiques

Le CBM588® est une bactérie du genre *Clostridium* appartenant au phylum des Bacillota (anciennement Firmicutes). Ce phylum inclut également des genres comme *Bacillus* et *Lactobacillus*¹. Le CBM588®, comme les autres membres du genre *Clostridium*, est un bacille anaérobie sporulé, à Gram +, que l'on retrouve dans la poussière, le sol, la végétation, ainsi que dans la flore commensale des appareils digestifs des mammifères.

Le genre *Clostridium* a été classé en 19 groupes, basés sur l'analyse phylogénétique des séquences du gène de l'ARNr 16S.

Chez les nourrissons, la proportion de *Clostridium* du cluster I, dont le CBM588® fait partie, est prédominante, puis diminue progressivement pour laisser place aux clusters IV et XIVa qui jouent un rôle important dans l'homéostasie intestinale grâce à la production d'AGCC².

Ces bactéries colonisent le gros intestin, où elles cohabitent avec des familles bactériennes comme les Bacteroidaceae, Enterococcaceae et Lactobacillaceae. Ainsi, **chez l'adulte**, le *Clostridium butyricum* est un composant mineur du microbiote, présent seulement chez 10 à 20% de la population, et représentant moins de 0,1% des espèces présentes chez ces individus³.

Parmi les principaux producteurs de butyrate, les espèces principalement présentes dans le microbiote sont *Faecalibacterium prausnitzii* (15% du microbiote), *Eubacterium rectale* (jusqu'à 13%), *Eubacterium hallii* (environ 2,4%) et *Roseburia intestinalis* (jusqu'à 5%)⁴. Cependant, ces bactéries sont très sensibles à l'oxygène, ce qui complique leur utilisation en supplémentation².

Le CBM588® présente des caractéristiques qui lui permettent de coloniser efficacement le côlon :

- **Sa capacité à sporuler** : Il résiste à des températures de plus de 60°C, n'est pas sensible à l'acidité gastrique et peut sporuler en présence d'antibiotiques (Figure 1).
- **Sa capacité à fonctionner en ambiance anaérobie**, particulièrement au niveau du côlon, où il a une très bonne capacité à coloniser.

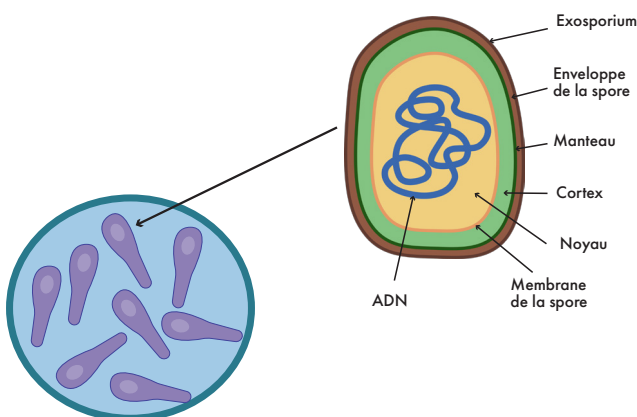


Figure 1 : Sporulation de *Clostridium butyricum*⁵.

Une étude *in vivo* a démontré la capacité de colonisation intestinale du CBM588®. Administrées par voie orale, les spores viables ont été retrouvées dans l'intestin grêle **dès 30 minutes** après l'administration, et des cellules végétatives ont été détectées dans l'intestin grêle distal **après 2 heures**. **Cinq heures** plus tard, ces cellules étaient présentes dans le cæcum et le côlon. Toutefois, le CBM588® avait disparu de l'intestin **trois jours après** l'administration, suggérant que,

bien que la souche ait germé et se soit développée, elle ne colonise pas de manière durable le tractus intestinal. Il agirait donc comme précurseur, pour amorcer le rééquilibrage du microbiote et rétablir la santé de l'hôte⁶.

III. Mécanismes d'action du *Clostridium butyricum* CBM588®⁸

Les sections suivantes décrivent en détail les mécanismes par lesquels le CBM588® impacte la santé de l'hôte, avec des répercussions sur divers états pathologiques. Ces mécanismes sont déduits d'observations *in vivo* :

- **Effet direct** : Production de butyrate, régulation du microbiote, réparation de la barrière intestinale, etc.
- **Effet indirect** : Modulation de la fonction immunitaire, du signaling cellulaire, etc.

3.1. Modulation du microbiote (Figure 2)

Plusieurs pathologies sont aujourd'hui associées à une dysbiose du microbiote, caractérisée par une diminution des bactéries bénéfiques, telles que les bifidobactéries, les lactobacilles et les espèces productrices de butyrate, essentielles pour la santé intestinale. Le CBM588® a été largement étudié, à travers différents modèles, sur son potentiel à moduler le microbiote intestinal.

Une étude *in vivo* réalisée en 2020 par Lui et al., a montré que le CBM588® régule efficacement la composition microbienne intestinale en réduisant le ratio Firmicutes/Bactéroïdètes (F/B) lorsqu'il est augmenté⁹. En effet, le microbiote est principalement composé de deux phylum prédominants : Firmicutes et Bactéroïdètes, représentant plus de 90% du microbiote. Une augmentation du ratio (F/B) est un indicateur de déséquilibre du microbiote, ayant notamment été observé dans des cas d'obésité¹⁰ (Figure 2).

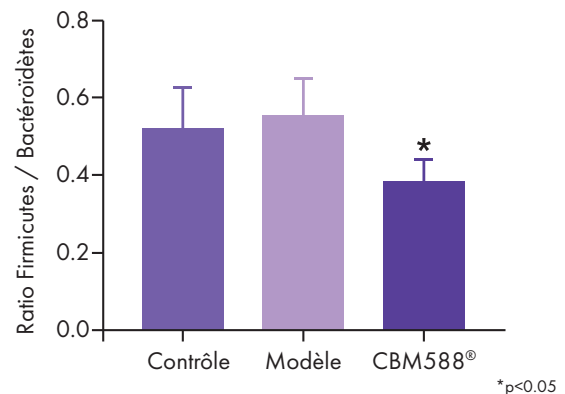


Figure 2 : Effet du *Clostridium butyricum* CBM588® sur le ratio Firmicutes/Bactéroïdètes.

De plus, une étude clinique a été menée chez des patients atteints de Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), en comparant le microbiote des patients avant et après traitement, à celui d'un groupe sain.

Avant traitement, on observe, chez les patients présentant une dysbiose, une concentration réduite en bactéries anaérobies totales par rapport au groupe sain.

Après administration de CBM588® pendant 14 jours, les populations de bifidobactéries et de lactobacilles ont considérablement augmenté, rétablissant ainsi l'équilibre du microbiote à un état comparable à celui des sujets sains¹¹.

3.2. Renforcement de la barrière intestinale (Figure 3)

L'effet protecteur du CBM588[®] sur l'épithélium intestinal est en grande partie attribué à sa capacité à produire du butyrate, démontré dans de nombreuses études¹². Le CBM588[®] agit au niveau de la barrière intestinale en favorisant la production de mucus mais également en rétablissant les Jonctions Serrées (JS) entre les cellules épithéliales.

Le mucus constitue la première barrière physique contre l'invasion des agents pathogènes dans le tractus digestif. Il s'agit d'une couche gélatineuse, principalement formée de glycoprotéines (mucines), dont l'épaisseur varie selon les segments intestinaux. Des études ont démontré que le CBM588[®] contribue à protéger ce mucus via une production accrue de mucine 2 (MUC2)⁸.

Sous la couche de mucus, l'épithélium intestinal est renforcé par des JS dont le rôle est d'unir les cellules épithéliales et réguler ainsi la perméabilité intestinale pour limiter l'infiltration, dans la *lamina propria*, de bactéries pathogènes ou de composants nocifs, tels que les lipopolysaccharides (LPS) qui déclenchent une réponse inflammatoire.

Il a été démontré que le CBM588[®] renforce la barrière intestinale en restaurant l'expression des protéines des JS, incluant la claudine-4 et les zonula occludens ZO-1 et ZO-2 dans les tissus coliques. Un effet a également été démontré sur le tissu cérébral⁸. Une étude *in vivo*, réalisée par Hagihara et al., a montré l'effet du CBM588[®] sur la production d'IL-17 par les lymphocytes T $\gamma\delta$, cellules T intra-épithéliales, jouant un rôle clé dans la première ligne de défense immunitaire.

Bien que souvent perçue comme pro-inflammatoire, l'IL-17 sécrétée localement par les cellules T $\gamma\delta$ sert à protéger

et à réparer la barrière intestinale en assurant l'expression des protéines JS¹².

3.3. Effet anti-inflammatoire (Figure 3)

Le CBM588[®] exerce un effet anti-inflammatoire. Une étude *in vivo*, dans le cas d'une colite induite par antibiotique (clindamycine), a révélé que le CBM588[®] stimule la production de lipokines anti-inflammatoires, telles que l'acide palmitoléique, ainsi que de prostaglandines (15d-PGJ2) et de médiateurs lipidiques pro-résolutifs (Protectine D1) dans le côlon. Ces modifications du profil métabolique intestinal illustrent l'influence bénéfique du microbiote sur les lipides, contribuant à des effets anti-inflammatoires. Ces métabolites contribuent à l'induction de cellules T anti-inflammatoires sécrétrices d'IL-10 au niveau du côlon⁸.

3.4. Action immunomodulatrice (Figure 3)

L'équilibre entre les réponses pro- et anti-inflammatoires est maintenu grâce à une régulation adéquate des cellules immunitaires et des cytokines. Lorsque cet équilibre est perturbé, des réponses immunitaires dysfonctionnelles peuvent survenir, induisant ainsi des pathologies inflammatoires comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les allergies, les maladies auto-immunes, le diabète, ou encore, certaines maladies neurodégénératives. Ces affections sont souvent associées à des modifications de la composition du microbiote intestinal. Dans ce contexte, des preuves s'accumulent sur le rôle protecteur des bactéries probiotiques, telles que le CBM588[®], contre les agents pathogènes intestinaux, les lésions intestinales et les états inflammatoires, par modulation du système immunitaire de l'hôte.

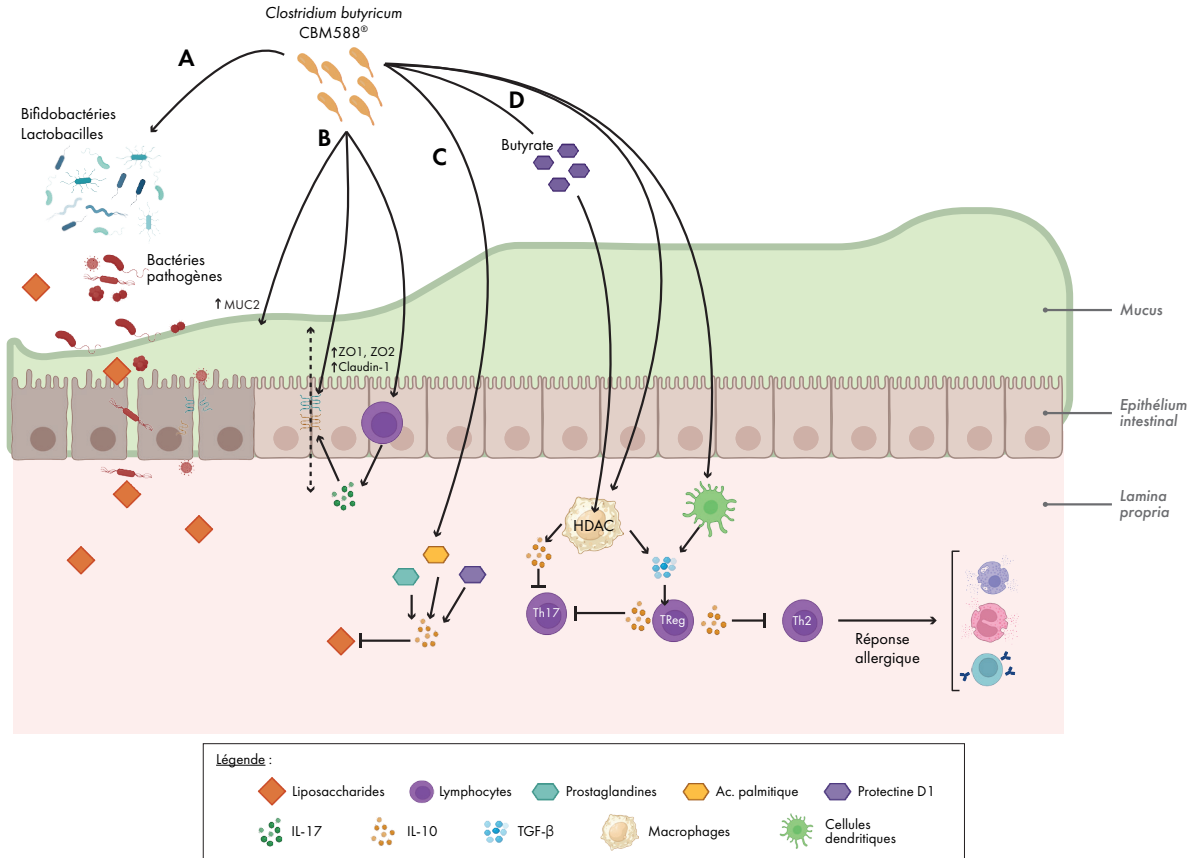


Figure 3 : Mécanismes d'action du CBM588[®].

Le CBM588® module le système immunitaire, notamment grâce à sa capacité à activer la production de TGF-β via l'activation du récepteur *Toll-like 2* (TLR2) des cellules dendritiques, principales cellules présentatrices d'antigènes, dans la réponse immunitaire adaptative. Cette activation favorise ainsi la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Tregs) qui vont à leur tour produire des interleukines 10 (IL-10), une cytokine anti-inflammatoire qui inhibe l'activité des cellules T effectrices Th1 et Th17, pro-inflammatoires. Cette augmentation d'IL-10 est également médiée par l'activation de TLR2 dans les macrophages du côlon.

Aussi, des études *in vivo* ont montré cet effet jusque dans les organes cibles des maladies, tels que le pancréas, la rate, ou encore le foie⁸.

En parallèle, le butyrate produit par le CBM588® permet de faciliter la différenciation des Tregs via l'inhibition de l'histone désacétylase (HDAC), indépendamment de la signalisation du TGF-β¹³.

Il a aussi été démontré que l'administration du CBM588® atténue les réponses allergiques, probablement en régulant l'activité des Tregs. En effet, le CBM588® est capable de moduler les réponses des Th2 dont l'activation inappropriée est responsable des maladies allergiques, par la surproduction d'immunoglobulines E (IgE) et l'activation des cellules responsables des réactions allergiques⁸.

Au niveau du côlon, le CBM588® agit donc, d'une part, **localement** via sa capacité à produire du butyrate, mais également **directement** :

- En régulant le microbiote intestinal,
- En renforçant la barrière intestinale (mucus et jonctions serrées),
- En régulant l'inflammation,
- En modulant la fonction immunitaire.

3.5. Effet métabolique

Le CBM588® agit par plusieurs mécanismes interconnectés qui influencent à la fois l'activité cellulaire et l'expression génique.

• Action directe par la synthèse d'acide palmitoléique

Une étude *in vitro* a montré qu'une supplémentation en butyrate améliore la sensibilité à l'insuline induite par le palmitate dans les cellules musculaires en favorisant l'hyperacétylation du substrat-1 du récepteur de l'insuline.

Le CBM588®, par sa capacité à favoriser la production d'acide palmitoléique, pourrait présenter un intérêt dans la gestion de certaines maladies métaboliques⁸.

• Action indirecte par la production de butyrate

Le butyrate active la voie de signalisation PI3K/Akt. Cette activation a des effets bénéfiques, notamment l'inhibition de l'apoptose des cellules β-pancréatiques, un aspect crucial pour la gestion de maladies métaboliques comme le diabète de type 2^{4,14}.

Le butyrate peut également activer les récepteurs couplés aux protéines G (GPR41 et GPR43). Il agit comme un ligand pour des récepteurs spécifiques, présents dans les cellules intestinales.

Ces récepteurs, lorsqu'ils sont activés, déclenchent la sécrétion d'hormones gastro-intestinales comme le peptide YY et le GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*)¹⁴ :

- **Le peptide YY** est une hormone qui donne une sensation de satiété pendant plusieurs heures.

- **La GLP-1** est une hormone qui favorise le contrôle de la glycémie. Une fois sécrétée, la GLP-1 active la voie PI3K/Akt dans les cellules β-pancréatiques, ce qui améliore la sensibilité à l'insuline et protège contre l'apoptose cellulaire, contribuant ainsi à une meilleure gestion des niveaux de glucose sanguin.

Ces actions combinées font du CBM588® un candidat potentiel pour la prévention et la gestion des maladies métaboliques comme le diabète de type 2, en ciblant divers aspects de la régulation métabolique et en améliorant la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose.

3.6. Toxicité du *Clostridium butyricum* CBM588®¹⁵

La sécurité de *C. butyricum* est essentielle. Les études toxicologiques menées n'ont révélé aucun effet toxique significatif chez les souris, même avec une administration orale de plus de 10 000 mg/kg de poids corporel. Les études de toxicité aiguë et de modulation de la microflore gastro-intestinale, chez la souris, n'ont également montré aucun effet indésirable à la dose la plus élevée testée. Par ailleurs, les tests de mutation se sont avérés négatifs. Ces résultats indiquent que *C. butyricum* présente une faible toxicité et un potentiel prometteur pour une utilisation en supplémentation.

IV. Études cliniques, *in vivo* et *in vitro* du CBM588®⁸

4.1. Affections digestives¹⁶

• Diarrhée liée aux antibiotiques

La diarrhée, associée aux antibiotiques, résulte d'un déséquilibre de la flore intestinale provoqué par l'élimination de certaines bactéries bénéfiques, induisant alors la prolifération de micro-organismes pathogènes. Ce phénomène perturbe l'absorption d'eau et d'électrolytes dans l'intestin, entraînant ainsi des selles liquides et fréquentes. Le CBM588® a montré son efficacité sur la réduction de l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques et sur le rééquilibrage de la dysbiose intestinale induite par ces traitements.

Des études *in vivo* ont montré que l'administration du CBM588® augmente les populations de bactéries bénéfiques, telles que *Lactococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* et *Bifidobacterium spp.* dans le microbiote intestinal après l'administration d'antibiotiques. Les effets protecteurs du CBM588® permettent de prévenir la colonisation par des agents pathogènes et de réduire la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques (DAA).

Une autre étude a montré son efficacité sur la prévention de l'apparition de lésions coliques lorsqu'il est administré en association avec des antibiotiques^{17,12}.

Deux études cliniques ont également confirmé l'**efficacité du CBM588®** dans le cas de la DAA.

Une première étude, menée sur 110 enfants sous traitement suite à des infections ORL, a mis en évidence l'effet protecteur du CBM588® pour prévenir l'apparition de DAA. Les enfants recevaient à J0 le traitement antibiotique. Le premier groupe ne recevait pas de CBM588®, le second commençait à J0 et un troisième groupe commençait la prise de CBM588® à J+3.

Les résultats ont montré que l'incidence de la diarrhée diminue fortement dans les groupes prenant du CBM588® versus le groupe ne prenant pas de CBM588® (Figure 4).

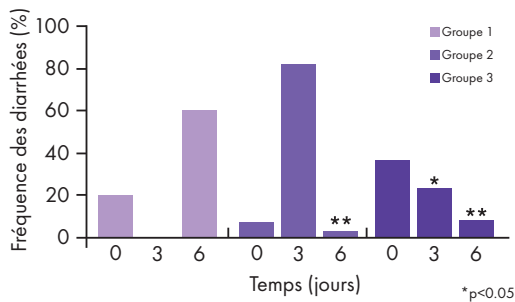


Figure 4 : Effet du CBM588® sur la fréquence des diarrhées associées aux antibiotiques.

On observe également la restauration de la population de bifidobactéries et eubactéries dans les groupes prenant du CBM588®¹⁸.

Une seconde étude, menée sur 19 patients dans le cadre d'une trithérapie pour le traitement d'infection à *H. pylori* pendant 7 jours, a démontré une réduction de 43% dans le groupe sous antibiotiques seuls contre 14% dans le groupe recevant une faible dose de CBM588®. Cette étude a aussi montré que le taux d'éradication de *H. pylori* n'est pas affecté par la supplémentation en CBM588®¹⁹.

• Infections à *Clostridium difficile*¹⁶

Le CBM588® peut jouer un rôle préventif dans l'infection à *C. difficile*, un pathogène responsable d'une grande partie des cas de DAA. Le *C. difficile* est une bactérie capable de provoquer une diarrhée d'intensité légère à grave ainsi que des troubles intestinaux, comme la colite. La plupart des cas d'infection à *C. difficile* touchent des patients qui prennent certains antibiotiques à des doses élevées ou pendant de longues périodes. Certains antibiotiques peuvent détruire la flore intestinale, permettant à la bactérie *C. difficile* de se développer.

C. difficile est une bactérie anaérobie, sporulée, Gram+, capable de survivre en présence d'antibiotiques et qui devient prédominante en cas de dysbiose. Lors d'une infection à *C. difficile* (ICD), il y a une colonisation et production de toxines A/B qui perturbent l'homéostasie du cytosquelette maintenue par les protéines Rho, induisant l'inflammation et la mort cellulaire, ce qui entraîne des lésions des muqueuses et une cytotoxicité inflammatoire.

Les mécanismes par lesquels le CBM588® protège l'hôte contre l'infection par *C. difficile* sont les suivants :

- Attaque directe par la production de substances antimicrobiennes,
- Rééquilibrage du microbiote pour inhiber la croissance de *C. difficile*,
- Inhibition de l'activité des toxines A/B par le butyrate,
- Activation du système immunitaire (induction des TH1, TH17, cellules B).

Une étude clinique a été menée sur 19 patients atteints d'un ulcère gastrique induit par *H. Pylori*, pendant une semaine. Les patients étaient répartis en 3 groupes : sans prise de CBM588®, avec prise de CBM588® et avec double dose de CBM588®. Cette étude a démontré que la prise de CBM588® est associée à une diminution du taux de *C. difficile* dans les selles, ainsi qu'à une diminution de la toxine qu'il produit¹⁹.

Une seconde étude clinique a été menée auprès de 71 patients atteints d'infection à *C. difficile*. Une partie a reçu l'administration

de Vancomycine (antibiotique) seule, alors que l'autre partie a reçu de la Vancomycine associée à du CBM588®. On observe que la co-administration de CBM588® et de Vancomycine a eu un effet bénéfique sur le traitement de l'infection à *C. difficile* :

- Réduction de la fréquence des selles dès le 2^{ème} jour de traitement (Groupe vancomycine seule vs. Groupe vancomycine associée au CBM588® : **3,9 fois/jour vs. 2,6 fois/jour, p < 0,05**).
- Réduction des périodes de traitement de 10,9 jours à 8,9 jours.
- **Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)²⁰**

Le SII est un trouble chronique marqué par des douleurs abdominales et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou les deux). Les causes incluent des troubles de la motricité intestinale, une sensibilité accrue et un déséquilibre du microbiote (dysbiose), et les symptômes peuvent fortement impacter la qualité de vie (alimentation, sommeil, vie sociale). Le stress et l'anxiété aggravent souvent la situation. A noter que le SII touche majoritairement les femmes (3 pour 1 homme)²¹.

Un essai clinique randomisé, en double-aveugle et contrôlé par placebo, réalisé sur 200 patients, a montré l'efficacité et la sécurité de *C. butyricum* CBM588® dans le traitement du SII à prédominance de diarrhées (SII-D). Les patients ont reçu du *C. butyricum* CBM588® ou un placebo pendant 4 semaines. Les critères d'évaluation comprenaient l'évolution des symptômes du SII, de la qualité de vie, de la consistance et de la fréquence des selles par rapport à la situation de départ.

En comparaison au placebo, le *C. butyricum* CBM588® s'est montré efficace pour (Figure 5) :

- Améliorer l'ensemble des symptômes du SII-D ;
- Améliorer la qualité de vie ;
- Améliorer la fréquence des selles.

Cette étude a également confirmé l'efficacité du *C. butyricum* CBM588® sur l'équilibre du microbiote intestinal.

4.2. Affections métaboliques

• Diabète de type 2 (DT2)

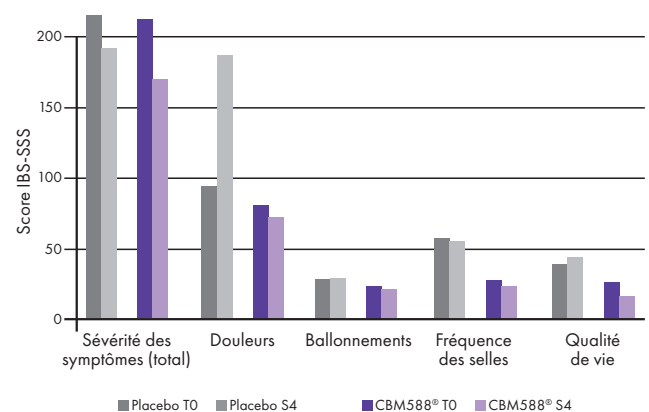


Figure 5 : Evolution des symptômes du SII avant et après prise de CBM588®.

Le DT2 se manifeste par une résistance des cellules à l'insuline, empêchant le glucose d'être correctement absorbé et entraînant une hyperglycémie. Ce déséquilibre chronique, souvent lié à une production insuffisante d'insuline, favorise l'accumulation d'acides gras et l'inflammation, augmentant ainsi les risques de développer des troubles métaboliques.

Quelle que soit la région géographique, on observe une réduction des bactéries productrices de butyrate chez les personnes

atteintes de DT2 (étude métagénomique)²². Des résultats similaires ont également été observés en cas de prédiabète. Le potentiel de production de butyrate du microbiome intestinal est donc épuisé dès l'état de prédiabète. Une reconstitution des producteurs de butyrate, ou des niveaux de butyrate, pourrait être importante pour retarder ou prévenir la progression vers le DT2.

Le CBM588[®], par ses propriétés favorisant la croissance d'espèces productrices de butyrate, pourrait constituer une solution intéressante pour la prévention et l'accompagnement du DT2.

• Stéatose hépatique non alcoolique

L'efficacité du CBM588[®] a également été étudiée dans le cadre du dysfonctionnement métabolique du foie. La stéatose hépatique non alcoolique (aussi appelée «foie gras» non alcoolique) est fréquente chez les personnes obèses et présentant une résistance à l'insuline, en particulier chez les diabétiques de type 2.

Des études portant sur la supplémentation en CBM588[®] dans des modèles *in vivo* de stéatose hépatique non alcoolique ont fait état d'une amélioration du métabolisme des lipides hépatiques et de l'immunorégulation.

Seo et al. ont étudié, *in vivo*, dans un modèle de stéatose hépatique non alcoolique induite par une alimentation riche en graisses, l'effet de la supplémentation en CBM588[®]. Ils ont constaté que le traitement par CBM588[®] aidait à maintenir les paramètres métaboliques (poids corporel, masse grasse et résistance à l'insuline) à des niveaux normaux, tout en protégeant contre les lésions hépatiques et la dysrégulation du métabolisme lipidique. L'accumulation hépatique de gouttelettes lipidiques a diminué, de même que les niveaux hépatiques de cholestérol, d'acides gras libres et de phospholipides. Aussi, l'analyse de l'expression des gènes hépatiques a révélé une diminution de la synthèse des triglycérides et une augmentation de l'excrétion des lipides excédentaires par la conversion du cholestérol en acides biliaires²³.

4.3. Affections neurologiques^{24,8,25}

Des études montrent de plus en plus l'influence du microbiote intestinal sur le Système Nerveux Central (SNC), confirmant l'existence d'une interaction complexe entre le microbiote, l'intestin et le SNC, via l'axe intestin-cerveau. Ainsi, il a été démontré que le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans les fonctions cérébrales et l'état psychologique de l'hôte. D'ailleurs, il a été observé que la dysbiose intestinale a été liée à divers troubles mentaux, y compris le trouble dépressif majeur²⁶.

Le potentiel thérapeutique des probiotiques, y compris les bactéries productrices de butyrate, est aujourd'hui exploré comme moyen de moduler cet axe intestin-cerveau et d'atténuer les symptômes dépressifs. Des études *in vivo* démontrent que les Lactobacilles et les Bifidobactéries aident à réduire l'anxiété, à prévenir le stress chronique, à limiter l'apoptose dans certaines régions du cerveau et à améliorer les capacités d'apprentissage et de mémoire²⁷.

En particulier, le CBM588[®] joue un rôle dans la santé neurologique via sa capacité à produire du butyrate et à favoriser la production des espèces productrices de butyrate. Le butyrate, bien que majoritairement produit dans l'intestin, agit de façon systémique et est capable d'atteindre le cerveau, où il exerce des effets neuroprotecteurs sur les troubles neurodégénératifs en inhibant les histones désacétylases, ce qui améliore les déficits comportementaux^{28,29}. Aussi, le butyrate est impliqué dans la production de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), un facteur essentiel pour le développement neuronal et la plasticité synaptique.

Une réduction de BDNF lors de dysbiose peut donc affecter la santé neuronale^{26,28,30}. Par ailleurs, le butyrate stimule

la sécrétion de GLP-1 qui a montré des effets neuroprotecteurs en renforçant la barrière hémato-encéphalique par la modulation des jonctions serrées.

De plus, une perméabilité intestinale accrue permet le passage de composants microbiens, tels que les lipopolysaccharides, provoquant une inflammation systémique et une neuro-inflammation^{26,28}. Apporter des probiotiques, notamment le CBM588[®], pour limiter cette inflammation, pourrait donc être une solution.

Ces découvertes suggèrent une voie prometteuse pour l'utilisation du CBM588[®] dans la prévention et le traitement des troubles neurologiques et de la santé mentale.

4.4. Affections vaginales

La candidose vulvovaginale, principalement causée par *Candida albicans* (85 à 90% des cas), représente une infection fongique fréquente chez les femmes en âge de procréer³¹. Les recherches mettent en évidence l'importance du microbiote intestinal dans la prévention des infections à *C. albicans* à travers plusieurs mécanismes. La production d'AGCC par les bactéries intestinales, notamment *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* et *Faecalibacterium prausnitzii*, joue un rôle central. Ces AGCC inhibent directement la croissance de *C. albicans*, inhibent sa transformation morphologique en hyphes virulents et maintiennent un gradient de pH défavorable à sa prolifération³².

Le butyrate, en particulier, exerce des effets spécifiques par son action inhibitrice des HDAC. Il renforce la barrière épithéliale et module l'immunité locale en augmentant l'efficacité phagocytaire des macrophages et en stimulant leur production d'oxyde nitrique. De plus, il a été démontré que le butyrate potentialise l'effet du fluconazole, un antifongique couramment utilisé³³.

Cette relation entre microbiote intestinal et santé vaginale est particulièrement pertinente, compte tenu de l'existence d'un transfert microbien entre l'intestin et le vagin, démontré chez 36% des femmes étudiées³⁴.

Ainsi, le maintien d'un microbiote intestinal équilibré, notamment via l'utilisation de souches productrices de butyrate comme CBM588[®], pourrait constituer une approche préventive contre les candidoses vulvovaginales récidivantes.

V. Conclusion : Indications de TEOLIANCE[®] CBM588[®]

Le *Clostridium butyricum* CBM588[®], est une souche unique et spécialisée. Par sa capacité à coloniser l'intestin jusqu'au côlon et à favoriser la production de butyrate, ce probiotique offre une solution de santé innovante ayant de nombreuses applications. De cette façon, TEOLIANCE[®] CBM588[®] est conseillé en accompagnement nutritionnel pour :

- Les infections bactériennes telles que *C. difficile*, *H. Pylori*, bactéries Gram- ;
- Le soutien de la fonction immunitaire ;
- Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI= RCH, maladie de Crohn) ;
- Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), les cas d'Hyperperméabilité Intestinale (HPI) ;
- Les maladies métaboliques : Diabète de type II, obésité, stéatose hépatique, etc.
- Les troubles du système nerveux : Symptômes dépressifs, sclérose en plaque, maladie de Parkinson, Alzheimer ;
- Diverticulose et prévention des diverticulites ;
- Prévention des candidoses intestinales et vaginales.

Bibliographie

1. Candeliere F, Musmeci E, Amaretti A, Sola L, Raimondi S, Rossi M. Profiling of the intestinal community of Clostridia: taxonomy and evolutionary analysis. *Microbiome Res Rep*. 2023;2:13.
2. Guo, Pingting, et al. «Clostridium Species as Probiotics: Potentials and Challenges.» *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 11, 2020, p. 24
3. Base de données LIMS : lims.fr - Solution LIMS pour votre laboratoire
4. Singh, V., Lee, G., Son, H., Koh, H., Kim, E. S., Unno, T., & Shin, J.-H. (2023). Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1103836.
5. Bibliothèque d'images de santé publique (Public Health Image Library) (PHIL) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, numéro d'identification #2107.
6. Sato R, Tanaka M. Intestinal distribution and intraluminal localization of orally administered *Clostridium butyricum* in rats. *Microbiol Immunol*. 1997; 41:665-71.
7. Banasiewicz T, Domagalska D, Borycka-Kiciak K, Ryzewska G. Determination of butyric acid dosage based on clinical and experimental studies - a literature review. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(2):119-125.
8. Stoeva, Magdalena K., et al. «Butyrate-Producing Human Gut Symbiont, *Clostridium Butyricum*, and Its Role in Health and Disease.» *Gut Microbes*, vol. 13, no. 1, 2021, e1907272.
9. Liu, M., Xie, W., Wan, X., & Deng, T. (2020). *Clostridium butyricum* modulates gut microbiota and reduces colitis associated colon cancer in mice. *International Immunopharmacology*, 88, 106862.
10. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1474.
11. Zhang, D.-R., Dong, X.-X., et al. (1999). Intestinal flora changes in patients with irritable bowel syndrome after ingestion of *Clostridium butyricum* preparation. *Chinese Journal of Microbiology*. Shanghai 2nd Medical University, Ren Ji Hospital, Shanghai, China
12. Hagihara, M., Kuroki, Y., Ariyoshi, T., Higashi, S., Fukuda, K., Yamashita, R., Matsumoto, A., Mori, T., Mimura, K., Yamaguchi, N., Okada, S., Nonogaki, T., Ogawa, T., Iwasaki, K., Tomono, S., Asai, N., Koizumi, Y., Oka, K., Yamagishi, Y., Takahashi, M., & Mikamo, H. (2020). *Clostridium butyricum* modulates the microbiome to protect intestinal barrier function in mice with antibiotic-induced dysbiosis. *iScience*, 23(1), 100772.
13. Joseph Bisaccia et Saidi Soudja, Le butyrate, un médiateur métabolique bactérien salubre pour la réaction du greffon contre l'hôte, *Med Sci (Paris)*, 33 10 (2017) 862-864.
14. Zhang, D., Jian, Y.-P., Zhang, Y.-N., Li, Y., Gu, L.-T., Sun, H.-H., Liu, M.-D., Zhou, H.-L., Wang, Y.-S., & Xu, Z.-X. (2023). Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Communication and Signaling*, 21(212).
15. Kong, Q., He, G.-Q., Jia, J.-L., Zhu, Q.-L., & Ruan, H. (2011). Oral administration of *Clostridium butyricum* for modulating gastrointestinal microflora in mice. *Current Microbiology*, 62(2), 512-517.
16. Ariyoshi, T.; Hagihara, M.; Takahashi, M.; Mikamo, H. Effect of *Clostridium butyricum* on Gastrointestinal Infections. *Biomedicines* 2022, 10, 483.
17. Mao Hagihara, Rieko Yamashita, Asami Matsumoto, Takeshi Mori, Takayuki Inagaki, Tsunemasa Nonogaki, Yasutoshi Kuroki, Seiya Higashi, Kentaro Oka, Motomichi Takahashi, Hiroshige Mikamo, The impact of probiotic *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 on murine gut metabolic alterations, *Journal of Infection and Chemotherapy*, Volume 25, Issue 8, 2019, Pages 571-577,
18. Seki H, Shiohara M, Matsumura T, Miyagawa N, Tanaka M, Komiyama A, Kurata S. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int*. 2003;45:86-90.
19. Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, Ishida H, Kamiya S, Takahashi S. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol*. 2008;52:156-161.
20. Sun, Y.-Y., Li, M., Li, Y.-Y., Li, L.-X., Zhai, W.-Z., Wang, P., Yang, X.-X., Gu, X., Song, L.-J., Li, Z., Zuo, X.-L., & Li, Y.-Q. (2018). The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 8(1), 2964.
21. <https://www.snfge.org/grand-public/maladies-digestives/syndrome-lintestin-irritable-sii>
22. Arora, T., & Tremaroli, V. (2021). *Therapeutic Potential of Butyrate for Treatment of Type 2 Diabetes*. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 761834. doi:10.3389/fendo.2021.761834
23. Seo, M., Inoue, I., Tanaka, M., Matsuda, N., Nakano, T., Awata, T., Katayama, S., Alpers, D. H., & Komoda, T. (2013). *Clostridium Butyricum* MIYAIRI 588 Improves High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(12), 3534-3544. doi:10.1007/s10620-013-2879-3
24. Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Abdul Aziz, I., Arauchi, R., Abdullah, R. A., Oh-Nishi, A., & Horiguchi, J. (2018). *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology*, 41(5), 151-155.
25. Zhou, D., Chen, YW., Zhao, ZH. et al. Sodium butyrate reduces high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through upregulation of hepatic GLP-1R expression. *Exp Mol Med* 50, 1-12 (2018).
26. Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 21;23(3):1172.
27. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011;2:256-261.
28. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J. Sodium butyrate and mood stabilizers block ouabain-induced hyperlocomotion and increase BDNF, NGF and GDNF levels in brain of Wistar rats. *J Psychiatr Res* 2015;61: 114-121.
29. Hyeon JK, Rowe M, Ren M, et al. Histone deacetylase inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. *J Pharmacol Experiment Therapeutics* 2007;321:892-901.
30. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, et al. GLP-1 receptor stimulation pre serves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:1285-1290.
31. I. Amouri; S. Abbes; H. Sellami; F. Makni; A. Sellami; A. Ayadi. (2010). La candidose vulvovaginale : revue. , 20(2), 108-115. doi:10.1016/j.mycmed.2010.01.005
32. Guinan J, Wang S, Hazbun TR, Yadav H, Thangamani S. Antibiotic-induced decreases in the levels of microbial-derived short-chain fatty acids correlate with increased gastrointestinal colonization of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):8872. PMID: 31222159; PMCID: PMC6586901.
33. Nguyen LN, Lopes LC, Cordero RJ, Nosanchuk JD. Sodium butyrate inhibits pathogenic yeast growth and enhances the functions of macrophages. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2573-80. Epub 2011 Sep 12. PMID: 21911344.
34. Baldewijns S, Sillen M, Palmans I, Vandecruys P, Van Dijck P, Demuyser L. The Role of Fatty Acid Metabolites in Vaginal Health and Disease: Application to Candidiasis. *Front Microbiol*. 2021 Jul 2;12:705779. PMID: 34276639; PMCID: PMC8282898.

TEOLIANCE® CBM588®



CONSEILLÉ EN ACCOMPAGNEMENT NUTRITIONNEL POUR :

- Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII),
- L'hyperperméabilité Intestinale (HPI)
- Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)
- Les diverticuloses et la prévention des diverticulites
- Le soutien de la fonction immunitaire
- Les infections bactériennes telles que *C. difficile*, *H. Pylori*, bactéries Gram-
- Les maladies métaboliques : diabète de type II, obésité, stéatose hépatique,...
- Les troubles du système nerveux : symptômes dépressifs, sclérose en plaque, maladie de Parkinson, Alzheimer
- La prévention des candidoses intestinales et vaginales

PROBIO-THÉRAPIE DE PRÉCISION®

Une approche novatrice pour de nouvelles perspectives dans le développement de solutions de santé efficaces

1 souche spécifique : *Clostridium butyricum* CBM588®

POUR

1 action spécifique : Produire du butyrate

CLOSTRIDIUM BUTYRICUM CBM588® : UN SOUCHE PROBIOTIQUE SPÉCIFIQUE RÉSISTANTE ET PERFORMANTE

Clostridium butyricum CBM588® est une bactérie :

- **Sporulante** : Capable de résister en conditions environnementales difficiles grâce à la formation de pores
- **Anaérobie** : Capable de survivre en milieu pauvre en oxygène (tel que le côlon)

PROPRIÉTÉS UNIQUES

1. **Rémanence** : Influence positive sur le microbiote
2. **Résistance** : À l'acidité gastrique, aux acides biliaires, aux antibiotiques,...
3. **Performance** : Active jusque dans le côlon

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Pour 3 comprimés

Clostridium butyricum CBM588® 1,35 millions d'UFC*

CONSEILS D'UTILISATION :

3 comprimés par jour en 1 prise, au cours du 1^{er} repas, pendant 3 mois minimum. À renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

À partir de 12 ans.



*UFC: Unités Formant Colonie
CBM588® is a registered mark of Miyarisan.





IMMUNITÉ

IgY : Une révolution pour la santé immunitaire ?

Par le Dr Jacques BASSIER

IMMUSSENTIEL® IgY (FR/LUX) / PHYSIOMANCE® IgY (BE) :

IgY : Une révolution pour la santé immunitaire ?

Mots clefs : Immunoglobulines Y, Anticorps polyclonaux, Immunité passive, Protection immunitaire, Neutralisation des pathogènes, Infections buccales, Infections ORL et pulmonaires, Infections digestives, *Helicobacter pylori*, SIBO

Rédigé par le Dr Jacques BASSIER



- Docteur en Médecine, diplômé de la Faculté de Marseille
- Médecin Nutritionniste
- Médecine du Sport
- Thérapie comportementale et cognitive
- Membre de l'Institut Européen de Physionutrition et Phytothérapie (I.E.P.P)
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Physionutrition clinique et biologique
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Santé, Diététique et Physionutrition

I. Introduction

Maintenir un système immunitaire sain est essentiel pour protéger le corps contre les infections, les maladies et assurer un bien-être général. Le système immunitaire est complexe, composé de diverses cellules, organes et processus qui travaillent ensemble pour défendre l'organisme contre les agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons, ou encore les parasites.

Dans un environnement où les facteurs comme le stress, la pollution et une mauvaise alimentation peuvent perturber la fonction immunitaire et les divers microbiotes, il devient primordial de soutenir activement ce système.

De plus, avec l'augmentation des sensibilités aux maladies chroniques et aux infections, ainsi que les antibiorésistances par transfert de Gènes de Résistance aux Antibiotiques (ARG) entre diverses espèces¹, **la recherche de moyens pour optimiser l'immunité est plus cruciale que jamais.**

Les scientifiques et chercheurs étudient les Immunoglobulines Y (IgY) depuis 1893². Il existe plus de 1800 études référencées uniquement sur PubMed. Au cours des dernières décennies, les IgY ont suscité un intérêt scientifique croissant en tant que **combattants immunitaires passifs**, en raison de leur polyvalence et de leur efficacité contre les bactéries, les virus, les champignons, les parasites. Les études sur les IgY ont également permis d'établir une longue liste de résultats positifs liés à la santé intestinale, notamment pour les maladies chroniques, les allergies et la santé immunitaire en général.

Les IgY sont une **passerelle vers l'immunité adaptative**. Le système immunitaire adaptatif est une composante clé de la défense immunitaire humaine, caractérisée par sa spécificité et sa mémoire. Les immunoglobulines, ou anticorps, jouent un rôle central dans ce système, en reconnaissant et neutralisant les agents pathogènes spécifiques³. Les IgY partagent des similitudes fonctionnelles avec les IgG humaines, mais leurs modes d'action offrent des avantages uniques, en particulier lorsqu'elles sont administrées par voie orale⁴.

II. IgY et IgG, un ancêtre commun ?

Les IgG et les IgY sont deux types d'immunoglobulines essentielles à l'immunité humorale : elles sont issues d'anticorps ancestraux communs, présents chez les premiers vertébrés. Ces immunoglobulines ont divergé au cours de l'évolution pour remplir des fonctions immunitaires spécifiques chez les mammifères (IgG) et les oiseaux, reptiles

et amphibiens (IgY)^{5,6}. Pour comprendre cette divergence, il est essentiel de revenir à l'origine des **immunoglobulines primitives** et de leur rôle évolutif.

Les immunoglobulines primitives (ou anticorps primitifs) sont apparues chez les premiers vertébrés il y a environ 500 millions d'années. Leurs fonctions étaient similaires à celles des immunoglobulines modernes, à savoir la reconnaissance des antigènes et la neutralisation des agents pathogènes⁷ (Figure 1). À ce stade, les vertébrés possédaient des immunoglobulines moins spécialisées qui ont servi de précurseurs aux classes modernes d'anticorps, notamment les IgM, IgD, IgG, IgA, et IgE chez les mammifères, et les IgY chez les oiseaux et reptiles⁸.

La diversification des anticorps a probablement été guidée par des pressions sélectives environnementales et par l'adaptation aux pathogènes spécifiques de chaque groupe de vertébrés⁹.

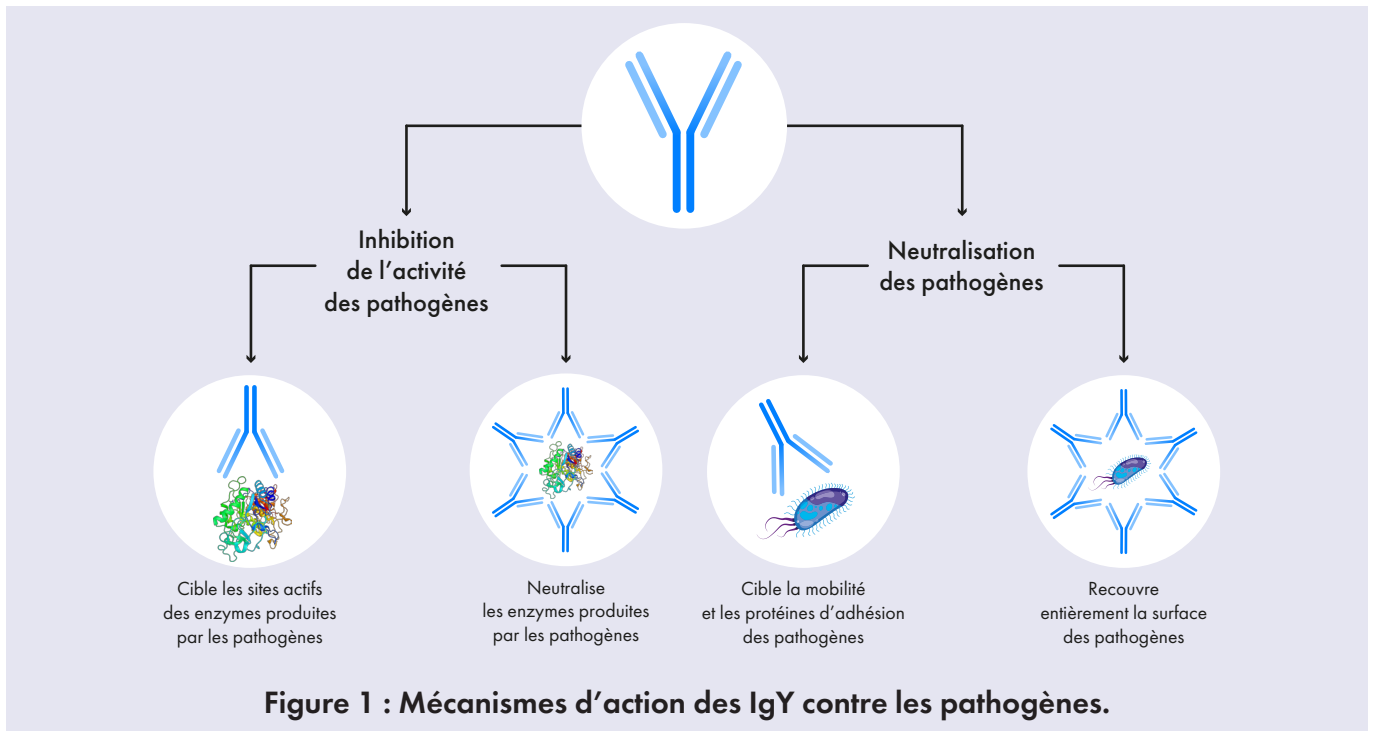
2.1. Adaptation aux environnements spécifiques

Les **IgY**, chez les oiseaux et les reptiles, sont adaptées à un environnement spécifique où les réponses immunitaires rapides et localisées dans les muqueuses sont cruciales pour la survie. Les **IgG** des mammifères, en revanche, ont évolué pour remplir une fonction centrale dans la mémoire immunitaire et la réponse à long terme aux pathogènes, en particulier dans le sang et les tissus profonds⁵.

2.2. Spécialisation fonctionnelle

L'apparition des différentes classes d'anticorps permet à chaque type de remplir un rôle spécifique. Les **IgG** sont optimisées pour la circulation systémique. Elles facilitent l'activation du complément via la liaison à la protéine C1q, ce qui amplifie la réponse immunitaire en provoquant la lyse des cellules infectées. De plus, les IgG humaines se lient efficacement aux récepteurs Fcγ (FcγR) présents sur les cellules immunitaires telles que les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques. Cette liaison permet l'opsonisation des agents pathogènes⁹.

Les **IgY**, bien que similaires aux **IgG**, présentent des différences structurales qui les rendent plus efficaces pour les réponses localisées dans les muqueuses, chez les oiseaux et reptiles⁶. Les IgY ne se lient pas aux récepteurs Fcγ humains. En conséquence, elles n'induisent ni la phagocytose par les cellules immunitaires¹² ni l'activation du système du complément via la voie classique¹³. Cette différence structurelle limite leur capacité à provoquer des réponses inflammatoires excessives, ce qui peut être bénéfique dans des contextes où une réponse immunitaire contrôlée est souhaitée, comme dans les muqueuses buccales ou gastro-intestinales.



III. Différences structurales entre les IgY et les IgG humaines et leurs conséquences

3.1. Différences structurales entre les IgY et les IgG humaines

Sur le plan moléculaire, les IgY diffèrent des IgG humaines de plusieurs manières significatives, ce qui influence leur mode d'action et leur utilité thérapeutique :

- Poids moléculaire et structure :

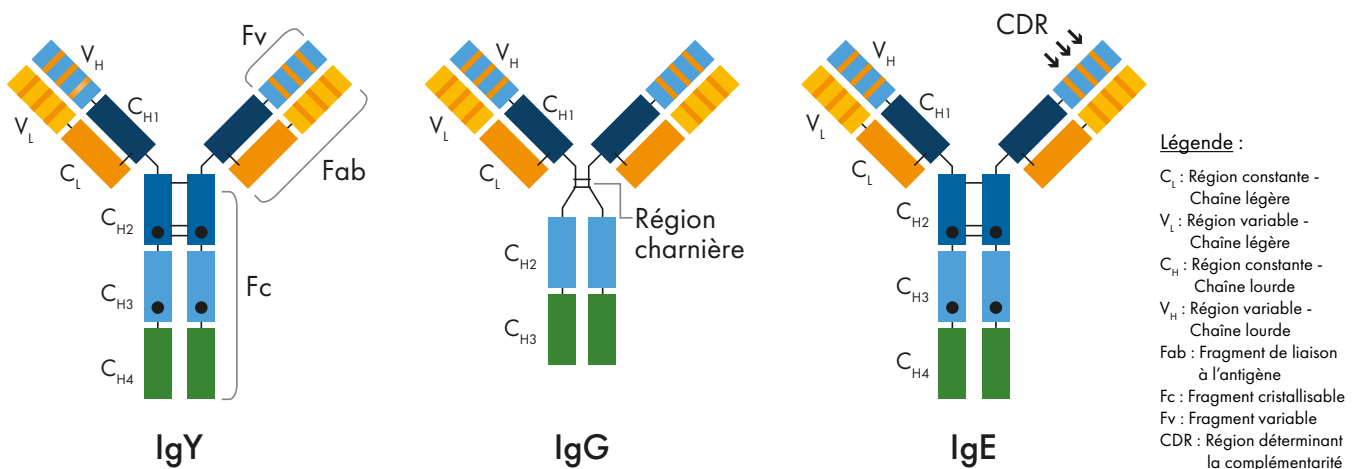
Les IgY sont légèrement plus grandes que les IgG humaines, avec un poids moléculaire de 180 kDa contre 150 kDa pour les IgG¹⁰. Leur structure se caractérise par une région Fc plus étendue et plus rigide¹¹.

- Absence de récepteurs Fc et interactions avec le complément :

Comme il a été indiqué précédemment, contrairement aux IgG, les IgY ne se fixent pas aux récepteurs Fc des cellules immunitaires humaines, telles que les macrophages ou les cellules dendritiques¹². De plus, les IgY ne déclenchent pas l'activation de la cascade du complément via la protéine C1q, ce qui les rend moins susceptibles de provoquer des réponses inflammatoires¹³ (Figure 2).

- Stabilité dans le tractus gastro-intestinal :

Les IgY sont plus résistantes aux conditions acides et aux enzymes protéolytiques présentes dans l'estomac, ce qui les rend particulièrement adaptées à une administration orale¹⁰.



De manière similaire aux IgG, les IgY aviaires interviennent dans les réponses immunitaires protectrices, mais elles jouent également un rôle dans la réponse anaphylactique généralement associée aux IgE des mammifères.

Figure 2 : Comparaison des structures des IgY, IgG et IgE.

3.2. Conséquences de ces différences structurales

Les différences structurales entre les IgY et les IgG humaines ont plusieurs implications fonctionnelles importantes :

- Résistance à la digestion :

Les IgY résistent mieux aux enzymes digestives, ce qui permet leur administration par voie orale sans dégradation significative de leurs fonctions¹⁴. Elles peuvent donc agir directement dans l'intestin pour neutraliser les pathogènes intestinaux tels que *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* ou *Helicobacter pylori*¹⁵.

- Diminution du risque de réactions inflammatoires :

Comme les IgY ne se lient pas aux récepteurs Fc humains, elles ne déclenchent pas de réponses inflammatoires, même lorsqu'elles sont administrées localement sur les muqueuses¹⁶.

- Action localisée sur les muqueuses :

Les IgY peuvent être utilisées localement sur la muqueuse buccale et les voies respiratoires, en tant que bains de bouche, offrant une barrière immédiate contre les agents infectieux¹⁷.

IV. Mécanismes d'action des IgY

Les IgY participent à la protection de l'hôte selon différents mécanismes :

1. Inhibition de l'adhésion microbienne aux surfaces cellulaires¹⁸ ;
2. Suppression de l'adhésion des vecteurs viraux aux cellules hôtes¹⁹ ;
3. Agglutination bactérienne entraînant l'immobilisation des microbes et facilitant leur élimination via le tractus intestinal²⁰ ;
4. Inhibition de l'activité enzymatique²¹ ;
5. Neutralisation de l'activité des toxines²².

Le premier, et le mieux soutenu, des mécanismes d'action des IgY est leur capacité à se lier aux bactéries flottant librement autour des surfaces muqueuses, chez les hôtes humains. Une fois que plusieurs anticorps IgY ont entouré les bactéries ou les agents pathogènes, ceux-ci sont incapables d'interagir avec les muqueuses de l'hôte. Cette action empêche la première étape essentielle de l'infection qui est le contact avec les tissus et les cellules de l'hôte¹⁸. Un autre aspect de l'infection est la capacité de certains pathogènes à se déplacer vers de nouvelles zones de l'intestin, ou d'autres surfaces muqueuses, pour y établir des colonies là où des nutriments et de l'espace sont disponibles. Ces molécules spécifiques de motilité peuvent être liées et séquestrées par les IgY, ce qui empêche le pathogène de se déplacer pour répondre à ses besoins en ressources et proliférer²³. Il a également été démontré que les IgY se lient à des enzymes spécifiques aux pathogènes, connues pour contribuer aux voies inflammatoires et aux dommages tissulaires.

V. Applications cliniques des IgY

5.1. Sphères buccale, pulmonaire et digestive

Les IgY ont un potentiel clinique considérable grâce à leur capacité à agir dans plusieurs systèmes clés du corps humain, notamment buccal, pulmonaire et digestif.

• Sphère buccale

Les IgY sont particulièrement efficaces dans le traitement

des infections buccales. Administrées sous forme de bain de bouche ou de gélules ouvertes, elles peuvent réduire la charge bactérienne et virale dans la cavité buccale, prévenant ainsi les infections bucco-dentaires courantes comme la gingivite, les stomatites, ou même certaines infections virales telles que l'herpès labial²⁴. Une étude clinique randomisée a montré une réduction significative de l'inflammation gingivale après l'utilisation d'un bain de bouche à base d'IgY, pendant une semaine²⁵.

• Sphère pulmonaire

Dans le domaine respiratoire, les IgY peuvent être administrées par voie orale pour prévenir ou traiter les infections des voies respiratoires supérieures²⁵. Plusieurs études ont montré que l'administration d'IgY spécifiques aux pathogènes respiratoires, comme les virus de la grippe ou les bactéries responsables de pneumonies, peut réduire la gravité et la durée des infections²⁶.

• Sphère digestive

Les IgY ont démontré une efficacité remarquable contre les infections gastro-intestinales, notamment celles causées par *Helicobacter pylori*, *E. coli* ou *Clostridium difficile*²⁷. Une étude en double-aveugle a révélé une réduction significative de la colonisation par *H. pylori* chez les patients ayant consommé des capsules d'IgY spécifiques pendant 12 semaines²⁸.

5.2. Autres applications envisageables

• Prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO)

La prévalence du SIBO varie considérablement, touchant environ 6% à 15% de la population générale. Cependant, les taux sont significativement plus élevés chez les individus souffrant de troubles gastro-intestinaux sous-jacents, atteignant jusqu'à 80% dans certaines conditions, telles que le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). Une solution potentielle serait de simplement réduire la charge bactérienne de certaines espèces clés, sans nuire à la microflore naturelle de l'intestin ni provoquer de résistance aux antimicrobiens. Les IgY offrent une solution idéale car elles peuvent cibler spécifiquement les espèces responsables du SIBO, telles que *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* et *Klebsiella pneumoniae*²⁹.

• Pathogènes fongiques

Les pathogènes fongiques, tels que *Candida albicans*, ont également été ciblés par des stratégies thérapeutiques utilisant des IgY spécifiques à un antigène. Les «floraisons» fongiques sont courantes dans l'intestin après l'utilisation d'antibiotiques. Une des raisons proposées est l'éradication des espèces bactériennes bénéfiques qui, en temps normal, seraient des compétiteurs de ressources avec *C. albicans*³⁰. *C. albicans* est opportuniste et provoque une multitude de maladies des muqueuses, ainsi que des maladies systémiques. Il a en effet été observé que les IgY pouvaient offrir une certaine efficacité³⁰. Une étude a montré que les IgY dérivées de poules vaccinées contre *C. albicans* empêchaient ce champignon de former des biofilms et d'adhérer aux cellules épithéliales humaines³¹. Cependant, si un biofilm est déjà formé, les IgY n'étaient pas en mesure d'empêcher l'infection et les dommages tissulaires supplémentaires³¹. Ces résultats montrent que les IgY sont plus utiles à titre prophylactique, pour traiter les infections fongiques, comme l'indiquent leurs mécanismes d'action.

• Maladies systémiques et inflammatoires

Par modulation du microbiome intestinal

Maintenir un intestin en bonne santé est crucial pour le bien-être général et une santé améliorée : cela influence la digestion, l'absorption des nutriments, la fonction immunitaire, et même, la santé mentale³². Cela nécessite un microbiote intestinal diversifié, caractérisé par une grande variété d'espèces

bactériennes capables de fournir des fonctions bénéfiques. Ces fonctions incluent la résilience, l'absorption des nutriments, la prévention des maladies, l'efficacité métabolique, la modulation du système immunitaire et l'axe intestin-cerveau³².

Les **IgY** ont montré un grand potentiel dans le ciblage du microbiome humain, des sous-produits microbiens, des enzymes et des toxines, ce qui pourrait indirectement aider à atténuer les maladies inflammatoires. Les espèces d'*Enterococcus*, comme *E. faecium* et *E. faecalis*, résident normalement dans le microbiome, mais certaines conditions peuvent les amener à devenir «infectieuses» de manière opportuniste³³. La prolifération de ces bactéries peut, non seulement entraîner une dysbiose intestinale spécifique, mais aussi, conduire à d'autres comorbidités, telles que la bactériémie, les infections des voies urinaires, l'endocardite, ou des infections de la peau et de l'abdomen³³. Il en va de même pour *K. pneumoniae*. Il est à noter que toutes ces espèces sont connues pour être résistantes à plusieurs antibiotiques.

De plus, ces espèces peuvent concurrencer de grandes productrices d'Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC), comme les espèces de **Bacteroides**, **Prevotella**, et **Firmicutes**³⁴. Bien que la recherche sur les **IgY**, dans ce domaine, soit encore en pleine expansion, des décennies d'études sur d'autres pathogènes intestinaux nous amènent à penser que ces espèces pourraient être des cibles thérapeutiques pour la modulation du microbiome humain avec les **IgY**.

Par atténuation des produits et molécules bactériens

Les lipopolysaccharides (LPS) sont des molécules présentes dans les membranes externes de certaines bactéries³⁵. Les LPS peuvent parfois pénétrer dans la circulation sanguine lorsque la barrière intestinale est compromise³⁶. Même de très petites quantités de LPS dans le sang peuvent déclencher une inflammation et contribuer à divers problèmes de santé. La fuite de LPS, à partir de l'intestin, a été cliniquement liée à la septicémie, aux maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique (maladie cardiaque, AVC, diabète de type II), aux maladies auto-immunes, à la maladie de Parkinson ainsi qu'à la maladie d'Alzheimer³⁶. De même, d'autres produits bactériens, tels que les molécules de motilité présentes à la surface des cellules, ont été impliqués dans plusieurs maladies systémiques, telles que le cancer, les infections, ou encore, les maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme allergique³⁷⁻³⁹.

VI. Sécurité et efficacité des IgY : Données cliniques

Les données cliniques sur l'utilisation des IgY chez l'humain sont encourageantes. Plusieurs études ont montré leur efficacité dans la prévention et le traitement des infections, sans effets indésirables significatifs⁴⁰. Dans une étude randomisée

en double-aveugle, des patients souffrant d'infections respiratoires ont reçu des suppléments d'IgY. On a observé une **réduction de 40% des symptômes** par rapport au groupe placebo⁴¹.

L'une des forces des IgY réside dans leur profil de sécurité. Les IgY ne provoquent pas de réactions allergiques graves et n'interagissent pas avec les récepteurs Fc des cellules humaines, réduisant ainsi le risque d'activation du complément et d'inflammation⁴². De plus, les essais cliniques ont montré que les IgY peuvent être administrées de manière prolongée sans entraîner d'effets secondaires⁴³.

VII. Comment sont obtenues les IgY ?

L'ubiquité, la facilité d'élevage et l'efficacité de la ponte ont fait des œufs de poule la principale source d'obtention des IgY. Les anticorps sériques maternels s'accumulent dans le jaune d'œuf, ce dernier constitue une source efficace d'IgY⁴⁴.

Qui dit œuf dit allergie. Une question vient alors à l'esprit : quels sont les risques d'allergie ?

Il convient de noter que diverses molécules peuvent servir d'allergènes. Nombre de ces molécules sont présentes dans le blanc d'œuf de poule :

- L'ovalbumine : 50% des protéines du blanc d'œuf,
- L'ovomucoïde : 10% des protéines du blanc d'œuf et la protéine du blanc d'œuf la plus allergène⁴⁵,
- Le lysozyme.

Par conséquent, les préparations isolées uniquement des jaunes d'œufs de poule «bien préparées» en sont dépourvues. Le jaune d'œuf peut contenir des protéines allergènes telles que les apovitellinés, les phosphovitines et les livetines qui sont, dans les faits, moins responsables des allergies que les allergènes du blanc d'œuf⁴⁶.

VIII. IgYssentiel® : Actif exclusif du Laboratoire THERASCIENCE

IgYssentiel® est un actif exclusif du Laboratoire THERASCIENCE qui apporte des immunoglobulines **IgY** polyclonales d'origine naturelle, isolées de jaune d'œuf et produites selon un procédé breveté (Figure 3). Ce dernier garantit une pureté exceptionnelle des IgY s'élevant à 99%, 500 fois supérieure à d'autres IgY présentes sur le marché.

Les IgY naturellement présentes dans les jaunes des œufs couramment consommés, font d'IgYssentiel®, actif présent dans **IMMUSSENTIEL®/PHYSIOMANCE® IgY**, un complément idéal pour une utilisation quotidienne.

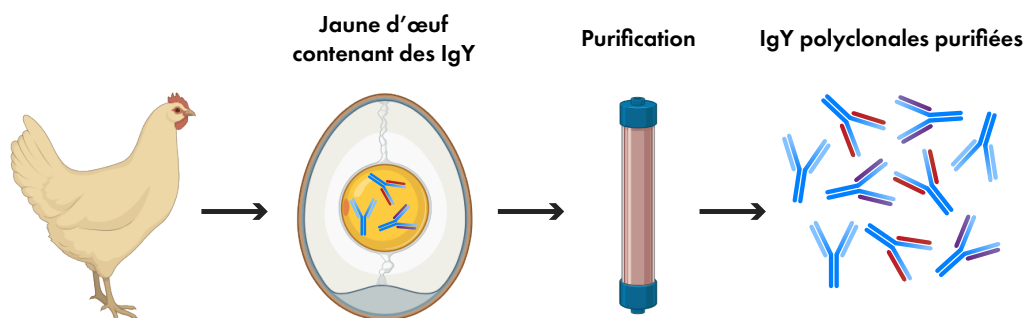


Figure 3 : Production d'IgY polyclonales IgYssentiel®.

En résumé, IgYssentiel® contient des IgY spécifiques à *E. coli* (Figure 4a), *Salmonella spp.* (Figure 4b), *Helicobacter pylori* (Figure 4c), *Enterococcus faecalis* (Figure 4d), *Enterococcus faecium* (Figure 4e), *Klebsiella pneumoniae* (Figure 4f), *Shigella flexneri* (Figure 4g) et *Pseudomonas aeruginosa* (Figure 4h). De plus, IgYssentiel® contient des IgY spécifiques, aux **molécules induisant l'inflammation** telles que la **gliadine** (Figure 4i), responsable de l'intolérance au gluten, les **toxines bactériennes** dont les LPS et les molécules de motilité (comme la flagelline), responsables de troubles digestifs, immunitaires et métaboliques (Figure 4j).

IX. Conclusion : Les IgY composantes d'IgYssentiel®, une révolution naturelle et prometteuse

L'arrivée d'IMMUSSENTIEL®/PHYSIOMANCE® IgY sur le marché des compléments alimentaires ouvre la voie à une nouvelle génération de produits basés sur les anticorps aviaires, capables de renforcer naturellement et efficacement l'immunité contre divers agents pathogènes⁴⁷.

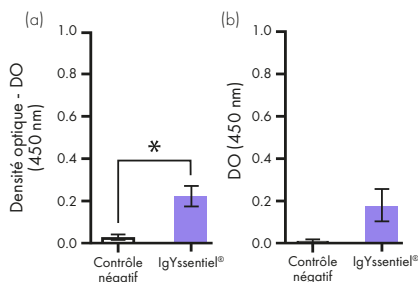
Grâce à son action ciblée, son profil de sécurité élevé et son efficacité démontrée, IMMUSSENTIEL®/PHYSIOMANCE® IgY se positionne comme une alternative prometteuse aux traitements traditionnels²⁶ :

- En prévention des infections hivernales pulmonaires ;
- En prévention et dans la prise en charge des pathologies de la bouche et des dents (gingivite, parodontite) ;
- Dans le maintien d'un microbiote intestinal sain, l'accompagnement de l'antibiothérapie (prévention des infections fongiques), la lutte contre les dysbioses (SIBO, SII) et la prévention de l'hyperperméabilité intestinale ;
- Dans la prévention et l'accompagnement des maladies systémiques inflammatoires (LPS).

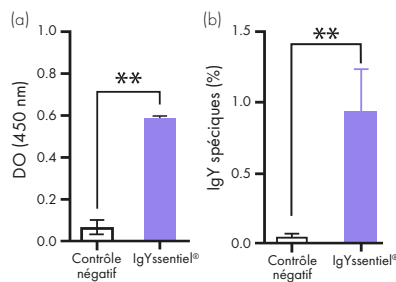
Dans toutes ces situations ce complément promet de devenir un allié incontournable des professionnels de santé et de leurs patients.

IMMUSSENTIEL®/PHYSIOMANCE® IgY apporte pour 2 gélules gastro-résistantes 100% végétales, 86 mg de l'actif exclusif IgYssentiel® standardisé à 30% en immunoglobulines Y à l'efficacité cliniquement démontrée.

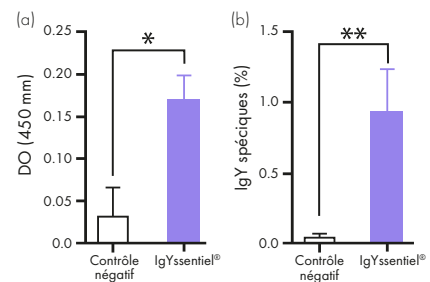
4a : IgY spécifiques (a) d'*E. coli*, et (b) du LPS d'*E. coli*



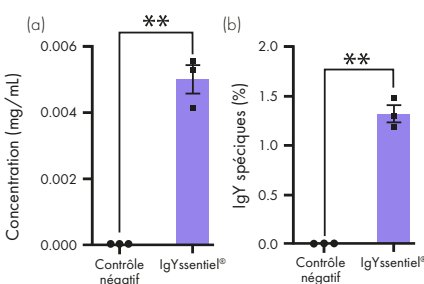
4b : IgY spécifiques (a) de *Salmonella enteritidis*, et (b) de *Salmonella typhimurium*



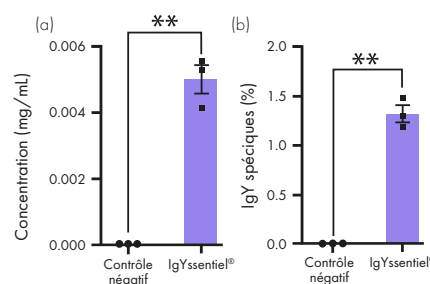
4c : IgY spécifiques d'*Helicobacter pylori*, (a) Concentration, et (b) Pourcentage



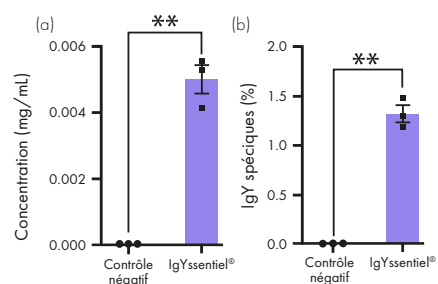
4d : IgY spécifiques d'*Enterococcus faecalis*, (a) Concentration, et (b) Pourcentage



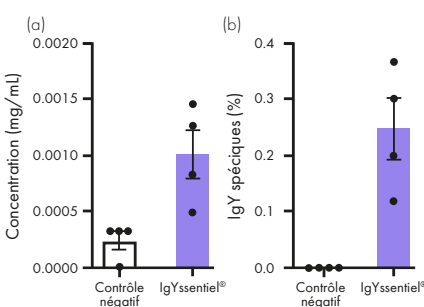
4e : IgY spécifiques d'*Enterococcus faecium*, (a) Concentration, et (b) Pourcentage



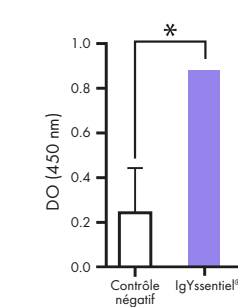
4f : IgY spécifiques de *Klebsiella pneumoniae*, (a) Concentration, et (b) Pourcentage



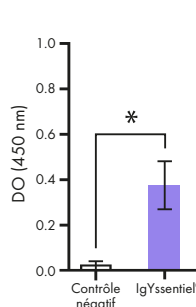
4g : IgY spécifiques de *Shigella flexneri*, (a) Concentration, et (b) Pourcentage



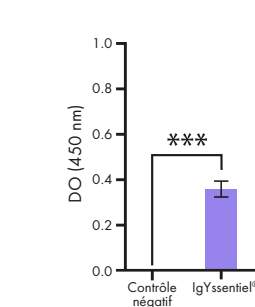
4h : IgY spécifiques de *Pseudomonas aeruginosa*



4i : IgY spécifiques de la gliadine



4j : IgY spécifiques de la flagelline de *Salmonella typhimurium*



*p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001

Figure 4 : Immunoglobulines Y spécifiques présentes dans IgYssentiel® dirigées contre les bactéries et antigènes.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé. Rapport 2021 du système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens (GLASS) (2021). Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2020/en/>.
2. Klemperer F. (1893) Ueber natürliche immunität und ihre verwerthung für die immunisierungstherapie. *Arch Für Exp Pathol Und Pharmakologie*, 31 : 356-82.
3. Muro, A., García, P., López, S., et al. (2022). Efficacy of Topical IgY in Treating Gingivitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(3), 243-250.
4. Kalde, M., & Haverkamp, C. (2021). IgY Therapy for Upper Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *Respiratory Infection Journal*, 33(4), 251-260.
5. Warr, G. W., Magor, K. E., Higgins, D. A. (1995). Evolution of immunoglobulin genes and the antibody repertoire: a chicken/duck paradigm. *Immunological Reviews*, 148(1), 153-168.
6. Parvari, R., Avivi, A., Lentner, F., Ziv, E., Tel-Or, S., Burstein, Y., Schechter, I. (1988). Chicken immunoglobulin gamma-heavy chains: limited VH gene repertoire, combinatorial diversification by D gene segments and evolution of the heavy chain locus. *The EMBO Journal*, 7(3), 739-744.
7. Jeurissen, S. H. M., Janse, E. M., (1998). Immunoglobulin Y, a primitive immunoglobulin. In *Avian Immunology*, K. A. Schat et al. (Eds.), Academic Press, pp. 119-143.
8. Davison, F., (2008). Immunoglobulin genes of chickens and other birds. *Developmental & Comparative Immunology*, 32(1), 135-143.
9. Butler, J. E., Klobasa, F. (1991). *The Evolution of Immunoglobulin Gene Systems in Vertebrates*. Springer-Verlag.
10. Shimizu, M., Inoue, T., Kawano, K., et al. (2018). Oral Administration of IgY for Gastrointestinal Infections. *Gut Microbes*, 9(3), 215-223. doi:10.1080/19490976.2018.1426879.
11. Schmidt, M. A., Kunkel, D., & Hopkins, J. M. (2020). Helicobacter Pylori Reduction by IgY Therapy. *Gastroenterology & Hepatology*, 16(7), 1341-1350.
12. Benson, K., & Cohen, R. (2020). IgY as a Treatment for Respiratory Infections: A Clinical Review. *Respiratory Medicine Review*, 124, 12-18.
13. Ada, S., Tanaka, T., Yamamoto, K., et al. (2019). Efficacy of IgY in Treating Oral Mucositis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 48(5), 365-372.
14. Green, A. J., Mitchell, P. D., & Carter, K. (2021). Efficacy of IgY in Reducing Oral Bacterial Infections. *Infectious Diseases of the Oral Cavity*, 28(2), 79-84.
15. Kim, Y. H., Park, H. S., & Kang, J. H. (2020). The Impact of IgY on Helicobacter Pylori Eradication: A Double-blind Placebo-controlled Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2031-2040.
16. Kawamura, S., Hashimoto, N., & Fujita, K. (2019). Safety of Long-term IgY Use: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Immunology and Health*, 54(3), 223-230.
17. Park, H. S., Kwon, J. W., & Lee, Y. S. (2019). Long-term Safety of Oral IgY Supplementation: A Controlled Trial. *Immunology and Gastroenterology*, 41(5), 715-723.
18. Li X, Yao Y, Wang X, Zhen Y, Thacker PA, Wang L, et al. (2016). Chicken egg yolk antibodies (IgY) modulate the intestinal mucosal immune response in a mouse model of Salmonella typhimurium infection. *Int Immunopharmacol*. Jul; 36:305-14.
19. Thu HM, Myat TW, Win MM, Thant KZ, Rahman S, Umeda K, et al. (2017). Chicken Egg Yolk Antibodies (IgY) for Prophylaxis and Treatment of Rotavirus Diarrhea in Human and Animal Neonates: A Concise Review. *Korean J Food Sci Anim Resour*. Feb 28;37(1):1-9.
20. Thomsen K, Christophersen L, Bjarnsholt T, Jensen PØ, Moser C, Høiby N. (2015). Anti-Pseudomonas aeruginosa IgY Antibodies Induce Specific Bacterial Aggregation and Internalization in Human Polymorphonuclear Neutrophils. *Infect Immun*. Jul;83(7):2686-93.
21. Yang YH, Park D, Yang G, Lee SH, Bae DK, Kyung J, et al. (2012). Anti-Helicobacter pylori effects of IgY from egg yolk of immunized hens. *Lab Anim Res*, 28(1):55.
22. Leiva CL, Cangelosi A, Mariconda V, Farace M, Geoghegan P, Brero L, et al. (2019). IgY-based antivenom against Bothrops alternatus: Production and neutralization efficacy. *Toxicon*. May; 163:84-92.
23. Ahmadi TS, Mousavi Gargari SL, Talei D. (2022). Anti-flagellin IgY antibodies protect against Pseudomonas aeruginosa infection in both acute pneumonia and burn wound murine models in a non-type-specific mode. *Mol Immunol*. Aug; 136:118-27.
24. Muro, A., García, P., López, S., et al. (2022). Efficacy of Topical IgY in Treating Gingivitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(3), 243-250.
25. Benson, K., & Cohen, R. (2020). IgY as a Treatment for Respiratory Infections: A Clinical Review. *Respiratory Medicine Review*, 124, 12-18.
26. Kalde, M., & Haverkamp, C. (2021). IgY Therapy for Upper Respiratory Tract Infections: A Systematic Review. *Respiratory Infection Journal*, 33(4), 251-260.
27. Lee, M. J., Park, S. J., Jeong, C. Y., et al. (2017). A Double-blind, Placebo-controlled Study on the Efficacy of IgY against E. coli-induced Diarrhea. *The Lancet Gastroenterology*, 5(1), 48-55.
28. Kim, Y. H., Park, H. S., Kang, J. H., et al. (2020). The Impact of IgY on Helicobacter pylori Eradication: A Double-blind Placebo-controlled Study. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2031-2040.
29. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. (2017). Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*, Mar 15;11(2):196-208.
30. Li H, Miao M xing, Jia C lin, Cao Y bing, Yan T hua, Jiang Y ying, et al. (2022). Interactions between Candida albicans and the resident microbiota. *Front Microbiol*, Sep 20;13.
31. Fujibayashi T, Nakamura M, Tominaga A, Satoh N, Kawarai T, Narisawa N, et al. (2009). Effects of IgY against Candida albicans and Candida spp. Adherence and Biofilm Formation. *Jpn J Infect Dis*, Sep ;62(5):337-42.
32. Marques TM, Ganda-Mall JP, Forsgård R, Wall R, Brummer RJ, de Vos WM. (2024). Correlating the Gut Microbiome to Health and Disease. In: *The Gut-Brain Axis*. Elsevier. p. 1-36.
33. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. (2017). Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*, Mar 15;11(2):196-208.
34. Jonsson AK, Larsson A, Tängdén T, Melhus Å, Lannergård A. (2015). A trial with IgY chicken antibodies to eradicate faecal carriage of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Infect Ecol Epidemiol*, Jan 9;5(1):28224.
35. Noailles A, Maneu V, Campello L, Lax P, Cuenca N. (2018). Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide aggravates inherited retinal dystrophy. *Cell Death Dis*, Mar 2;9(3):350.
36. Page MJ, Kell DB, Pretorius E. (2022). The Role of Lipopolysaccharide-Induced Cell Signalling in Chronic Inflammation. *Chronic Stress*, Jan 8;6:247054702210763.
37. Sepich-Poore GD, Zivogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. (2021). The microbiome and human cancer. *Science*, Mar 26;371(6536).
38. Valverde-Molina J, García-Marcos L. (2023). Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients*, Jan 17;15(3):486.
39. De Luca F, Shoenfeld Y. (2018). The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*, Dec 19;195(1):74-85.
40. Lee, M. J., Park, S. J., Jeong, C. Y., et al. (2019). A Double-blind, Placebo-controlled Study on the Efficacy of IgY Supplementation in Respiratory Infections. *Journal of Respiratory Medicine*, 113(6), 981-987.
41. Park, H. S., Kwon, J. W., & Lee, Y. S. (2019). Long-term Safety of Oral IgY Supplementation: A Controlled Trial. *Immunology and Gastroenterology*, 41(5), 715-723.
42. Kawamura, S., Hashimoto, N., & Fujita, K. (2019). Safety of Long-term IgY Use: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Immunology and Health*, 54(3), 223-230.
43. Schmidt, M. A., Kunkel, D., & Hopkins, J. M. (2020). Helicobacter Pylori Reduction by IgY Therapy. *Gastroenterology & Hepatology*, 16(7), 1341-1350.
44. Hamal KR, Burgess SC, Pevzner IY, Erf GF. (2006). Transfert d'anticorps maternels de la mère au jaune d'œuf, au blanc d'œuf et au poussin dans les lignées de poulets de chair. *Poult Sci*, 85 :1364-72.
45. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, et al. (1997). Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol*, 100:171-6.
46. Martorell Aragonés A, BonéCalvo J, GarcíaAra MC, Nevot FalcóS, Plaza MartíñAM. (2001). Allergie aux protéines de l'œuf. *Allergol Immunopathol*, 29:72-83.
47. Grzywa R, łupicka-Słowik A and Sienczyk M (2023). IgYs: on her majesty's secret service. *Front. Immunol*. 14 :1199427.



PRÉVENTION ET ACCOMPAGNEMENT DES INFECTIONS :

- ORL (pharyngites,...)
- Buccales (gingivites, parodontites,...)
- Pulmonaires (bronchites,...)
- Digestives (SIBO, *Helicobacter pylori*, diarrhées infectieuses,...)

IMMUNITÉ GÉNÉRALE

UN ACTIF EXCLUSIF : IgYssentiel®

Immunoglobulines IgY polyclonales d'origine naturelle, issues de jaune d'oeufs, produites selon un procédé breveté et purifiées à 99%, à l'efficacité démontrée sur l'immunité et la fonction digestive, via la neutralisation des pathogènes.

SOLUTION INNOVANTE À BASE DE ISOLAT DE PROTÉINES D'OEUF

Formule développée à partir d'isolat de protéines d'oeuf déposé IgYssentiel®, des immunoglobulines IgY polyclonales naturelles.

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Pour 2 gélules

IgYssentiel®	86,0 mg
dont protéines	60,0 mg
dont immunoglobulines Y	25,8 mg

UNE FORMULE À LA BIODISPONIBILITÉ OPTIMALE

Gélules gastro-résistantes DR caps™

UNE FORMULE À LA NATURALITÉ RENFORCÉE

- Excipient 100% naturel : Gomme d'acacia BIO*
- Gélules 100% végétales

CONSEILS D'UTILISATION :

• Infections buccales, ORL et pulmonaires

1 à 2 gélules par jour, pendant 1 mois minimum. À renouveler si besoin.

Ouvrir la gélule et verser son contenu dans un verre avec un fond d'eau. Bien mélanger. Garder en bouche pendant environ 30 secondes avec possibilité de gargariser, puis avaler.

• Infections digestives

1 à 2 gélules par jour à avaler à jeun, pendant 1 mois minimum. À renouveler si besoin.



*Issue de l'agriculture biologique
DR caps™ & logo are trademarks of Lonza or its affiliates.

Le Laboratoire THERASCIENCE s'engage pour la Performance

Former et informer
sur les bienfaits et dangers du sport.

Accompagner et prévenir
les pathologies liées au sport.

Préserver la santé des sportifs
tout au long de leur vie.

Améliorer la performance
dans le respect de l'éthique et des valeurs
sportives.

Suivre notre actualité
et celle de nos athlètes !



LABORATOIRE
THERASCIENCE
FOR A BETTER LIFE





ÉQUILIBRE MÉTABOLIQUE

Physionutrition® et prévention des effets secondaires des agonistes du GLP-1 : Bénéfices de la supplémentation par les composés bio-actifs naturels

Par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

PHYSIOMANCE® GLP-1 PROTECT (FR/LUX) / PHYSIOMANCE® GLP-1 SAFE (BE) :

Physionutrition® et prévention des effets secondaires des agonistes du GLP-1 : Bénéfices de la supplémentation par les composés bio-actifs naturels

Mots clefs : Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1, Agoniste, Exenatide, Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide, Tirzépate, Retatrutide, Troubles digestifs, Anxiété, Troubles dépressifs, Stress, Hericium erinaceus, Safran, Griffonia simplicifolia, Ashwagandha, Gingembre.



Rédigé par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

- Pharmacien, Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences
- Professeur Émérite des Universités
- Discipline Biochimie Générale, Métabolique et Nutritionnelle, Université Grenoble Alpes
- Présidente du comité scientifique de l'Institut Européen de Physionutrition et Phytothérapie (I.E.P.P)
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Physionutrition clinique et biologique
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Santé, Diététique et Physionutrition

I. Le contexte : des molécules miracles, de plus en plus performantes mais, ... des effets secondaires

Les antidiabétiques agonistes des récepteurs au GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), ont obtenu les premiers une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication «patients obèses non diabétiques». Puis, de nouvelles molécules comme le **tirzépate**, commercialisé depuis novembre 2024 en France, double agoniste du GLP-1 et du GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose), ou le **retatrutide**, triple agoniste du GLP-1/Glucagon/GIP, ont à leur tour reçu l'AMM.

L'extension de l'indication hors diabète de ces molécules au traitement de l'obésité et les résultats spectaculaires obtenus entraînent un très fort intérêt du public et des prescripteurs. Parallèlement, le réseau des Centres de Pharmacovigilance (CRPV) rapporte des effets secondaires, de ces prescriptions, chez des patients non diabétiques, en excès de poids.

Or, ces effets indésirables représentent la principale cause d'arrêt du traitement. Ils doivent, de ce fait, être prévenus ou pris en charge précocement. C'est dans ce contexte que nous avons formulé **PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX)/GLP-1 Safe (BE)**.

II. Le mécanisme d'action du GLP-1 et de ses agonistes : une incroyable Success Story

2.1. Rappel : Modes d'action du GLP-1 (Figure 1)

Le GLP-1 est une hormone intestinale de la classe des incrétilines qui fait partie des hormones de satiété. A l'état physiologique, ces incrétilines sont très rapidement métabolisées (demi-vie de quelques minutes) par une enzyme ubiquitaire, la DPP4 (dipeptidyl peptidase 4).

Découverte dans les années 1980, le GLP-1 augmente

la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, inhibe la sécrétion de glucagon et ralentit la vidange gastrique.

Elle agit aussi, au niveau central, sur des récepteurs hypothalamiques et régule la sensation de satiété, ce qui entraîne un effet anorexigène central, ainsi qu'une réduction de la prise alimentaire.

Chez les patients obèses non diabétiques, plusieurs α -GLP-1s ont reçu une AMM dans l'indication «perte de poids en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique».

Plusieurs molécules sont autorisées :

- Agonistes du GLP-1,
- Bi-agonistes GLP-1/GIP,
- Tri-agonistes GLP-1/GIP/glucagon.

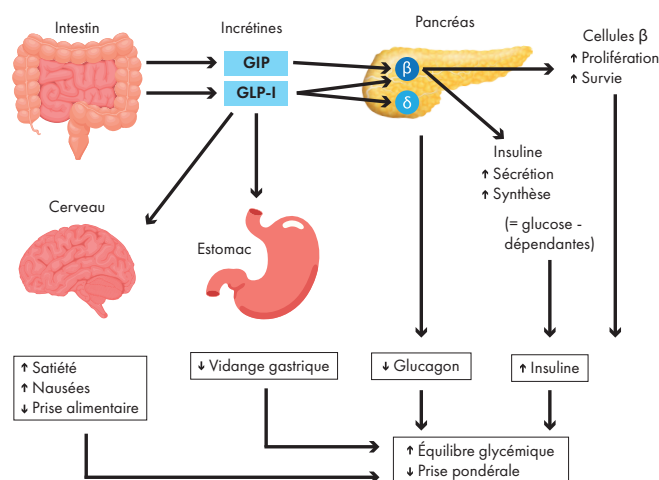


Figure 1 : Modes d'action du GLP-1, Selon Forte Marques AR et al. Rev Med Suisse 2015.

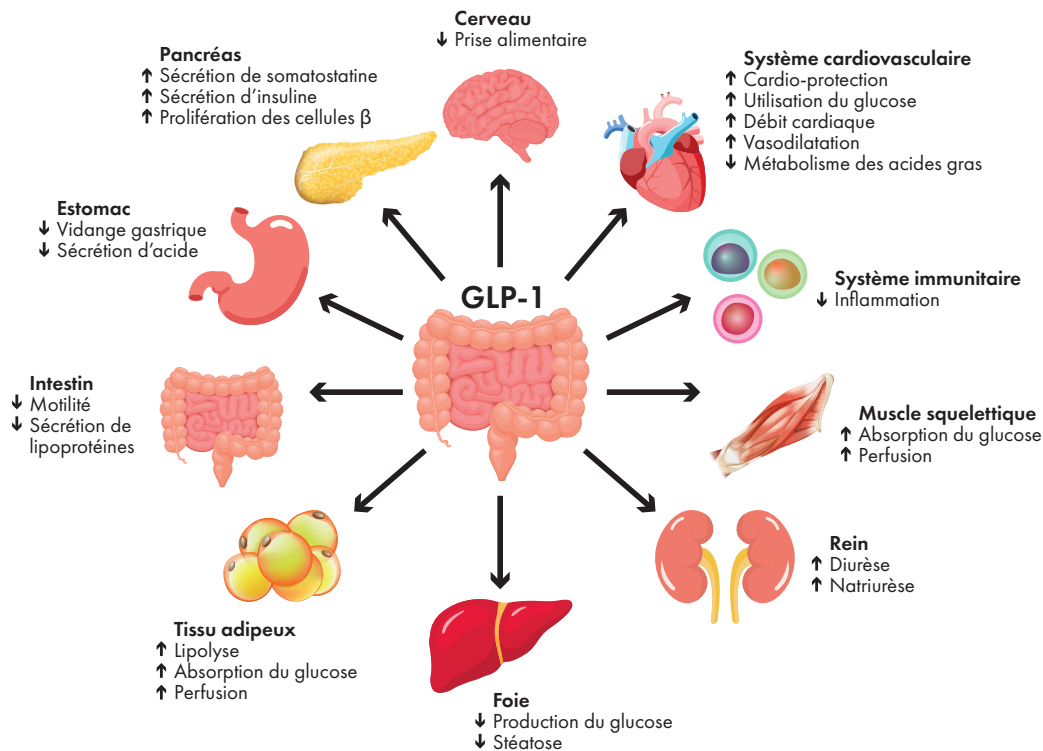


Figure 2 : Modes d'action des agonistes du GLP-1.

2.2. Les agonistes du récepteur au GLP-1 (Figure 2)

Historiquement, les premières molécules mises sur le marché sont les agonistes du GLP-1 : exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide. Ce sont des peptides synthétiques dont la séquence polypeptidique est proche de celle du GLP-1. Ils agissent en se fixant sur les récepteurs au GLP-1, avec la particularité de présenter une stabilité accrue comparativement au GLP-1 endogène.

Le semaglutide, pour prise orale (notamment Rybelsus® et Ozempic®), a obtenu récemment une AMM par l'Agence Européenne des Médicaments, un événement majeur puisqu'il s'agit du premier médicament peptidique à effet général administré par voie orale.

Cette percée dans le domaine de l'utilisation de peptides à usage thérapeutique annonce probablement d'autres dans un avenir proche.

La molécule active est identique à celle qui est déjà commercialisée pour une administration hebdomadaire par voie sous-cutanée. La formulation du semaglutide pour prise orale associe le peptide N-[8 (2-hydroxybenzoyl) Amino] Caprylate de Sodium (SNAC). Ce nouvel excipient favorise l'absorption de peptides en augmentant le pH gastrique, limitant ainsi leur dégradation, en particulier par la pepsine.

Les bi-agonistes du GLP-1 et du GIP (Figure 3)

Ce sont des peptides synthétiques hybrides produits à la fois à partir de la séquence du GIP et de celle du GLP-1. Ces peptides bispécifiques, activent les récepteurs des deux hormones.

Le tirzépate est commercialisé depuis novembre 2024 en France. C'est un agoniste du GLP-1 et du GIP.

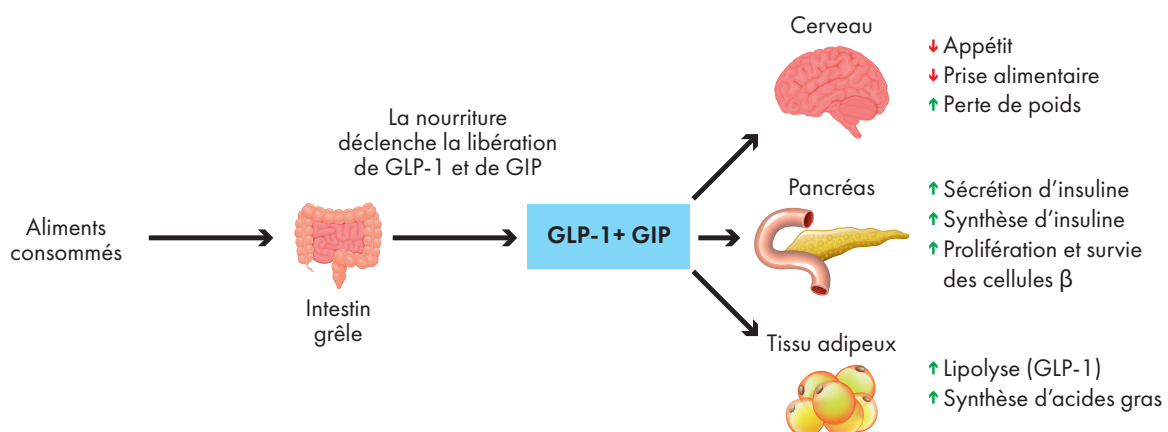


Figure 3 : Modes d'action du Tirzépate.

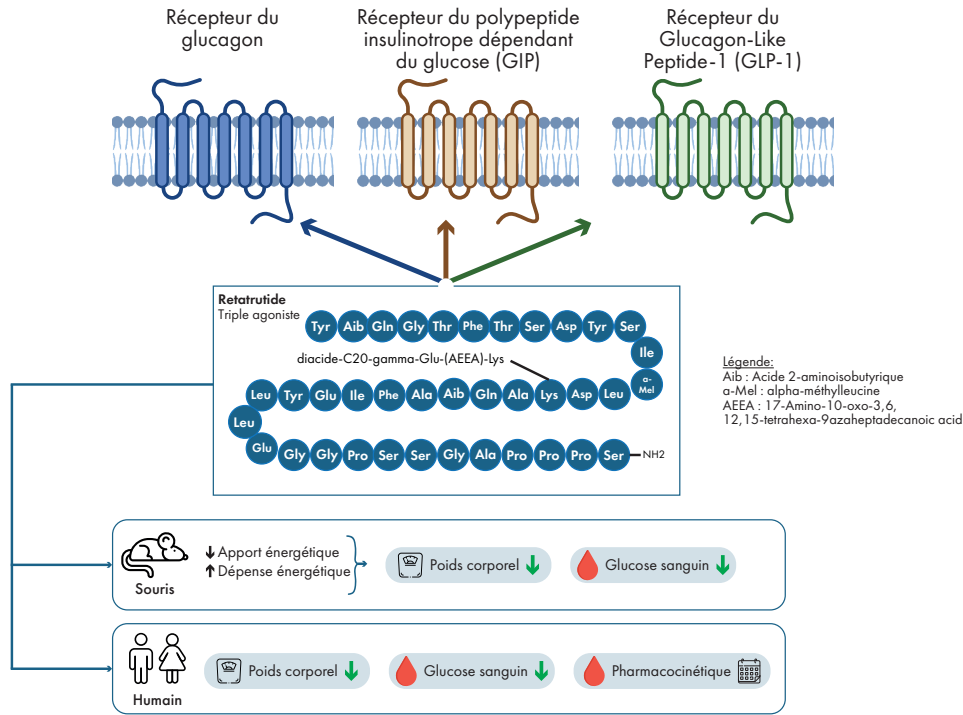


Figure 4 : Modes d’action du Retatrutide.

Les triple agonistes GLP-1, GIP, Glucagon : Le Retatrutide (Figure 4)

Le retatrutide est un peptide triple agoniste ayant la capacité d’activer les récepteurs de trois hormones impliquées dans le contrôle glycémique et la régulation du métabolisme énergétique : le glucagon, le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) et le peptide-1 de type glucagon (GLP-1).

La figure 5 compare les modes d’action de ces trois classes de molécules (Sémaglutide, Tirzépate et Retatrutide) tandis que le tableau 1 récapitule leurs différents mécanismes d’action.

En résumé :

Tableau 1 : Mécanismes d’action aux récepteurs.

Médicament	Récepteur au GLP-1	Récepteur au GIP	Récepteur au glucagon
Sémaglutide	+		
AMG133	+	-	
Tirzépate	+	+	
Retatrutide	+	+	+

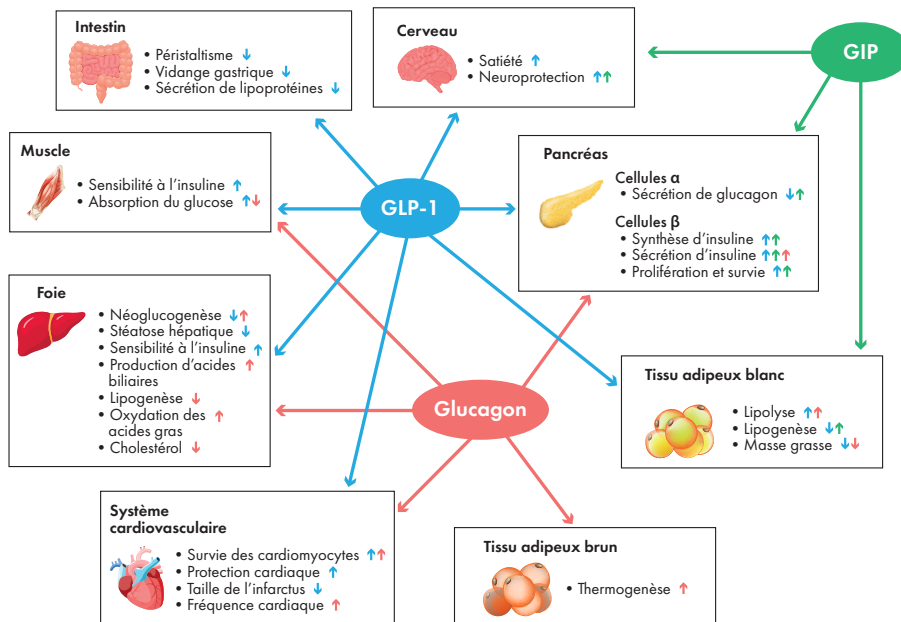
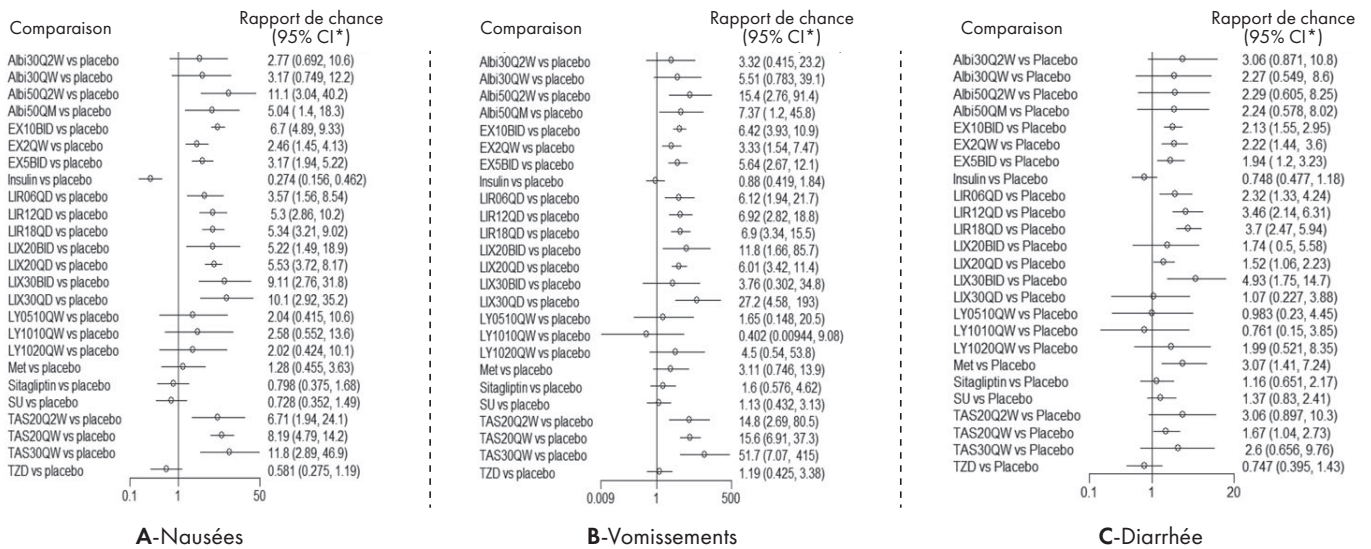


Figure 5 : Comparaison des «Big Three» : Sémaglutide, Tirzépate et Retatrutide.



* CI : Confidence Interval

Figure 6 : Effets délétères des a-GLP-1s⁵.

III. Les effets secondaires des a-GLP-1s¹⁻⁹

Is représentent la principale cause d'arrêt du traitement¹⁻³ et doivent, de ce fait, être prévenus ou pris en charge précocement.

3.1. Troubles digestifs

Les effets secondaires les plus fréquents sont gastro-intestinaux, avec nausées, vomissements et troubles du transit :

- 40 % des patients traités signalent des nausées,
- 25 % des vomissements,
- 23 % des troubles du transit.

Ces effets, généralement dose-dépendants, semblent d'ailleurs être plus fréquents dans l'indication «obésité», pour laquelle les doses recommandées sont plus élevées (de +20 % à +66 %) que dans le diabète de type 2⁴.

La méta-analyse de 2015 présentée dans la figure 6 récapitule les effets délétères des a-GLP-1s sur le tractus gastro-intestinal versus placebo⁵.

3.2. Dépressions, troubles du sommeil, anxiété et souffrance psychique

Plusieurs articles récents alertent sur le risque d'altérations psychiques chez des patients traités par les agonistes des GLP-1. L'incidence en est plus fréquente chez les personnes obèses que chez les patients diabétiques, l'obésité exposant elle-même à une souffrance psychique^{6,7}.

L'action centrale du GLP-1 sur ses récepteurs hypothalamiques, à l'origine de la sensation de satiété, expliquerait les modifications du comportement (stress, émotivité, anxiété, état dépressif). En effet, le GPL-1 a non seulement un effet satiétogène, mais il active également l'axe HPA (hypothalamus, hypophyse et glande surrénale) dans le cerveau, avec augmentation d'ACTH (hormone adrénocorticotrope) et de cortisol⁸. Depuis 2014, les résumés des caractéristiques (RCP) des spécialités contenant du liraglutide ou du sémaglutide, destinées aux patients obèses, mentionnent d'ailleurs ce risque⁹.

IV. La prévention des effets secondaires des a-GLP-1s par les composés bio-actifs

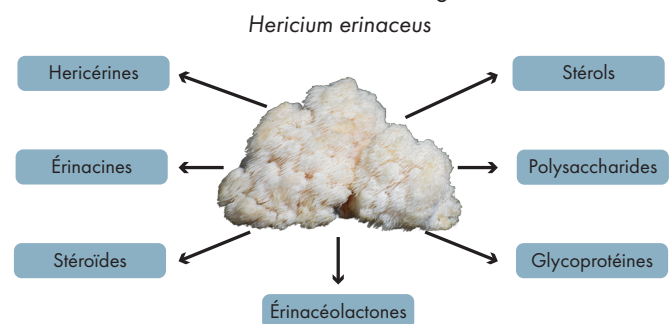
La formule que nous avons développée est destinée à la prévention des effets secondaires les plus fréquents des a-GLP-1s, à savoir les troubles intestinaux et les altérations psychiques telles que l'anxiété, la dépression, ou le mal-être.

Remarque : À notre connaissance, ce type de complément, s'appuyant sur des essais cliniques validés, représente une nouvelle démarche de prévention nutritionnelle.

Sur la base de publications scientifiques récentes, nous avons sélectionné des extraits d'*Hericum erinaceus*, de safran, de *Griffonia simplicifolia* (PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX))/d'*Ashwagandha* (PHYSIOMANCE® GLP-1 Safe (BE)) et de gingembre.

4.1. L'extrait d'*Hericum erinaceus* (ou «crinière de lion»)¹⁰⁻²⁶

L'*Hericum erinaceus*, ou crinière de lion, est un champignon dont les extraits, ou la poudre, sont utilisés depuis des siècles dans la médecine chinoise. L'*Hericum* contient des centaines de composants bio-actifs (Figure 7), parmi lesquels les β -glucanes, qui ont un effet prébiotique et, récemment très étudiées, les érinacines et les héricérines, qui modulent l'axe intestin-cerveau et activent la neurogénèse¹⁰.

Figure 7 : Principaux constituants bio-actifs de *Hericum erinaceus*¹⁰.

• Extrait d'*Hericium erinaceus* et tractus gastro-intestinal

Les extraits d'*Hericium erinaceus* exercent, via leurs β -glucanes, un effet gastroprotecteur¹¹⁻¹³.

Une revue¹⁴ récente et très documentée détaille les bénéfices de la supplémentation en *Hericium erinaceus* sur la composition du microbiote intestinal, en particulier, la surexpression intestinale des acides gras à chaîne courte (SCFA) via la production de bactéries bénéfiques.

• Extrait d'*Hericium erinaceus* et cerveau

Les extraits d'*Hericium erinaceus* sont également précieux pour atténuer, chez les patients traités par les analogues du GLP-1, les effets secondaires sur le cerveau (dépression, troubles du sommeil, souffrance psychique).

Une abondante littérature, chez l'Homme comme chez l'animal, décrit les effets bénéfiques de la supplémentation sur le fonctionnement du cerveau et le risque dépressif¹⁵⁻²⁶.

A titre d'exemple, trois études cliniques récentes rapportent les bénéfices de la supplémentation chez des patients stressés et/ou dépressifs :

- Chez des femmes ménopausées souffrant de symptômes dépressifs, d'anxiété et de troubles du sommeil²⁷,
- Chez de jeunes adultes stressés²⁸,
- Chez des sujets en surpoids avec trouble du sommeil²⁰.

Dans ces trois études, les paramètres de mesure de l'anxiété, du stress (Figure 8) et des fonctions cognitives sont améliorés dans le groupe supplémentation versus placebo. L'effet neuroprotecteur est dû aux héricérines et aux érinacines, qui peuvent franchir la barrière hémato-méningée et promouvoir la synthèse et la sécrétion du NGF (Nerve Growth Factor).

Ces composés contribuent ainsi au renouvellement des neurones grâce à leur activité de précurseurs dans la production de myéline.

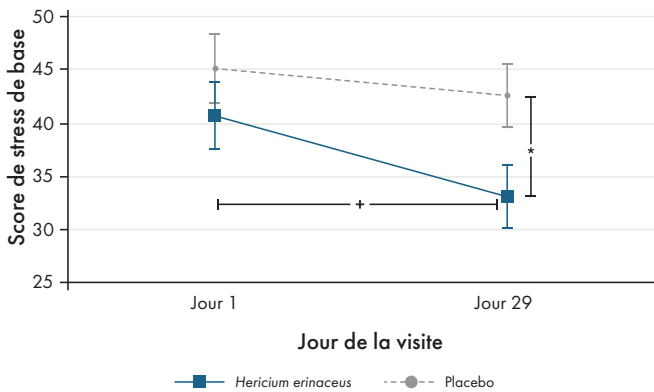


Figure 8 : Effets de la supplémentation par *Hericium erinaceus* sur le stress²³.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect/GLP-1 Safe apportent 225,0 mg d'*Hericium erinaceus*, pour 2 gélules.

4.2. L'extrait de safran Safr' Inside™ 27-37

Le safran comporte principalement deux composés d'intérêt dans la prise en charge du bien-être émotionnel (Figure 9) :

- Le **crocine** : caroténoïde aux propriétés antioxydantes,
- Le **safranal** : aldéhyde monoterpénique qui se forme lors du séchage de la plante.

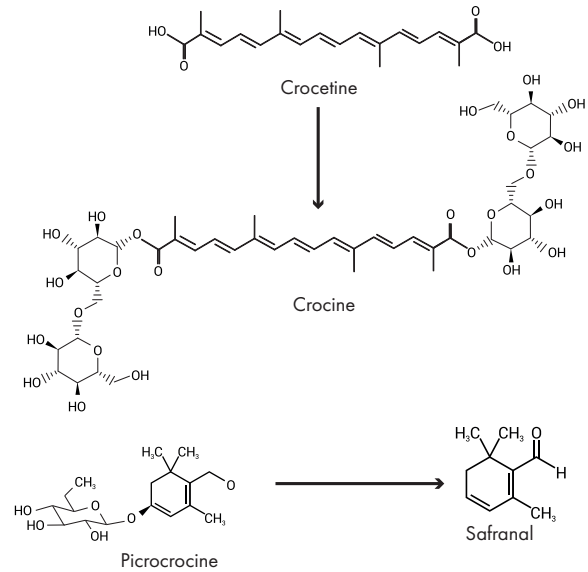


Figure 9 : Formules des composés bio-actifs du safran.

• Les études cliniques de supplémentation par le safran

Études cliniques sur le sommeil²⁷⁻³¹

Plusieurs études cliniques rapportent les effets positifs des extraits de safran sur des populations en état de stress chronique, d'anxiété, de troubles du sommeil, ou encore, à risque de dépression. Toutes les publications s'accordent pour rapporter qu'une supplémentation de 30 mg/jour améliore la qualité et la durée du sommeil.

Les études cliniques sur la dépression et l'humeur³²⁻³⁷

Nombreuses également sont les études cliniques qui rapportent les bénéfices d'une supplémentation sur l'humeur et le risque dépressif.

Par exemple, après 8 semaines de supplémentation par 30 mg/jour d'extrait de safran, l'anxiété, le stress et l'état dépressif sont améliorés chez des sujets à risque dépressif.

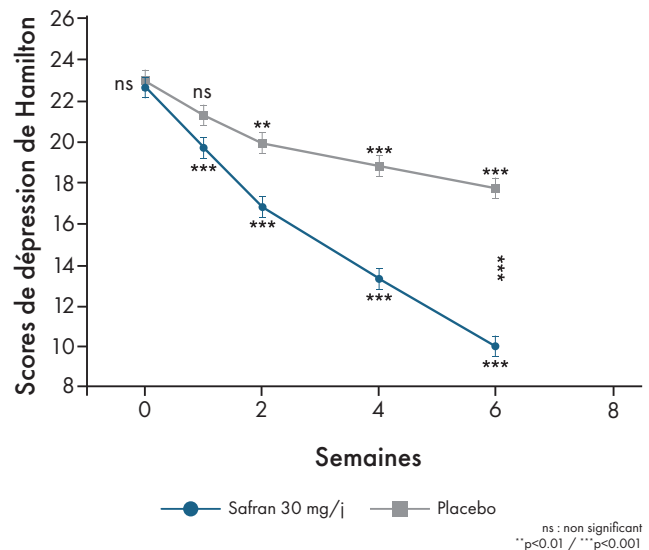


Figure 10 : Effets de la supplémentation par 30 mg/jour d'extrait de safran sur la dépression³⁷.

De plus, l'étude souligne la supériorité des extraits de safran sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Figure 11).

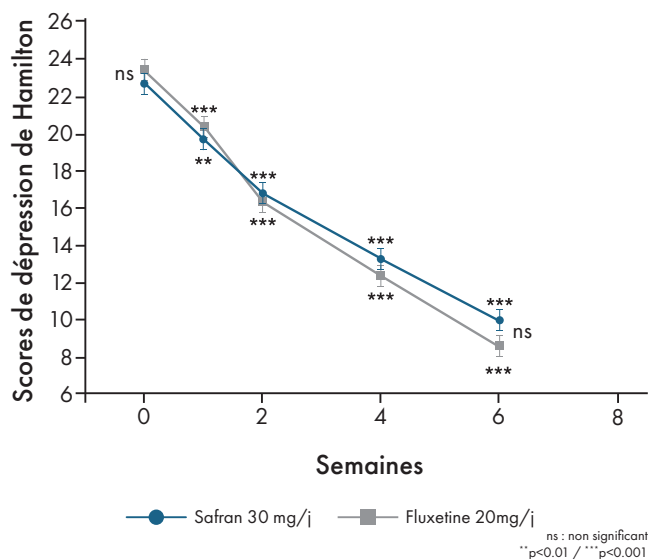


Figure 11 : Effets de la supplémentation par 30 mg/jour d'extrait de safran soulignant sa supériorité³⁷.

• Par quels mécanismes agissent les extraits de safran ?

La capacité à réguler certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, explique l'efficacité du safran comme traitement potentiel de la dépression.

Le safran inhibe le transporteur de la sérotonine (SERT) et la recapture de la sérotonine dans les synapses, ce qui maintient des taux élevés de sérotonine, augmente l'effet positif sur l'humeur, et combat les symptômes de la dépression.

Parallèlement, le safran active le relargage de dopamine, ce qui contribue à l'effet anti-dépressif et augmente les taux de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), important pour la neurogénèse et la plasticité neuronale.

De plus, on peut rappeler que le safran possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires qui combattent le stress oxydant et l'inflammation, facteurs majeurs des états dépressifs.

• La forme brevetée Safr'Inside™

Présente dans **PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect/ GLP-1 Safe**, la forme brevetée Safr'Inside™ est le seul extrait de safran encapsulé qui garantit la plus riche concentration en safranal et en crocine. Son procédé d'extraction est breveté et garantit un extrait final standardisé en **safranal** (≥ 2 %) et en **crocine** (≥ 3 %).

En résumé, l'extrait de safran, à raison d'une dose de 30 mg par jour, contribue efficacement à :

- La réduction de l'anxiété,
- La baisse du niveau de stress,
- Une meilleure gestion du stress,
- Une meilleure qualité et durée du sommeil.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect/ GLP-1 Safe apportent 30 mg d'extrait de safran Safr'Inside™ titré en safranal et crocines, pour 2 gélules.

4.3. L'extrait de *Griffonia simplicifolia*³⁸⁻⁴¹

Les essais de supplémentation par les extraits de *Griffonia simplicifolia* abondent dans la littérature scientifique.

Deux revues^{38,39} générales très documentées font le point sur les bénéfices sur l'anxiété et la dépression ainsi que sur les mécanismes impliqués.

C'est via l'augmentation de la production de sérotonine que le *Griffonia simplicifolia* agit sur la régulation de l'humeur, car les graines de *Griffonia* sont riches en 5-HTP (5-hydroxytryptophane), précurseur de la sérotonine. Le 5-HTP est directement métabolisé en sérotonine dans le cerveau. La sérotonine est impliquée dans la régulation de l'humeur, la gestion des réponses au stress et le maintien de l'équilibre émotionnel. Au delà de ces fonctions clés, la sérotonine influence divers processus corporels comme l'appétit, la digestion et le sommeil. Elle joue également un rôle important dans le bon fonctionnement du système nerveux central, ce qui souligne son importance pour la gestion globale du bien-être.

On estime à 70 % les taux de 5-HTP absorbés puis convertis dans le cerveau en sérotonine⁴⁰, car il est important de préciser que le 5-HTP, présent dans les extraits de *Griffonia* (384,6 mg d'extraits titrés à 200 mg de 5-HTP), franchit la barrière hémato-méningée.

Remarque : Dans **PHYSIOMANCE® GLP-1 Safe** (Belgique), des extraits d'*Ashwagandha Somnifera* (brevet KSM-66®) remplacent les extraits de *Griffonia*.

Les bénéfices d'une supplémentation par les extraits d'ashwaganda dans le traitement du stress, du sommeil et de l'anxiété, sont bien connus⁴¹, et peuvent être comparés à ceux du *Griffonia*. L'efficacité de l'ashwagandha comme plante adaptogène est principalement déterminée par sa teneur en principes actifs, et notamment en withanolides.

Afin de respecter la **législation en vigueur en Belgique**, nous avons remplacé, dans la formule destinée à ce même pays, le *Griffonia simplicifolia*, non autorisé en Belgique, par l'extrait d'*Ashwagandha somnifera*, à teneur élevée en withanolides.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX) apporte 300 mg d'extrait de *Griffonia simplicifolia* titré en 5-HTP, pour 2 gélules.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Safe (BE) apporte 300 mg d'extrait d'*Ashwagandha KSM-66®* titré en withanolides, pour 2 gélules.

4.4. L'extrait de gingembre **Ginfort®** (**PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX)**)⁴²⁻⁴⁸

L'efficacité des extraits de gingembre a surtout été testée dans la prévention des nausées et des vomissements. L'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît comme «cliniquement justifié» l'usage du gingembre dans «la prévention des nausées et des vomissements» et comme «traditionnel» son usage dans le traitement «des troubles digestifs»⁴²⁻⁴⁵.

Les gingérols et les shogaols, principes actifs du gingembre, présentent des propriétés anti-nauséuses en agissant directement sur la muqueuse de l'estomac. Ces composés pourraient également être à l'origine des effets stimulants du gingembre sur la sécrétion de la salive, des sucs gastriques et de la bile.

Les études cliniques de supplémentation versus placebo, dont 2 méta-analyses^{46,47}, démontrent l'efficacité du gingembre dans la prévention et le traitement des nausées.

La forme Ginfort®

Cette forme galénique, nouvelle et brevetée, est uniquement présente dans **PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX)**. Elle assure une haute concentration de gingéroïdes stabilisés, évaluée à 12 fois la concentration présente dans le rhizome, sans addition de maltodextrine, de polysorbate, ou de PVP.

Sur le plan clinique, les bénéfices de 200 mg de **Ginfort®**, administrés 2 fois par jour à des sujets présentant des symptômes de dyspepsie, ont été validés par une étude clinique récente⁴⁸.

Dans cette étude, après 2 semaines de supplémentation, les signes cliniques de dyspepsie et d'inconfort gastrique ont diminué chez 41% des patients du «groupe Ginfort®» et, en fin d'essai, chez 71% des patients versus 21% dans le groupe placebo.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect (FR/LUX) apporte 260 mg d'extrait de gingembre Ginfort® titré en gingéroïdes, pour 2 gélules.

PHYSIOMANCE® GLP-1 Safe (BE) apportent 250 mg d'extrait de gingembre titré en gingérols, pour 2 gélules.

V. Conclusions

Voici les éléments clés à retenir :

- 1- L'extension de l'indication hors diabète des agonistes de GLP-1 (α-GLP-1s) au traitement de l'obésité a déclenché un très fort intérêt pour cette classe médicamenteuse.
- 2- Des effets secondaires de ces molécules, tels que les troubles intestinaux et/ou altérations psychiques (anxiété, dépression, mal-être) pénalisent les patients et les conduisent à abandonner leur traitement.
- 3- Pour prévenir efficacement les effets secondaires des agonistes du GLP-1 et permettre l'observance optimale du traitement, **PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect/ GLP-1 Safe** propose une association nouvelle et synergique de composés bio-actifs naturels dont l'efficacité a été validée.

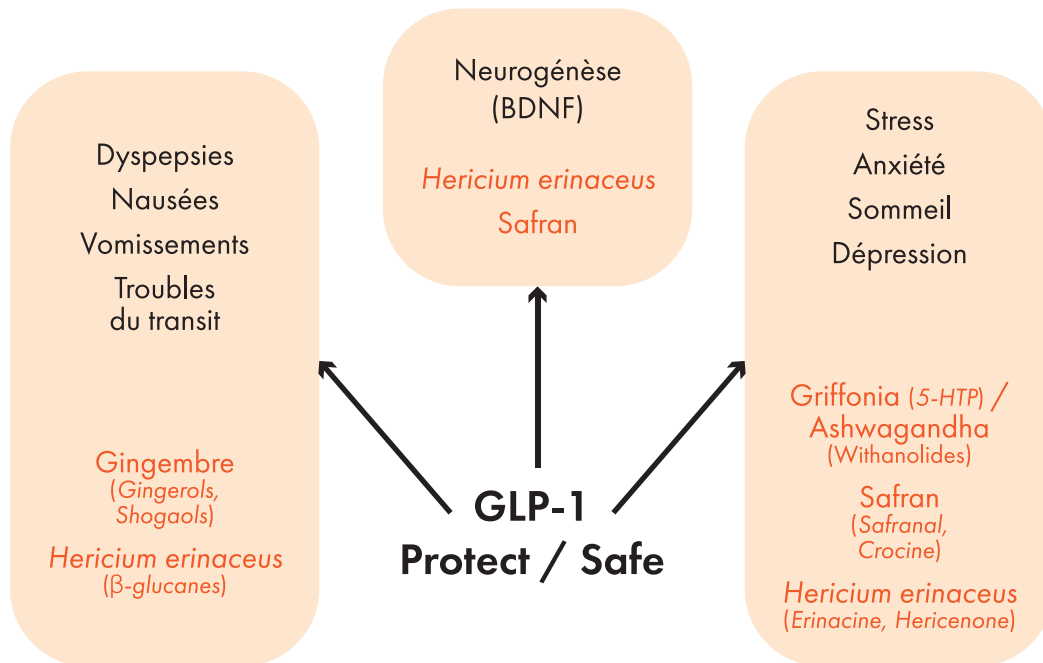


Figure 12 : Schéma récapitulatif des modes d'action de PHYSIOMANCE® GLP-1 Protect / GLP-1 Safe.

Bibliographie

1. B Chen et al. GLP1 programs the neurovascu-lar landscape. *Cell Metabolism*. October 1, 2024.
2. Wharton S et al. Managing the gastrointesti-nal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med*. 2022.
3. Sikirica MV et al. Reasons for discontinuation of GLP1 receptor agonists: data from a real-world cross-sectional survey of physicians and their patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:403–412.
4. Sun F et coll. Gastrointestinal adverse events od Glucagon-Like Peptide 1 Receptor agonists: A systematic review and network meta analysis. *Diab Techn Therapeutics*. Vol17, 1, 2015.
5. Bettge K et al. Occurrence of nausea, vom-iting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of pub-lished clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar; 19(3):336-347.
6. Arillotta D et al. GLP-1 Receptor Agonists and Related Mental Health Issues; Insights from a Range of Social Media Platforms Using a Mixed-Methods Approach. *Brain Sci*. 2023 Oct 24;13(11):1503.
7. Chen W et al. Psychiatric adverse events asso-ciated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Ad-verse Event Reporting System database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 6; 15:1330936.
8. MK Holt et S Trapp. The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. *Cogent Biol*. 2016 Sep 14;2(1):1229086.
9. Agonistes du GLP-1 : dépressions, idées ou gestes suicidaires ? *Rev Prescrire* 2024 ; 44 (483):28-30.
10. Hu JH et al. Absolute Bioavailability, Tissue Distribution, and Excretion of Erinacine S in *Hericium erinaceus* Mycelia. *Molecules*. 2019 Apr 24;24(8):1624.
11. Yang Y et al. The Prebiotic Activity of Simu-lated Gastric and Intestinal Digesta of Polysac-charides from the *Hericium erinaceus*. *Mole-cules*. 2018 Nov 30;23(12):3158.
12. Tian B et al. Digestive Characteristics of *Hericium Erinaceus* Polysaccharides and Their Positive Effects on Fecal Microbiota of Male and Female Volunteers During in vitro Fermentation. *Front Nutr*. 2022 Mar 31;9:858585.
13. Romano L et al. The potential therapeutic role of *Hericium Erinaceus* extract in pathologic conditions involving the urogenital-gut axis: in-sights into the involved mechanisms and media-tors. *J Physiol Pharmacol*. 2024 Feb;75(1).
14. Gravina AG et al. *Hericium erinaceus*, a me-dicinal fungus with a centuries-old history: Evi-dence in gastrointestinal diseases. *World J Gas-troenterol*. 2023 May 28;29(20):3048-3065
15. Li IC et al . Neurohealth Properties of *Hericium erinaceus* Mycelia Enriched with Eri-nacines. *Behav Neurol*. 2018 May 21;2018:5802634.
16. Szućko-Kociuba I et al. Neurotrophic and Neuroprotective Effects of *Hericium erinaceus*. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 3;24(21):15960.
17. Lin JY et al. Discovery of a New Compound, *Erinacerin W*, from the Mycelia of *Hericium erinaceus*, with Immunomodulatory and Neuroprotective Effects. *Molecules*. 2024 Feb 9;29(4):812.
18. Saitsu Y et al. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Hericium erinaceus*. *Biomed Res*. 2019;40:125–131.
19. Kazutoyo Ihanaga et al. Marked improve-ment of neurocognitive impairment after treat-ment with compounds from *Hericium erina-ceum*: A case study of recurrent depressive dis-order. *Personalized Medicine Universe*. 2014, Vol.3, p.46.
20. Luisella Vigna, et al. *Hericium erinaceus* Im-proves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circu-lating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Bi-omarkers? Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2019, Vol.2019, p.1.
21. Hisayoshi Okamura et al. The effects of *Hericium erinaceus* (Amyloban® 3399) on sleep quality and subjective well-being among female undergraduate students: A pilot study. *Personal-ized Medicine Universe*. 2015, Vol.4, p.76.
22. Sun Ryu et al. *Hericium erinaceus* Extract Re-duces Anxiety and Depressive Behaviors by Pro-moting Hippocampal Neurogenesis in the Adult Mouse Brain. *Journal of Medicinal Food*. 2018, Vol.21, No.2, p.174.
23. Pit Shan Chong et al. Therapeutic Potential of *Hericium erinaceus* for Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, Vol.21, No.1, p.163.
24. Sze Yuen Lew, Seong Lin Teoh, Siew Huah Lim, et al. Discovering the Potentials of Medici-nal Mushrooms in Combating Depression – A Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020, Vol.20, No.15, p.1518.
25. Guangbo Xie et al. Secondary Metabolites from *Hericium erinaceus* and Their Anti-Inflammatory Activities. *Molecules*. 2022, Vol.27, No.7, p.2157.
26. Agata Fijałkowska et al. Edible Mushrooms as a Potential Component of Dietary Inter-ventions for Major Depressive Disorder. *Foods*. 2022, Vol.11, No.10, p.1489.
27. Jackson PA et al. Effects of Saffron Extract Supplementation on Mood, Well-Being, and Response to a Psychosocial Stressor in Healthy Adults: A Randomized, Dou-ble-Blind, Parallel Group, Clinical Trial. *Front Nutr*. 2021 Feb 1;7:606124.
28. Ghaderi A et al. The effects of saffron (*Cro-cus sativus* L.) on mental health parameters and C-reactive protein: A meta-analysis of random-ized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2020 Jan;48:102250.
29. Hausenblas HA et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 2013 Nov; 11(6):377-83).
30. Akhondzadeh S et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med* 4, 12 (2004).
31. Marx W et al..Effect of saffron supplementation on symptoms of de-pression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019 Aug 1;77(8):557-571).
32. Akhondzadeh S, et al. A placebo controlled randomized clinical trial of *Crocus sativus* L (saffron) on depression and food craving among overweight women with mild to moderate de-pression. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Feb;45(1):134-143.
33. Chauhan S, et al. Exploring the Potential of Saffron as a Therapeutic Agent in Depression Treatment: A Comparative Review. *J Biol Med*. 2024 Sep 30;97(3):365-381. doi: 10.59249/XURF4540.
34. Cerdá-Bernad D, et al. Saffron against Neu-ro-Cognitive Disorders: An Overview of Its Main Bioactive Compounds, Their Metabolic Fate and Potential Mechanisms of Neurological Protec-tion. *Nutrients*. 17;14(24):5368.10.3390/nu14245368.)
35. Wauquier F et al. Circulating Human Serum Metabolites Derived from the Intake of a Saffron Extract (Saf'r Inside(TM)) Protect Neu-rons from Oxidative Stress: Consideration for Depressive Disorders. *Nutrients*. 2022 Apr 5;14(7):1511.
36. Siddiqui SA, et al. Anti-Depressant Properties of Crocin Molecules in Saffron. *Molecules*. 2022 Mar 23;27(7):2076.
37. Camille Pouchieu et al. Acute Effect of a Saffron Extract (Saf'r Inside™) and Its Main Vol-atile Compound on the Stress Response in Healthy Young Men: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Nu-trients* 2023 Jun 27; 15(13):2921.
38. Kumar PS et al. A review on *Griffonia sim-plicifolia* an ideal herbal antidepressant. *Int J Pharm and Life Sciences (IJPLS39)*2010;1(3):174-181.
39. De Melo R et al. The different roles of Griffonia simplicifolia in the treatment of depression: a narrative study. *Int J Compl Altern Medicine*, May 22, 2021.
40. Carneiro Bet al. L tryptophan administration and increase in cerebral serotonin levels : sys-tematic review. *Eur J Pharmacol*.2018;836:129-135).
41. Arumugam V et al. Effect of Ashwagandha (*Withania Somnifera*) on stress and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Explore (NY)*. 2024 Sep 21;20(6):103062.
42. Syed ZA et al. Role of Ginger in management of nausea among patients receiving chemothe-apy. *J Med Sci*. 2024 Oct;40(9):2036-2040.
43. Li Z et al. Ginger for treating nausea and vomiting: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Int J Food Sci Nutr*. 2024 Mar;75(2):122-13.
44. Lete I et al. The Effectiveness of Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting during Pregnancy and Chemotherapy. *Integr Med In-sights*. 2016 Mar 31;11:11-7.
45. Nikkhhah Bodagh M et al. Ginger in gastroin-testinal disorders: A systematic review of clinical trials. *A. Food Sci Nutr*. 2018 Nov 5;7(11):96-108.
46. Toth B et al. Ginger (*Zingiber officinale*): an alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Phytomedicine* 50:8-18, 2018.
47. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vom-iting compared with vitamin B6 and placebo dur-ing pregnancy: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 35(1):187-196, 2022.
48. Sanjib Kumar Panda et al. A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups to evaluate the efficacy and safety of Ginfort in subjects with functional dyspepsia. *J Dietary supplements*, vol 19 , issue2, 2022.

PHYSIOMANCE® GLP-1 PROTECT (FR/LUX)

Formule développée par
le Pr Anne-Marie Roussel*



ACCOMPAGNEMENT DES TRAITEMENTS PAR LES ANALOGUES DES GLP-1 :

- Aide à maintenir le confort digestif
- Contribue à un équilibre émotionnel optimal et une humeur positive
- Contribue à une meilleure qualité et durée du sommeil

ASSOCIATION SYNERGIQUE ET EXCLUSIVE

Extrait de gingembre Ginfort® + Extrait de Griffonia + Extrait de safran Safr'Inside™
+ Extrait de champignon d'*Hericium erinaceus*

GINFORT® : EXTRAIT DE GINGEMBRE BREVÉTÉ

Extrait de gingembre breveté avec la plus haute concentration en gingéroides (26 %) présente sur le marché, sans solvant et à l'efficacité cliniquement prouvée sur les symptômes de la dyspepsie.

SAFR'INSIDE™ : PROCÉDÉ BREVÉTÉ INNOVANT

- Extrait titré en safranal et en crocines
- Procédé breveté innovant, garantissant la qualité et l'efficacité des extraits de safran.

UNE FORMULE À LA NATURALITÉ RENFORCÉE

- Gélules 100% végétales

ANALYSE NUTRITIONNELLE

France & Luxembourg	Pour 2 gélules
Ginfort®	400,0 mg
équivalent plante sèche	5,2 g
dont extrait de gingembre	260,0 mg
dont gingéroides	104,0 mg
Extrait de griffonia	384,6 mg
équivalent plante sèche	1 538,4 mg
dont 5-HTP	100,0 mg
Extrait de safran Safr'Inside™	30,0 mg
équivalent plante sèche	150,0 mg
dont safranal	0,6 mg
dont crocines	0,9 mg
Extrait d' <i>Hericium erinaceus</i>	225,0 mg
équivalent champignon sec	1,8 g
dont polysaccharides	67,5 mg

CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 2 gélules par jour avant les repas, pendant 1 mois minimum. À renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Réservé à l'adulte.
- Déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes.
- Déconseillés aux personnes sous traitement antidépresseur.



PHYSIOMANCE® GLP-1 SAFE (BE)

Formule développée par
le Pr Anne-Marie Roussel*



ACCOMPAGNEMENT DES TRAITEMENTS PAR LES ANALOGUES DES GLP-1 :

- Aide à maintenir le confort digestif
- Contribue à un équilibre émotionnel optimal et une humeur positive
- Contribue à une meilleure qualité et durée du sommeil

ASSOCIATION SYNERGIQUE ET EXCLUSIVE

Extrait d'Ashwagandha KSM-66® + Extrait de safran Safr'Inside™
+ Extrait de champignon d'*Hericum erinaceus* + Extrait de gingembre

ASHWAGANDHA KSM-66® : EXTRAIT D'ASHWAGANDHA BREVETÉ

- Plante adaptogène
- Extrait d'ashwagandha le plus étudié du marché, hautement biodisponible, à l'efficacité cliniquement prouvée.

SAFR'INSIDE™ : PROCÉDÉ BREVETÉ INNOVANT

- Extrait titré en safranal et en crocines
- Procédé breveté innovant, garantissant la qualité et l'efficacité des extraits de safran.

UNE FORMULE À LA NATURALITÉ RENFORCÉE

- Sans excipient
- Gélules 100% végétales

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Belgique	Pour 2 gélules
Extrait d'ashwagandha KSM-66®	300,0 mg
équivalent plante sèche	3,0 g
dont withanolides	15,0 mg
Extrait de safran Safr'Inside™	30,0 mg
équivalent plante sèche	150,0 mg
dont safranal	0,6 mg
dont crocines	0,9 mg
Extrait d' <i>Hericum erinaceus</i>	225,0 mg
équivalent champignon sec	1,8 g
dont polysaccharides	67,5 mg
Extrait de gingembre	250,0 mg
équivalent plante sèche	1,5 g
dont gingérols	12,5 mg

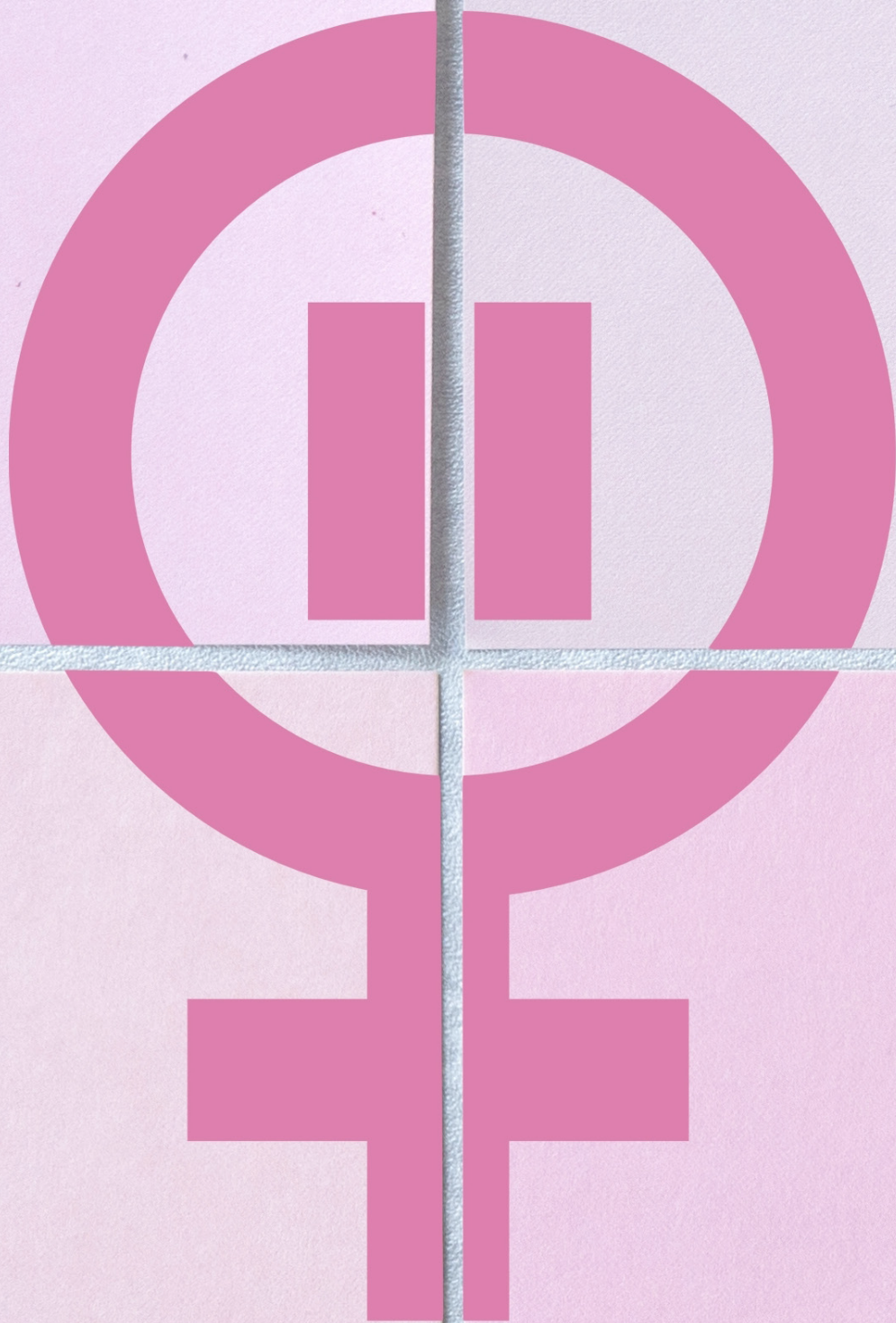
CONSEILS D'UTILISATION :

1 à 2 gélules par jour avant les repas, pendant 1 mois minimum. À renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ne pas utiliser en cas de grossesse.
- Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Surveillance médicale nécessaire en cas d'usage concomitant de traitement contre la dépression ou d'anticoagulants.





ÉQUILIBRE HORMONAL

**Physionutrition® et transition ménopausique
De la péri-ménopause à la ménopause : Bénéfices
de la supplémentation par les composés bio-actifs
naturels**

Par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

**L'importance de l'approche préventive
de l'ostéoporose par la Physionutrition®**

Par le Dr Pierre GARCIA

PHYSIOMANCE® MÉNOMODUL :

Physionutrition® et transition ménopausique

De la péri-ménopause à la ménopause : Bénéfices de la supplémentation par les composés bio-actifs naturels

Mots clefs : Ménopause, Péri-ménopause, Transition ménopausique, Hormones féminines, Œstrogènes, Progestérone, Cycles, Symptômes climatériques, Bouffées de chaleur, Syndrôme climatérique, Déficit hormonal, Troubles vasomoteurs, Sueurs nocturnes, Bien-être émotionnel, Sommeil, Resvératrol, Cardiovasculaire.



Rédigé par le Pr Anne-Marie ROUSSEL

- Pharmacien, Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences
- Professeur Émérite des Universités
- Discipline Biochimie Générale, Métabolique et Nutritionnelle, Université Grenoble Alpes
- Présidente du comité scientifique de l'Institut Européen de Physionutrition et Phytothérapie (I.E.P.P)
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Physionutrition clinique et biologique
- Membre de l'équipe pédagogique du D.U. de Santé, Diététique et Physionutrition

I. Introduction

Une femme passe environ un tiers de sa vie ménopausée, cette période de la vie est donc loin d'être anecdotique.

Quatorze millions de françaises sont actuellement ménopausées et, chaque année, 500 000 femmes sont concernées, en France, par l'installation de la ménopause, appelée transition ménopausique. L'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) rappelle qu'au cours de cette période, 87 % des femmes ont eu au moins un symptôme altérant leur qualité de vie et qu'environ 20 à 25 % ont souffert de plusieurs troubles¹.

En 2000, une femme ménopausée sur deux prenait un traitement hormonal, alors qu'elles sont aujourd'hui moins de 6%². Les femmes qui ne veulent, ou ne peuvent pas, prendre de THS n'en ont pas moins de symptômes. Dans ce contexte, il semble nécessaire de développer une prise en charge efficace, bien que non hormonale, et qui offre une sécurité d'emploi optimale.³⁻⁵

II. De la péri-ménopause à la ménopause : Une fin de cycle délicate...

La transition ménopausique s'installe progressivement, et plusieurs années peuvent s'écouler avant l'arrêt complet des menstruations. Elle est déclenchée par la baisse du stock d'ovocytes dans les ovaires. Les filles naissent avec une réserve d'ovocytes fixe, la réserve ovarienne. Cette réserve diminue au cours du temps : chaque mois, lors de l'ovulation, environ 400 ovules sont libérés pour être fécondés. La péri-ménopause débute lorsqu'il reste peu d'ovocytes dans ce stock. La production d'hormones féminines, œstrogènes et progestérone, naturellement sécrétées en vue de préparer la muqueuse utérine à accueillir l'ovule fécondé, chute. Les cycles se font plus irréguliers, ou raccourcissent, et les premiers symptômes, comme les bouffées de chaleur, peuvent alors se manifester^{6,7}.

Plusieurs étapes de la transition ménopausique ont été identifiées, de la pré- à la post-ménopause (Figure 1) :

- **La préménopause** est la période de transition naturelle vers la ménopause, lorsque la réserve ovarienne commence à diminuer et que la fertilité diminue. Elle débute vers l'âge de 40 ans et sa durée varie de quelques années à 10 ans, ou plus.
- **La péri-ménopause** est une étape plus courte qui précède directement la ménopause. Elle dure généralement 2 à 3 ans et se caractérise par des irrégularités du cycle. Elle peut se prolonger jusqu'à un an après l'arrêt des règles. L'âge le plus fréquent auquel la péri-ménopause survient se situe entre 45 et 50 ans.
- **La ménopause** correspond à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire. Elle survient généralement entre 45 et 55 ans. Elle se traduit par l'arrêt définitif des menstruations et par la perte de la fonction de reproduction. On parle de «ménopause installée», au bout d'un an en absence de règles.

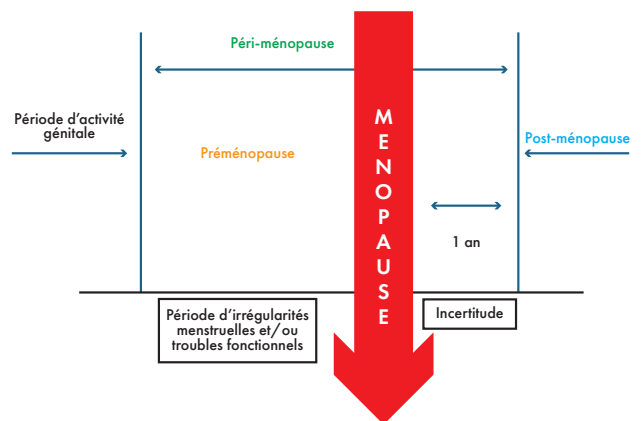


Figure 1 : Différentes étapes entourant la ménopause, Selon La ménopause précis de gynécologie-obstétrique, de Evelyne Drapier-Faure.

III. Le syndrome climatérique

Lorsque les taux d'œstrogènes et de progestérone deviennent insuffisants, ce déficit hormonal engendre l'apparition des symptômes climatériques de la péri-ménopause :

- **Les bouffées de chaleur (Bouffée Vasomotrice de la Ménopause : BVM) :** Les bouffées de chaleur correspondent à des troubles vasomoteurs provoqués par la diminution des œstrogènes. Elles se traduisent par une augmentation de la température de la peau avec rougeurs du haut du corps, et parfois, des crises de sueurs. Elles sont favorisées par le stress, les émotions et la chaleur. Elles peuvent se manifester uniquement la nuit et entraîner une insomnie. Ces manifestations peuvent débuter alors que la ménopause n'est pas encore complètement installée. Elles ne sont pas obligatoirement présentes chez toutes les femmes ménopausées. Leur intensité est variable, certaines pouvant être très gênantes, voire donner des malaises. Leur durée est très variable, de quelques mois à plusieurs années après la ménopause.
- **Les sueurs nocturnes :** Elles peuvent survenir de façon isolée, sans bouffées de chaleur, plusieurs fois par nuit, et perturber la qualité du sommeil.
- **Les troubles génito-urinaires :** Ils se caractérisent par une sécheresse et une atrophie vulvo-vaginale qui aggravent la diminution, déjà existante, de la libido. Des troubles urinaires peuvent également apparaître : infections et irritations urinaires, incontinence urinaire à l'effort, ou encore, impériosité mictionnelle.
- **Les douleurs articulaires :** Elles peuvent toucher toutes les articulations. Elles surviennent surtout le matin ou après une immobilisation prolongée, notamment en position assise.
- **Les modifications du comportement :** Celles les plus souvent observées sont la perte de l'attention, une tendance dépressive, les pertes de mémoire, les troubles de l'humeur et l'irritabilité.

Toutes les femmes ne sont pas concernées par ces troubles, mais une grande majorité (environ 8 femmes sur 10) en est victime. Présents les premières années de péri-ménopause, les symptômes s'atténuent avec le temps. Néanmoins, un quart des femmes les déplore encore au bout de dix ans.^{8,9}

D'autres signes peuvent compléter ce tableau : la prise de poids, avec une redistribution des graisses, notamment au niveau abdominal, la sécheresse cutanée, l'amaigrissement de la peau, et la modification de la pilosité.

A long terme, la baisse du taux d'œstrogènes circulant dans l'organisme va de pair avec la diminution des bénéfices physiologiques qu'apportent ces hormones sur le plan cardiovasculaire, osseux ou cognitif. Les déficits hormonaux entraînent l'augmentation de l'incidence de pathologies du vieillissement¹⁰.

Dans les premières années suivant l'arrêt des règles, les femmes ménopausées voient leur **risque de maladies cardiovasculaires** augmenter et atteindre celui des hommes.

Elles sont, par ailleurs, souvent exposées à une perte osseuse et à une baisse de leur Densité Minérale Osseuse (DMO), favorisant la **survenue de l'ostéoporose**.

Le manque d'œstrogènes déséquilibre le remodelage osseux entre ostéoclastes et ostéoblastes, au profit de la dégradation osseuse, ce qui favorise la survenue de fractures dites «ostéoporotiques». L'ostéoporose est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes ménopausées que chez les hommes du même âge. Il en découle un risque de fractures plus élevé. Parmi les femmes qui ont 50 ans aujourd'hui, une sur trois aura une fracture par fragilité osseuse d'ici la fin de sa vie.

Enfin, autre impact possible de la ménopause : les altérations de la fonction cognitive et du comportement¹¹. Le manque d'œstrogènes est suspecté d'être à l'origine d'une dégradation des fonctions cognitives après la ménopause (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait) et du comportement (irritabilité, dépression)¹².

IV. Physionutrition® et ménopause

4.1. Modification du mode de vie^{13,14}

Les facteurs de risques environnementaux sont susceptibles d'augmenter l'incidence des troubles climatériques : alcool, tabac, sédentarité et habitudes alimentaires. Il n'est pas étonnant de constater que la première mesure à mettre en œuvre est celle des modifications du mode de vie, au premier rang desquelles figure la nutrition. Sans surprise, toutes les études plébiscitent le régime méditerranéen, associé à une activité physique régulière.

4.2. Prise en charge des symptômes associés à la transition ménopausique par la supplémentation¹⁵ : **PHYSIOMANCE® Ménomodul**

À partir d'études cliniques de supplémentations ayant démontré leur efficacité à traiter les symptômes énoncés dans le paragraphe précédent, nous avons formulé **PHYSIOMANCE® Ménomodul**, une association synergique de 5 composés naturels et d'un complexe micronutritionnel, pour une prise en charge des troubles de la transition ménopausique.

• **Le resvératrol**

Le resvératrol, phytoestrogène présent dans le raisin, les fruits rouges et de nombreux aliments, a souvent été cité au cours des deux dernières décennies comme protecteur des maladies métaboliques (cancer, syndrome métabolique, diabète, maladies cardiovasculaires)¹⁶. Au-delà de ces indications, les bénéfices de la supplémentation par le resvératrol chez des femmes en transition ménopausique ne doivent pas être ignorés. Quelques exemples de résultats d'une supplémentation par le resvératrol :

Resvératrol et syndrome climatérique

L'apport de 75 mg de resvératrol, 2 fois/jour pendant 14 semaines, diminue le risque de dépression, améliore l'humeur, le sommeil et, globalement, la qualité de vie.¹⁷ L'étude *Healthy Ageing in Women Study*, dans laquelle 125 femmes ménopausées reçoivent également 75 mg de resvératrol 2 fois/jour pendant 2 ans, rapporte une diminution des symptômes du climatère et une nette amélioration du bien-être général dans le groupe supplémenté versus placebo¹⁸.

Resvératrol, fonctions cognitives et protection cérébrovasculaire (Figure 2) ^{19,20}

Le resvératrol (75 mg / 2 fois/jour), administré en double-aveugle contre placebo, stimule les performances cognitives avec correction des marqueurs cérébrovasculaires et cardiométaboliques.

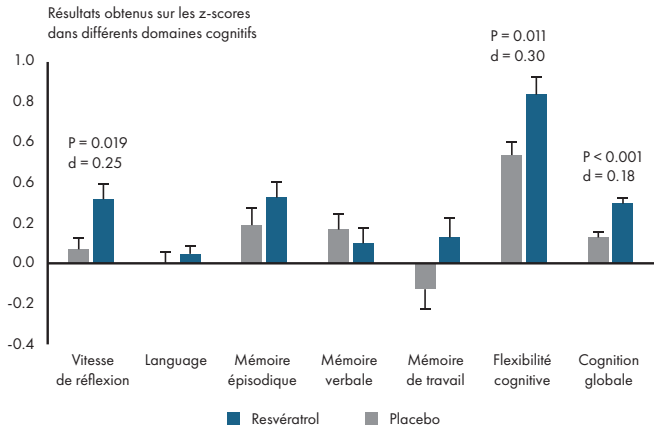


Figure 2 : Resvératrol et fonctions cognitives.

Resvératrol et densité osseuse (Figure 3) ²¹

La supplémentation à 150 mg/jour ralentit la perte de masse osseuse et prévient l'ostéoporose chez un groupe de femmes péri-ménopausées.

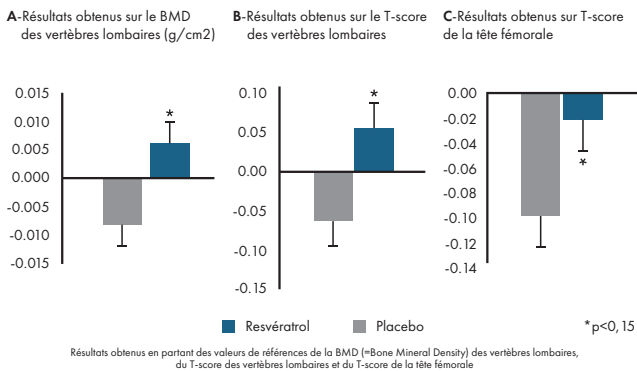


Figure 3 : Resvératrol et densité osseuse. ²¹

Resvératrol et risques cardiovasculaires (Figure 4) ²²

En complément des bénéfices observés dans l'ostéoporose, les fonctions cognitives et le syndrome climatérique, le resvératrol ralentit significativement la progression de l'athérosclérose et les risques cardiovasculaires à la ménopause.

Les mécanismes de cet effet ont été récemment décrits. Le resvératrol inhibe l'expression des PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) hépatiques, protéines qui dégradent les récepteurs hépatiques des LDL²⁴.

L'inhibition des PCSK9 par le resvératrol se traduit par l'augmentation du nombre de récepteurs hépatiques aux LDL, une stimulation de la clairance des LDL, et donc, par un effet hypocholestérolémiant.

En résumé, la supplémentation de femmes péri-ménopausées ou ménopausées, par 75 mg de resvératrol 2 fois/jour, se traduit par des bénéfices sur :

- Les symptômes climatériques de la ménopause,
- La densité osseuse,
- La cognition et l'humeur,
- Le risque cardiovasculaire.

• L'extrait de fenugrec (*Trigonella foenum-graecum*)

L'utilisation des graines et des extraits de fenugrec en phytothérapie remonte à de nombreux siècles. Le fenugrec, par sa richesse en saponines, exerce une activité modulatrice des récepteurs œstrogéniques car la protodioscine (Figure 5), principale saponine dans le fenugrec, peut être convertie en DHEA, précurseur des androgènes et des œstrogènes²³.

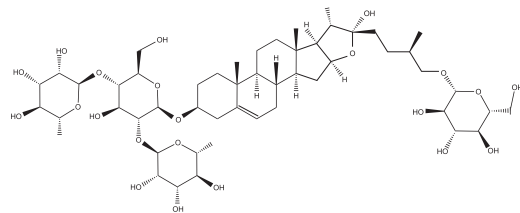


Figure 5 : Molécule protodioscine, saponine du fenugrec.

Parallèlement, la trigonelline, alcaloïde présent dans le fenugrec, sans ressemblance structurelle avec les œstrogènes, exerce également un effet phytoestrogénique²⁴.

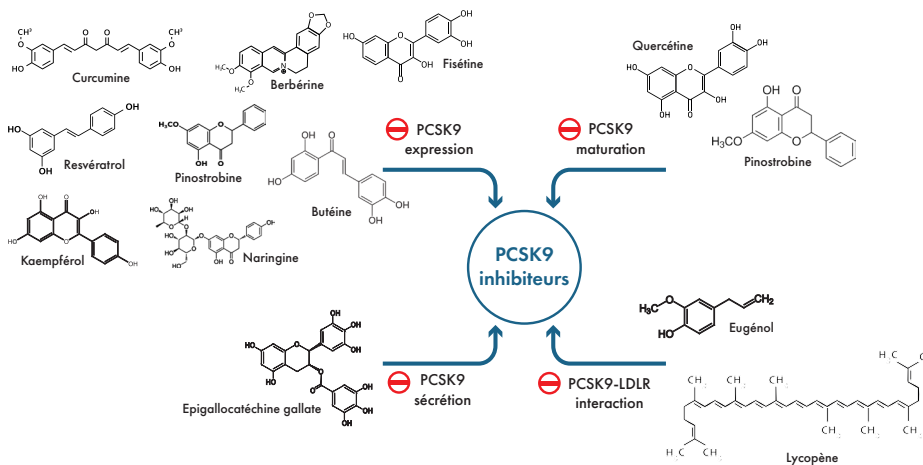


Figure 4 : Resvératrol et mécanismes de l'effet hypocholestérolémiant. ²²

Les études de supplémentation par les extraits de fenugrec

Les bénéfices des apports de fenugrec (500mg/jour) sont très documentés, à plusieurs âges de la vie des femmes, dont les femmes ménopausées avec syndrome climatérique²⁵.

Chez des femmes de 45 à 65 ans, une supplémentation de 500 mg/jour, pendant 3 mois, diminue l'intensité et la fréquence des symptômes vasomoteurs, mesurés par l'index MENQOL (Menopause specific quality of life : qui évalue la fréquence des bouffées de chaleur et l'intensité des sueurs nocturnes). Elle améliore également la qualité de vie : moins de dépression, amélioration de la vie sexuelle²⁶. Après 42 jours de supplémentation (250 mg d'extrait de fenugrec, 2 fois/jour), on observe un recul des bouffées de chaleur (-25,9%), des sueurs nocturnes (-26,5%), des dépressions (-31%), et des insomnies (-21%). Les taux sériques d'œstradiol ont augmenté de 19%, ceux de testostérone de 38%, ceux de progestérone de 20%, et les taux de FSH et de SHBG ont respectivement diminué de 38 et de 21%²⁷.

Dans une autre étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée versus placebo, 76% des participantes traitées 2 semaines par les extraits de fenugrec (2x250 mg/jour), déclarent avoir observé un effet bénéfique sur les symptômes climatériques évalués à l'aide de l'échelle MRS (Menopause Rating Scale) :

- La douleur dans les muscles des jambes et les articulations a diminué d'un facteur 7,2 ;
- L'insomnie d'un facteur 3,9 ;
- La dépression d'un facteur 4,2 ;
- La sécheresse vaginale d'un facteur 4,9 ;
- L'extrait de graine de fenugrec contribue à stimuler la libido.

L'équilibre hormonal est rétabli avec augmentation des taux d'œstradiol de 39,8% et baisse des taux de FSH de 25,4%.^{28,29}

En résumé, la supplémentation de femmes péri-ménopausées, ou ménopausées, par des extraits de fenugrec à 500 mg/jour se traduit par :

- Un effet régulateur positif sur les hormones sexuelles ;

- Une réduction significative des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes ;
- Une amélioration du score sur tous les inconforts de la ménopause : vasomoteurs, psychologiques, physiques et sexuels ;
- Une amélioration des différents critères de l'échelle de satisfaction sexuelle.

• Les extraits de ginseng

Le ginseng est riche en ginsénosides à activité œstrogène-like (Figure 6).³

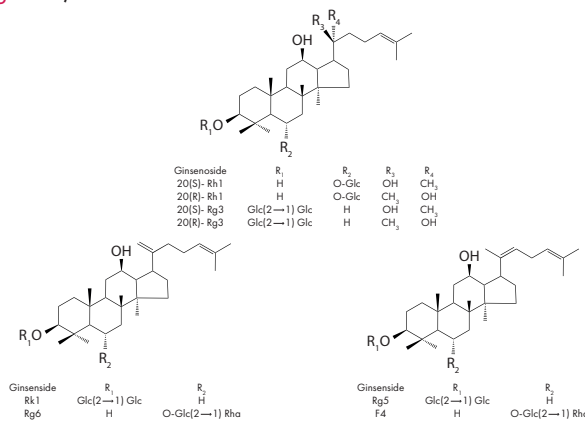
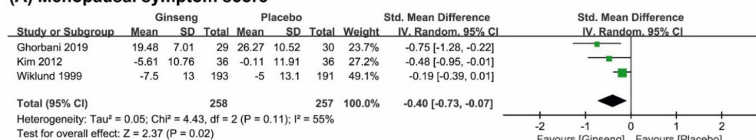


Figure 6 : Ginsénosides du ginseng.

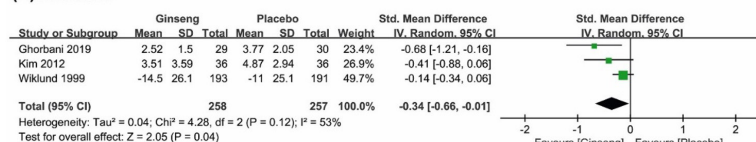
Plusieurs revues récentes³¹⁻³³ rapportent les bénéfices du ginseng chez les femmes péri-ménopausées ou ménopausées (Figure 7). Après supplémentation, on observe :

- Une diminution de l'intensité et de la fréquence des bouffées de chaleur ;³⁴
- Une amélioration de la vie sexuelle et de la libido ;^{35,36}
- Une protection du risque cardiovasculaire, en lien avec les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du ginseng.³⁷

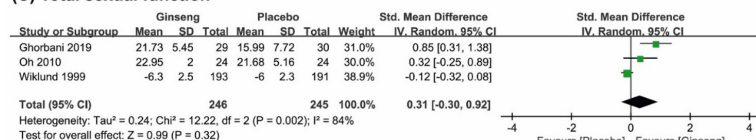
(A) Menopausal symptom score



(B) Hot flash



(C) Total sexual function



(D) QoL

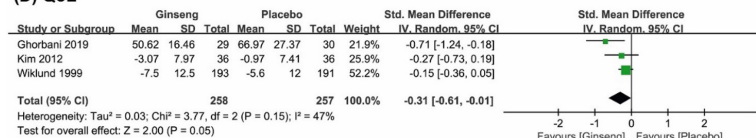


Figure 7 : Bénéfices du ginseng chez les femmes péri-ménopausées ou ménopausées.

En résumé, la supplémentation des femmes ménopausées ou péri-ménopausée par des extraits de ginseng se traduit par :

- Une diminution significative des bouffées de chaleur ;
- Une amélioration des différents critères de l'échelle de satisfaction sexuelle ;
- Une protection contre l'ostéoporose ;
- Une protection du risque cardiovasculaire et inflammatoire.

• **Les extraits de houblon (Lifenol®), titrés en 8-prénylnaringénine**

Les extraits de houblon (*Humulus lupulus*) sont riches en prénylflavonoïdes, 8-prénylnaringénine (8-PN), isoxanthohumol et xanthohumol, à activité phytoestrogénique.

La teneur du houblon en 8-PN, molécule considérée comme le phytoestrogène le plus actif connu à ce jour, est élevée mais dans l'extrait de houblon, on trouve également les 6-PN, et 8-génylnaringénine (8-GN)^{38,39} (Figure 8). *In vivo*, la 8-PN diminue les taux de LH et de FSH, augmente ceux de prolactine et induit une hyperplasie de l'épithélium vaginal⁴⁰. De ce fait, l'administration d'extraits de houblon est considérée comme un traitement prometteur des symptômes dus au déclin œstrogénique⁴¹.

Les études de supplémentation

Les études de supplémentation ont montré, entre autres, que :

- L'apport d'extraits de houblon titrés à 100 µg de 8-PN diminue les symptômes climériques.⁴²⁻⁴⁴
- Au-delà de l'amélioration des conditions de vie, plusieurs études cliniques s'accordent pour démontrer le rôle des extraits de houblon dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.⁴⁵

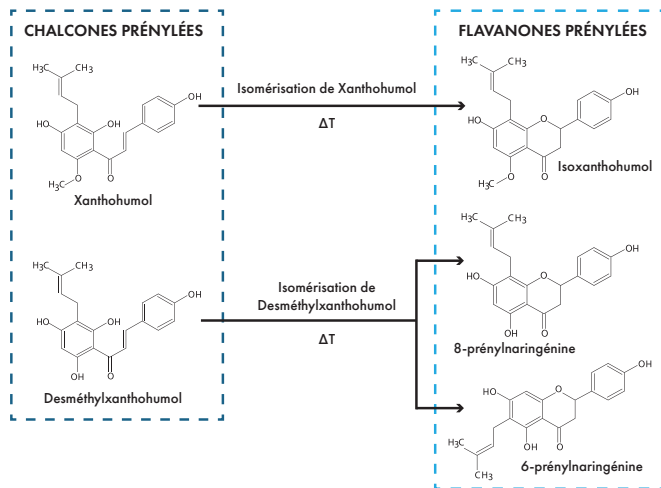


Figure 8 : Flavonoïdes prénylés du houblon.

Dans **PHYSIOMANCE® Ménomodul**, l'extrait de houblon **Lifenol®**, déjà présent dans **PHYSIOMANCE® Cēstronat**, est un extrait spécifique de cônes femelles de houblon standardisé en prénylflavonoïdes. Cet extrait est obtenu par un procédé breveté qui garantit le profil de la plante et son titrage en 8-PN.

Ce profil est associé à des études d'efficacité sur les troubles de la ménopause et, en particulier, sur les bouffées de chaleur.

Après 6 semaines de supplémentation par 85 mg/jour de **Lifenol®**, titré à 130 µg de 8-PN, les bouffées de chaleur ont été significativement réduites.⁴³

Après 8 semaines de supplémentation par **Lifenol®**, à la même dose, il y a 4 fois moins de bouffées de chaleur et une nette diminution de l'inconfort lié à la ménopause, mesurés par l'Index de Kupperman (KI), la *Menopause Rating Scale* (MRS), et l'échelle multifactorielle VAS (*Visual Analogue Scale*) dans le groupe supplémenté par 85 mg de **Lifenol®**.⁴⁴

En résumé, la supplémentation des femmes ménopausées ou péri-ménopausées par 85 mg d'extraits de houblon titrés en 8-PN se traduit par :

- Une diminution significative des bouffées de chaleur ;
- Une nette amélioration de l'inconfort lié à la ménopause.

• **Le Duo pollen et safran : Pollenssentiel®_L formule déposée**

Pollenssentiel® associe 290 mg d'extraits de pollen purifiés issus du palmier dattier (*Phoenix dactylifera*) et 30 mg d'extraits de safran issus des stigmates de *Crocus sativus* L., standardisés et titrés en safranal et crocines.

Les extraits de pollen

Le pollen sélectionné dans **PHYSIOMANCE® Ménomodul** est celui des fleurs du palmier dattier, *Phoenix dactylifera*, dont les propriétés stimulantes sur la sexualité, des deux genres, sont connues depuis l'Antiquité⁴⁶, en particulier en ce qui concerne la vie sexuelle des femmes.^{47,48}

Chez la femme ménopausée, les études de supplémentation en extraits de pollen rapportent une amélioration de la vie sexuelle et de la libido. L'apport de 350 mg/jour de Pollen de Palmier Dattier, ou *Date Palm Pollen* (DPP), pendant 35 jours, réduit la sécheresse vaginale et favorise la lubrification. La satisfaction sexuelle mesurée par l'index FSFI (*Female Sexual Function Index*) est significativement augmentée.⁴⁹

Une revue récente⁵⁰ (2024) décrit les mécanismes modulateurs impliqués dans les effets observés et met l'accent sur le potentiel des extraits de DPP à améliorer des facteurs, tels que la lubrification, le désir, ou encore, l'équilibre hormonal. La Figure 9, tirée de cette publication, résume les mécanismes d'action des différents composés des extraits de DPP.

En résumé, la supplémentation de femmes ménopausées ou péri-ménopausées par les extraits de DPP améliore significativement la satisfaction sexuelle de ces femmes (lubrification vaginale, orgasmes).

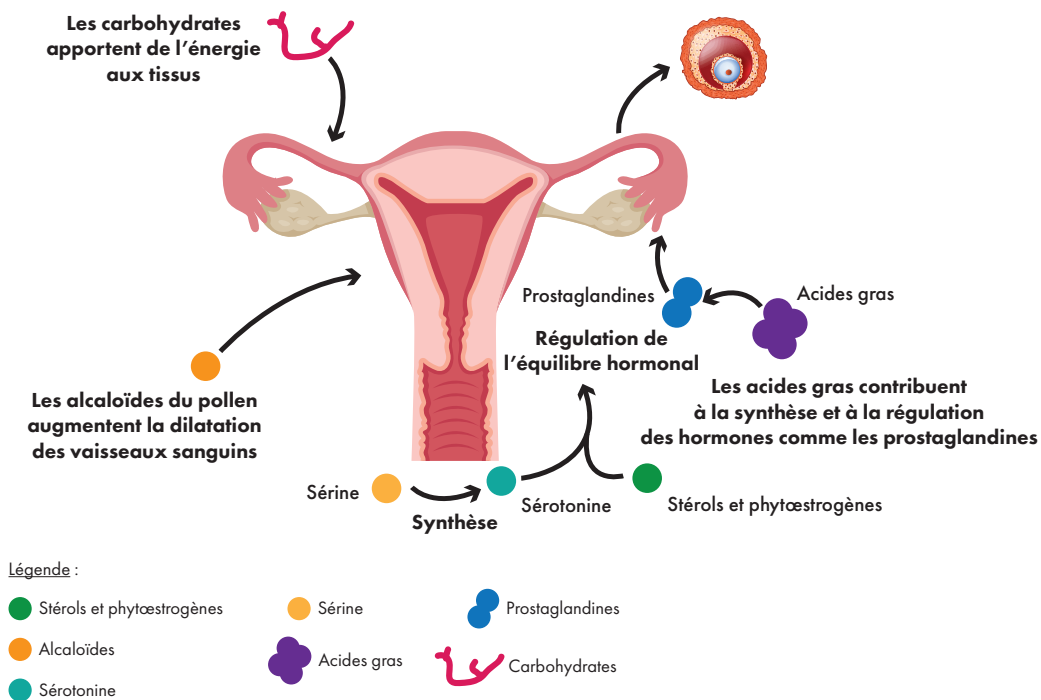


Figure 9 : Mécanismes d'action des différents composés des extraits de pollen de palmier dattier (DPP)⁵⁰.

Les extraits de safran ⁵¹⁻⁵³

Deux composés du safran (*Crocus sativus* L.) sont efficaces dans la prise en charge des troubles climériques (Figure 10) :

- La **crocine**, caroténoïde aux propriétés antioxydantes,
- Le **safranal**, aldéhyde monoterpénique, qui se forme lors du séchage de la plante.

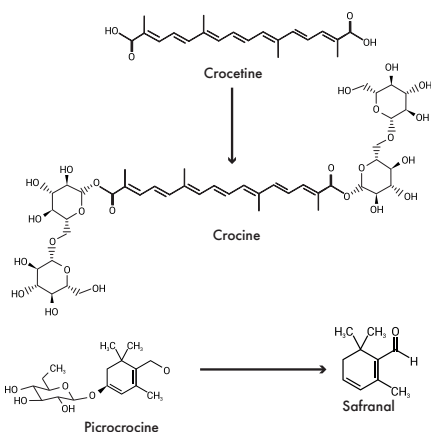


Figure 10 : Formules chimiques des composés bio-actifs du safran.

La littérature scientifique comporte de nombreuses études cliniques qui décrivent les bénéfices de la supplémentation par des extraits de safran (30 mg/jour) chez les femmes ménopausées.

Elle a ainsi montré son efficacité sur :

- La sensation de bonheur (**Happiness score**) (Figure 11)⁵¹
- Les bouffées de chaleur⁵²

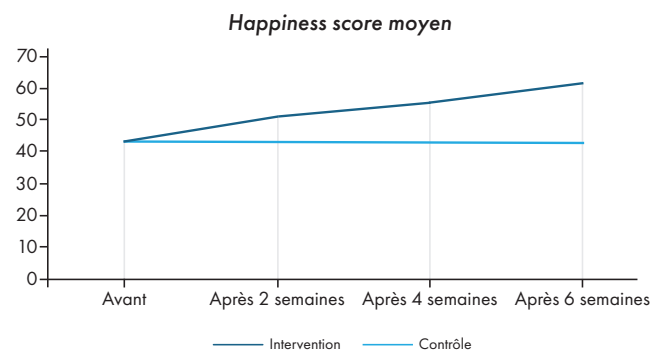


Figure 11 : Augmentation de la sensation de bonheur après supplémentation, selon Delam.⁵¹

Après supplémentation (8 semaines, 30 mg/jour) d'extraits de safran, on observe une diminution significative de l'incidence et de la sévérité des bouffées de chaleur, mesurées par l'index HFRDIS (*Hot Flash-Related Daily Interference Scale*) et le HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*).

- **La qualité du sommeil et les états dépressifs (Figure 12)** ⁵³
Plusieurs études cliniques rapportent les effets positifs de la supplémentation sur la qualité et la durée du sommeil.

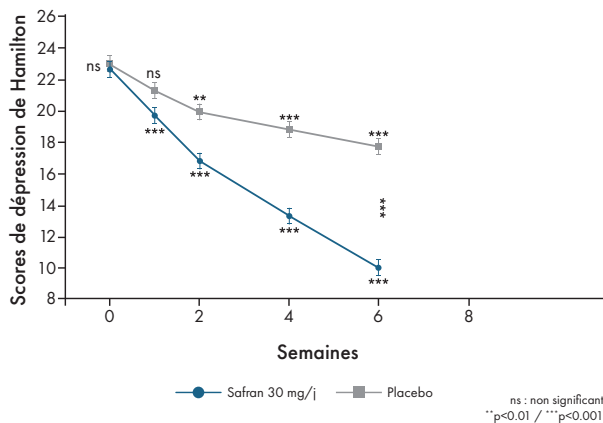


Figure 12 : Effets de la supplémentation par 30 mg d'extraits de safran sur la dépression. ⁵³

Par quels mécanismes agissent les extraits de safran ?

La capacité à réguler certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, explique l'efficacité du safran dans le traitement des états dépressifs et des troubles du sommeil des femmes en transition ménopausique.

Le safran inhibe le transporteur de la sérotonine (SERT) et bloque la recapture de la sérotonine dans les synapses, ce qui maintient des taux élevés de sérotonine, augmente l'effet positif sur l'humeur, et combat les symptômes de la dépression.

Parallèlement, le safran active le relargage de dopamine, ce qui contribue à l'effet antidépressif et augmente les taux de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), important pour la neurogénèse et la plasticité neuronale.

De plus, on peut rappeler que le safran possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires qui combattent le stress oxydant et l'inflammation, facteurs majeurs des états dépressifs.

La forme brevetée Safr'Inside™

La forme brevetée **Safr'Inside™** est le seul extrait de safran encapsulé qui garantit la plus riche concentration en safran et en crocine. Son procédé d'extraction est breveté, et garantit un extrait final standardisé en **safran** (≥ 2%) et en **crocine** (≥ 3%).

En résumé, l'extrait de safran **Safr'Inside™**, à raison d'une dose de 30 mg/jour, contribue efficacement chez la femme péri-ménopausée ou ménopausée à :

- Un rétablissement du sentiment de bonheur,
- La baisse du niveau de stress,
- Une meilleure gestion du stress,
- Une meilleure qualité et durée du sommeil.

Remarque : L'alchémille dans la formule « nuit »

Dans **PHYSIOMANCE® Ménomodul**, lors de la prise du soir, l'alchémille remplace le ginseng pour favoriser l'apaisement. L'alchémille est connue, en particulier, pour ses propriétés spasmolytiques et décongestionnantes.

Comme décrit par le Dr Jacques Bassier dans la lettre numéro 20 de l'IEPP⁵⁴, l'alchémille possède des propriétés progestatives qui permettent de réguler le déséquilibre hormonal lors de

la préménopause. C'est une plante étudiée *in vitro* et *in vivo*, mais de manière surprenante, il n'existe pas d'études en double-aveugle contre placebo.

L'utilisation confirme ses vertus dans les « maux de la femme » par ses nombreuses propriétés :

- L'alchémille est lutéotrope, stimule la sécrétion de progestérone par les ovaires,
- Elle est spasmolytique et sédative,
- Elle a des propriétés hémostatiques et décongestionnantes pelviennes.

V. Conclusion

À partir d'études cliniques validées, la formule de **PHYSIOMANCE® Ménomodul** a pour objectifs l'accompagnement des femmes en transition ménopausique (péri-ménopause et ménopause) et la prévention des troubles associés à cette période.

Le **tableau 1** récapitule les indications des différents composés bio-actifs présents dans **PHYSIOMANCE® Ménomodul** :

Tableau 1 : Récapitulatif des indications des différents bio-actifs présents dans PHYSIOMANCE® Ménomodul.

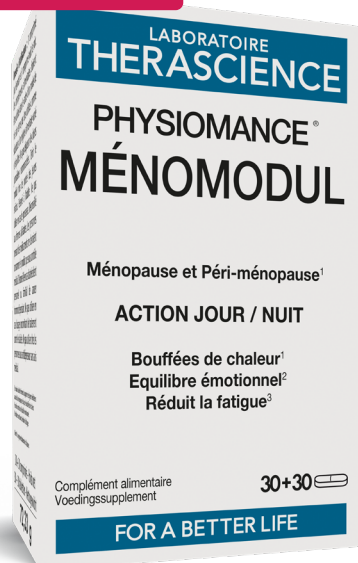
Composés bio-actifs	Bénéfices chez les femmes en transition ménopausique
Resvératrol	- Symptômes climatiques de la ménopause - Densité osseuse - Cognition et humeur - Risques cardiovasculaires
Extraits de fenugrec	- Effet régulateur positif sur les hormones sexuelles - Réduction, significative des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes - Amélioration du score des inconforts de la ménopause (vasomoteurs, psychologiques, physiques et sexuels) - Amélioration des différents critères de l'échelle de satisfaction sexuelle
Extraits de ginseng	- Diminution significative des bouffées de chaleur - Amélioration des différents critères de l'échelle de satisfaction sexuelle - Protection contre l'ostéoporose - Protection du risque cardiovasculaire et inflammatoire
Extraits de Houblon (Lifenol®)	- Diminution significative des bouffées de chaleur - Équilibre hormonal - Densité osseuse
Extraits de pollen (<i>Phoenix dactylifera</i> L.) Pollensentiel®	- Équilibre hormonal - Lubrification vaginale - Satisfaction sexuelle
Extraits de safran Safr'Inside™ Pollensentiel®	- Rétablissement du sentiment de bonheur - Baisse du niveau de stress - Meilleure gestion du stress - Meilleure qualité et durée du sommeil
Extraits d'alchémille	- Lutéotrope - Stimulation de la sécrétion ovarienne de progestérone - Effet spasmolytique et sédatif - Propriétés hémostatiques - Action décongestionnante pelvienne

Bibliographie

1. Dossier réalisé en collaboration avec Flo-rence Tremollières, Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (GEMVi), (unité Inserm 1297), Toulouse.
2. Florence A. Trémollières et al. The Elisa study. 5004 femmes de 50 à 65 ans "Persis-tent gap in menopause care 20 years after the WHI: a population-based study of menopause-related symptoms and their management". *Maturitas* Volume 166 p58-64, De-cember 2022.
3. Manson JE, et al. The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice: A Review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748-1760.
4. Santoro N. Perimenopause: From Re-search to Practice. *J. Women Health*. 2016;25:332-339.
5. Chang JG et al. Managing Menopausal Symptoms: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2023 Jul;108(1):28-39.
- (6) Santoro N et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1-15.
7. Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7.
8. Kagan R et al. Symptoms of menopause. *Menopause*. 2024 Nov 1;31(11):1024-1026
9. Saleh SA et al. Exploring the Intersection of Depression, Anxiety, and Sexual Health in Perimenopausal Women. *Int J Womens Health*. 2024 Jul 31;16:1315-1327.
10. Flanagan MR and Fantasia HC. Comprehensive Management of Menopausal Symptoms. *Nurs Womens Health*. 2024 Oct;28(5):381-392.
11. Besong C et al. Managing Menopause: The Evolving Role of Estrogens, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Phytoestrogens in Balancing Hormonal Fluctuations. *Cureus*. 2024 Sep 29;16(9):e70440.
12. Maioli S et al. Les récepteurs d'oestrogènes et le vieillissement du cerveau. *Essais Bioch*. 2021, 65(6) :913-925.
13. Yelland S et al. The role of diet in man-aging menopausal symptoms: A narrative review. *Nutr Bull*. 2023 Mar;48(1):43-65.
14. Gonçalves C et al. Systematic review of mediterranean diet interventions in menopausal women. *AIMS Public Health*. 2024 Jan 10;11(1):110-129.
15. De Franciscis P et al. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 28;55(9):544.
16. Brown K et al. Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 6;25(2):747.
17. R Wong et al. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause*. 2017 Aug;24(8):916-922.
18. JJ Thuang Zaw et al. Long-term resveratrol supplementation improves pain perception, menopausal symptoms, and overall well-being in postmenopausal women: findings from a 24-month randomized, controlled, crossover trial *Menopause*. 2020 Aug 31;28(1):40-49.
19. JJ Thuang Zaw et al. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr*. 2021 Mar;40(3):820-829.
20. Evans HM et al. Effects of Resveratrol on Cognitive Performance, Mood and Cerebrovascular Function in Post-Menopausal Women: A 14-Week Randomised Placebo-Controlled Intervention Trial *Nutrients*. 2017 Jan 3;9(1):27.
21. R Wong et al. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial *J Bone Miner Res*. 2020 Nov;35(11):2121-2131.
22. Resveratrol protects against postmeno-pausal atherosclerosis progression through reducing PCSK9 expression via the regulation of the ERα-mediated signaling pathway/*Biochem Pharmacol*. 2023 May;211:115541.
23. Di Gioia F, Petropoulos SA. Phytoestrogens, phytoestrogens, phytoestrogens and saponins in vegetables: Biosynthesis, functions, health effects and practical applications. *Adv Food Nutr Res*. 2019;90:351-421).
24. Gyhye Yoo et al. The estrogenic effect of trigonelline and 3,3-diindolymethane on cell growth in non-malignant colonocytes *Food Chem Toxicol* 2016 Jan;87:23-30.
25. E Akhtari et al. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) in women's health: a review of clinical evidence, pharmacological mechanisms, and traditional use November 2023 *Journal of Herbal Medicine* 43(11):100816).
26. Steels E et al. Efficacy of a Proprietary *Trigonella foenum-graecum* L. De-Husked Seed Extract in Reducing Menopausal Symptoms in Otherwise Healthy Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res*. 2017 Sep;31(9):1316-1322.
27. Khanna A et al. Efficacy of a novel extract of fenugreek seeds in alleviating vasomotor symptoms and depression in peri-menopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Food Biochem*. 2020 Dec;44(12):e13507.
28. V. Thomas et al. Phytoestrogenic effect of fenugreek seed extract helps in ameliorating the leg pain and vasomotor symptoms in postmenopausal women: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PharmaNutri* Volume 14, December 2020, 100209.
29. Jestin T.V., et al. A novel extract of fenugreek seeds (FenuSMART®) ameliorates leg pain and vasomotor effects in postmeno-pausal women and helps to maintain hormonal balance: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study; unpublished study and confidential information.
30. Zhang YZ et al Review on ginseng and its potential active substance G-Rg2 against age-related diseases: Traditional efficacy and mechanism. *Ethnopharmacol*. 2025 Jan 30;337(Pt 1):118781
31. Lee HW, et al. Ginseng for manag-ing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(38):e4914.
32. Lee HW et al. Us-ing ginseng for menopausal women's health care: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2022 Aug;48:101615.
33. Song J et al. The beneficial potential of ginseng for menopause. *Ginseng Res*. 2024 Sep;48(5):449-453.
34. Haimov-Kochman R et al. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Oct;84(10):972-9
35. Ghorbani Z et al. The Effect of Panax ginseng on Genitourinary Syndrome in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2021;28(5):419-426
36. Ghorbani Z., et al. The effect of ginseng on sexual dysfunction in menopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Compl Ther Med*. 2019; 45:57-64).
37. Zhang XF et al. Effects of Ginseng Consumption on Cardiovascular Health Biomarkers in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Tri-als. *Phytother Res*. 2024 Oct 10.
38. Tronina T. et al. Flavonoids as Phytoes-trogenic Components of Hops and Beer, *molecules* 2518420).
39. Bolton JL et al. The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chem Res Toxicol*. 2019 Feb 18;32(2):222-233).
40. Abdi F et al. Hops for Menopausal Vasomotor Symptoms: Mechanisms of Action. *Menopausal Med*. 2016 Aug;22(2):62-4.
41. Štulíková K et al. Therapeutic Perspectives of 8-Prenylaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. *Molecules*. 2018 Mar 15;23(3):660.
42. Erkkola R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine*. 2010; 17:389-396.
43. Heyerick A et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006;54:164-175.
44. Aghamiri V. et al. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complement. Ther. Clin. Pract*. 2016;23:130-135.
45. Lecomte M et al. Effect of a Hop Extract Standardized in 8-Prenylaringenin on Bone Health and Gut Microbiome in Postmenopausal Women with Osteopenia: A One-Year Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2023 Jun 9;15(12):2688.
46. S Y Al-Okbi et al. Date Palm as Source of Nutraceuticals for Health Promotion: a Review *Curr Nutr Rep*, 2022 Dec; 11(4):574-591).
47. R Salmani et al. Effect of date palm pollen supplementation on female sexual function in non-menopausal women: A double blind randomized clinical trial, *Chin Herb Med* 2022, Aug 27;14(4):643-648).
48. BouZeid EM et al. Phoenix dactylifera L.: An Overview of Phytochemical Constituents and Impact on Women's Health. *Chem Biodivers*. 2024;21(7):e202400456.
49. S Goghari S., Yousefzadeh S., Rakhshandeh H., Dadghar S., Mazloom S.R. The impact of date palm pollen capsule on vaginal iubrication and dyspareunia in menopausal woman. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2018;6(4):1399-1408.
50. Salhi et al. Reproductive Enhancement through Phytochemical Characteristics and Biological Activities of Date Palm Pollen: A Comprehensive Review on Potential Mechanism Pathways *Metabolites* 2024 Mar 14;14(3):166.
51. Delam H et al. The effect of *Crocus sativus* L. (saffron) herbal tea on happiness in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther*. 2023 Jun 1;23(1):176.
52. Kashani L et al. Efficacy of *Crocus sativus* (saffron) in treatment of major depressive disorder associated with post-menopausal hot flashes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Mar;297(3):717-724.
53. SK Sadat Rafiei, et al. Saffron and Sleep Quality: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutr Metab In-sights*. 2023; 16:11786388231160317.
54. Lettre IEPP n°20 – La régulation de la progestérone par les composés bioactifs naturels : Une alternative aux traitements pharmacologiques - Jacques Bassier

PHYSIOMANCE® MÉNOMODUL

Formule développée par
le Pr Anne-Marie Roussel*



MÉNOPAUSE ET PÉRI-MÉNOPAUSE

- Contribue à réguler l'équilibre hormonal
- Contribue au confort et au bien-être durant la péri-ménopause et la ménopause
- Limite les bouffées de chaleur
- Régulateur de l'équilibre émotionnel
- Améliore le sommeil
- Alternative aux traitements hormonaux substitutifs

ASSOCIATION SYNERGIQUE ET INNOVANTE

Extrait de fenugrec, + Complexe Pollenssentiel® (Pollen et Safran) + Extrait d'alchémille + Extrait de ginseng + Extrait de houblon Lifenol® + Trans-resvératrol + Complexe micronutritionnel exclusif Suvimine 13®

POLLENSSENTIEL® : ACTIF EXCLUSIF ASSOCIANT POLLEN ET SAFRAN

Duo exclusif de pollen et safran déposé et hautement concentré, associant un extrait de pollen issu des fleurs du palmier dattier *Phoenix dactylifera* L. à un extrait de safran titré en safranal et crocines, issus de la fleur de *Crocus sativus* L.

LIFENOL® : EXTRAIT DE HOUBLON BREVETÉ

Extrait breveté de houblon standardisé en 8-prénylnaringénine et à l'efficacité cliniquement prouvée sur les symptômes associés à la ménopause, notamment les bouffées de chaleur.

SUVIMINE 13® : COMPLEXE MICRONUTRITIONNEL EXCLUSIF

Association de 11 vitamines (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3 et E naturelles) et 2 oligo-éléments (sélénium et zinc) sous leurs formes les plus biodisponibles pour une efficacité et une absorption optimales :

- Vitamines B2, B6, B9 et B12 sous forme coenzymée
- Sélénium sous forme sélénométhionine
- Zinc sous forme bisglycinate

BIODISPONIBILITE OPTIMALE

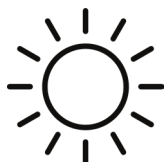
Trans-resvératrol, forme active du resvératrol

NATURALITÉ RENFORCÉE

- Vitamines D3 et E naturelles
- Sans colorant

ACTION JOUR ET NUIT

Supplémentation en deux temps afin de s'adapter aux désagréments rencontrés la journée et la nuit pour un accompagnement sur 24h.



FORMULE JOUR

Formule avec un complexe micronutritionnel optimal, sans alchémille

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Par comprimé	Jour
Extrait de fenugrec	250,0 mg
dont saponines	125,0 mg
Pollenssentiel®	160,0 mg
Extrait de ginseng	100,0 mg
dont ginsénosides	10,0 mg
Extrait de houblon Lifenol®	85,0 mg
dont 8-prénylnaringénine	127,5 µg
Trans-resvératrol	75,0 mg

Complexe micronutritionnel Suvimine 13®

Par comprimé	Jour	%AR
Sélénium	13,7 µg	25
Zinc	2,5 mg	25
Vitamine B1	0,3 mg	25
Vitamine B2	0,4 mg	25
Vitamine B3	4,0 mg	25
Vitamine B5	1,5 mg	25
Vitamine B6	0,4 mg	25
Vitamine B8	12,5 µg	25
Vitamine B9	50,0 µg	25
Vitamine B12	0,6 µg	25
Vitamine C	20,0 mg	25
Vitamine D3 naturelle	1,3 µg	25
Vitamine E naturelle	5,0 mg	41



FORMULE NUIT

Formule avec alchémille, sans ginseng et houblon, avec vitamine E

ANALYSE NUTRITIONNELLE

Par comprimé	Nuit	%AR
Extrait de fenugrec	250,0 mg	
dont saponines	125,0 mg	
Extrait d'alchémille	250,0 mg	
Pollenssentiel®	160,0 mg	
Trans-resvératrol	75,0 mg	
Vitamine E naturelle	5,0 mg	41

CONSEILS D'UTILISATION :

1 comprimé jour le matin et 1 comprimé nuit le soir, pendant 1 mois minimum. À renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Réservé à l'adulte.
- Ne pas utiliser en cas de grossesse.
- Déconseillé aux femmes allaitantes.
- Surveillance médicale nécessaire en cas de prise simultanée de médicaments.
- Déconseillé en cas d'antécédent personnel ou familial de cancer hormonodépendant.
- Ne pas utiliser en cas d'usage concomitant de traitement contre le diabète.
- Ne pas utiliser chez les personnes sous antidépresseur sans avis médical.

PHYSIOMANCE® Ostéo Gold :

L'importance de l'approche préventive de l'ostéoporose par la Physionutrition®

Mots clefs : Ostéoporose, Remodelage osseux, Ostéoblaste, Ostéoclaste, DMO, Stress oxydant, DXA, FRAX, Œstrogènes, Inflammation, Marqueurs biologiques, Calcium, Vitamine D3, Vitamine K2, Magnésium, Lactobacillus reuteri, Microbiote intestinal.



Rédigé par le Dr Pierre GARCIA

- Docteur en médecine, spécialisé en anesthésiologie-réanimation chirurgicale
- D.U. de Méditation et relations aux soins - Faculté de Médecine de Nice
- D.U. de Physionutrition Clinique et biologique - Université Grenoble Alpes
- Certificat Francophone de nutrithérapie appliquée et de Phytothérapie

I. Introduction

L'ostéoporose est une maladie dégénérative du squelette qui touche environ 200 millions de personnes dans le monde. Une femme sur trois et un homme sur cinq de plus de 50 ans en sont atteints. Elle se caractérise par une faible Densité Minérale Osseuse (DMO) et une détérioration de la microarchitecture osseuse. Elle entraîne une diminution de la résistance osseuse ce qui augmente le risque de fractures à faible énergie.

En France, l'ostéoporose touche près de 4 millions de personnes (soit 5,5% de la population totale), et est responsable d'environ 490 000 fractures chaque année, concernant principalement les vertèbres, le poignet et la hanche. Les femmes âgées de 65 ans sont touchées à 39% et celles de 80 ans et plus, à 70%. Le coût social et économique de cette fragilité osseuse fait de l'ostéoporose un enjeu majeur en matière de politique de santé. Cela est particulièrement vrai pour les fractures de hanche qui ont une mortalité d'environ 20% à 1 an, notamment chez les hommes (Figure 1).¹

II. Moyens diagnostiques biologiques et radiologiques

2.1. DXA

L'outil standard actuel pour diagnostiquer l'ostéoporose est la mesure de la DMO (en g/cm²) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA ou DXA). Elle permet de prédire le risque de fractures et de surveiller les patients sous traitement. Elle utilise la différence d'atténuation entre les faisceaux à haute et basse énergie pour refléter le contenu minéral osseux. La mesure se fait au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral ou de la hanche totale. Les résultats sont rendus sous forme de T et Z scores.

Le T score correspond au nombre d'Écart-Typés (ET) par lequel la DMO diffère de celle de sujet jeune en bonne santé, de même sexe et de même ethnité. Un T-score inférieur ou égal à - 2,5 définit l'ostéoporose et l'ostéopénie pour un score T compris entre -1,0 et -2,5. L'ostéoporose sévère correspond à un T score inférieur à - 2,5 avec une ou plusieurs fractures.

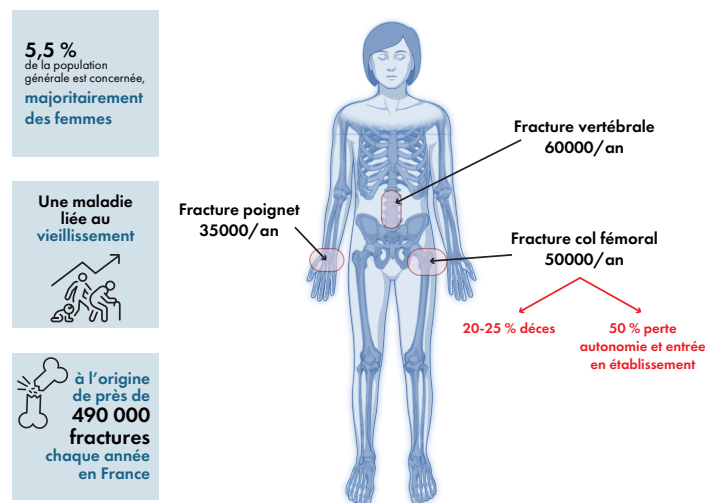


Figure 1 : Chiffres majeurs de l'ostéoporose en France.

Pour les femmes en préménopause, les hommes de moins de 50 ans et les enfants, on utilise le score Z. Il correspond au nombre d'ET par lequel la DMO diffère de celle d'une personne du même âge et du même sexe. Un score Z inférieur ou égal à -2,0 indique une faible DMO.²

Cependant, le score T ne capture qu'environ 50% des femmes ayant eu une fracture de fragilité.³ En d'autres termes, les personnes ayant une DMO faible présentent individuellement un risque élevé de fractures, mais la majorité des fractures surviennent dans la population dont la DMO est supérieure au seuil T-score de -2,5. Ainsi, bien que la DMO fournisse la définition de l'ostéoporose, elle n'est qu'un des nombreux facteurs de risque de fractures.⁴

La nécessité de traiter un patient est aussi basée sur la probabilité de survenue d'une fracture majeure. Elle dépend des résultats obtenus par la DXA ainsi que d'autres facteurs.

2.2. Outils FRAX

L'outil FRAX⁵, recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), prédit le risque fracturaire à dix ans chez les patients de plus de 40 ans et inclut les principaux facteurs prédisposant aux fractures ostéoporotiques suivants :

- L'âge,
- Le sexe,
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC),
- Les antécédents personnels et/ou familiaux de fractures de fragilité,
- Tabagisme, alcool,
- La polyarthrite rhumatoïde,
- Le traitement par glucocorticoïdes,
- Les maladies provoquant une ostéoporose secondaire (diabète de type 1, ostéogénèse imparfaite de l'adulte, hyperthyroïdie, hypogonadisme ou ménopause précoce, malnutrition chronique, malabsorption et maladies chroniques du foie).

Le score FRAX prend en compte les données de la DMO du col fémoral si le patient possède déjà un examen DXA.

Il ne doit pas être utilisé chez un sujet :

- Ayant déjà eu une fracture de fragilité sévère (humérus, fémur, vertèbre, bassin),
- Bénéficiant ou ayant bénéficié d'un traitement de l'ostéoporose,
- De moins de 40 ans ou plus de 90 ans.

2.3. Marqueurs biologiques

Outre la densitométrie osseuse, le dosage sanguin de marqueurs biologiques issus du renouvellement osseux peut être utile pour identifier l'activité de formation ou de dégradation de la matrice osseuse. Les peptides spécifiques de l'activité ostéoclastique, mesurés en pratique clinique, sont le télépeptide C-terminal du collagène de type I (ICTP), le β -Cross Laps (β -CTX) plasmatique et le télépeptide N-terminal du collagène de type I urinaire (NTX).

Les marqueurs de la formation osseuse sont le dosage plasmatique de l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline et osseuse, le propeptide C et N terminal du collagène de type I (PICP et PINP) (Tableau 1).

L'utilisation du marqueur sérique de formation osseuse PINP et du marqueur de résorption β -CTX-I dans l'investigation de l'ostéoporose, ou dans le suivi du traitement, est actuellement recommandée dans plusieurs directives à travers le monde, notamment celles émises par le *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) au Royaume-Uni, par la *National Osteoporosis Foundation* aux États-Unis et par l'*International Osteoporosis Foundation* (IOF).^{6,7}

Cependant, ces marqueurs biologiques présentent des limites, notamment une faible spécificité (en raison de la synthèse dans des tissus autres que l'os), et une sensibilité faible car elle est influencée par l'alimentation, l'âge, le sexe, le rythme circadien et peut être altérée en cas d'insuffisance rénale.

Ils gardent néanmoins un intérêt dans la réponse rapide en début de traitement et l'observance chez les patients ostéoporotiques.⁸

Tableau 1 : Marqueurs biochimiques du renouvellement osseux⁶.

	Support d'analyse
Marqueurs de la formation osseuse	
Phosphatase alcaline osseuse	Sérum
PICP	Sérum
Ostéocalcine	Sérum, urine
PINP	Sérum
Marqueurs de la résorption osseuse	
CTX-I >>	Plasma, sérum, urine
ICTP	Sérum
NTX	Sérum, urine
Trap5b	Sérum

III. Physiologie du remodelage osseux

L'os est un tissu conjonctif dynamique, constitué d'une corticale externe dense et d'un compartiment interne spongieux. L'homéostasie osseuse est régulée par des voies de signalisation complexes impliquant les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes, qui coordonnent la formation et la résorption osseuses. Ils proviennent de cellules souches mésenchymateuses et hématopoïétiques. La matrice osseuse est composée principalement de collagène de type I Alpha1/Alpha 2 et de glycoprotéines telles que :

- **L'ostéonectine** : Sécrétée essentiellement par les ostéoblastes, elle se lie au collagène de type I et aux cristaux d'hydroxyapatite pour favoriser la minéralisation osseuse.
- **L'ostéopontine** : Elle assure le lien entre les ostéocytes et l'hydroxyapatite.
- **L'ostéocalcine** : Sécrétée par les ostéoblastes, sa forme carboxylée, grâce à la vitamine K2, permet sa liaison au calcium osseux avec une forte affinité. Au-delà de son rôle dans la minéralisation osseuse, l'ostéocalcine, sous forme décarboxylée et circulante, exerce un effet positif sur la production de testostérone, sur la sensibilité des tissus à l'insuline (notamment la captation du glucose par les muscles), améliore la sécrétion d'insuline par le pancréas, augmente la sécrétion de l'adiponectine par le tissu adipeux et diminue l'inflammation chronique de bas grade. Elle participe également à la régulation endocrinienne par le tissu osseux.

Les ostéoblastes, les ostéoclastes et ostéocytes interagissent par l'intermédiaire de voies de signalisation, notamment la voie RANKL/RANK/ostéoprotégérine. Après avoir été sécrété par les ostéoblastes et ostéocytes, le *Receptor Activator of Nuclear factor K-B Ligand* (RANKL) se lie à son récepteur RANK à la surface des ostéoclastes pour les activer. L'ostéoprotégérine (OPG), un récepteur leurre, est principalement produit par les ostéoblastes et entre en compétition avec RANK pour réguler négativement la différenciation des ostéoclastes (Figure 2).

La partie minérale se compose principalement de calcium, de phosphore et de magnésium. Tout déficit d'apport ou d'absorption de ces minéraux entraînera une compensation

par leur libération du pool osseux.

Les activités antagonistes de résorption et formation osseuses se font constamment afin de maintenir l'intégrité structurelle du squelette. Ce processus est appelé remodelage osseux.

Tout déséquilibre de celui-ci au profit de l'activité ostéoclastique entraînera une diminution de la résistance osseuse et la survenue de fractures dites de fragilité. Les différentes voies de signalisation sont représentées dans les Figures n° 3, 4 et 5.

3.1. Les voies de la formation osseuse : ostéoblastogenèse

Les précurseurs ostéoblastiques sont issus des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse. Celles-ci sont aussi capables de se différencier en adipocytes et chondrocytes (Figures 3 et 5).

En termes de différenciation ostéogénique et d'activation des ostéoblastes, les principales voies de signalisation sont :

- **La voie Wnt/ β -caténine** : La liaison de la protéine Wnt aux protéines liées aux récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LRP5/6) et aux récepteurs Frizzled (Fz) favorise la stabilisation et la migration nucléaire de la β -caténine et l'expression des facteurs de transcription lié à Osterix et RUNX2.
- **La voie des protéines morphogénétiques osseuses BMP-Smad** : Ces protéines font partie de la famille des facteurs de croissance transformant- β . Les BMP 2,4,7 et 9 sont importantes dans la différenciation des ostéoblastes. La phosphorylation de la protéine Smad, en aval, augmente l'activation de RUNX2 et Osterix.
- **La voie Hedgehog et Notch** : Hedgehog se lie aux récepteurs PTC et SMO sur les cellules souches mésenchymateuses et signale les Gli. La translocation nucléaire de Gli régule positivement l'expression en aval de RUNX2. Celui-ci entraîne la différenciation des cellules souches vers les ostéoblastes au lieu des adipocytes. La voie Notch a une signalisation différente selon les récepteurs (NOTCH1 à 4) activés. NOTCH1 augmente l'activité de la voie Wnt/ β -caténine dans les ostéocytes en régulant négativement SOST et stimule la production de l'ostéoprotégérine dans les ostéoblastes matures.

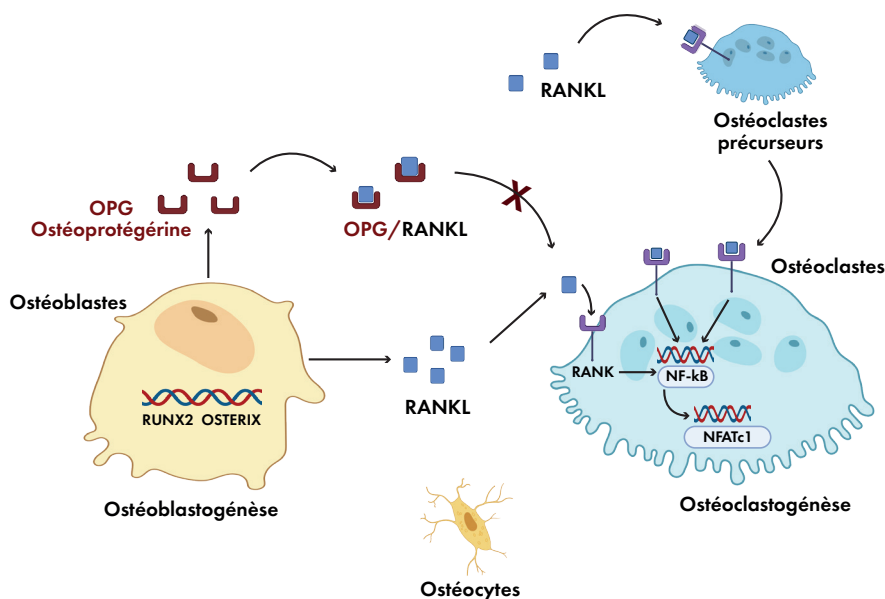


Figure 2 : Interactions entre ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes.

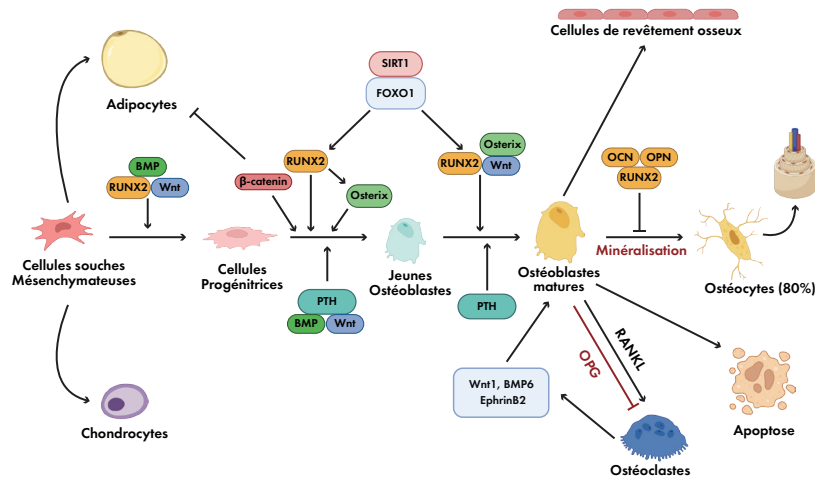


Figure 3 : Différenciation ostéoblastique.

- **La voie du FGF (facteur de croissance du fibroblaste) :** Elle active les voies PI3K/Akt/mTOR, β -caténine, MAPK. Elle contrôle la formation des ostéoblastes et la survie des ostéocytes, ainsi que leur réseau interconnecté, pour détecter les signaux mécaniques.
- **La voie de l'IGF :** Elle a comme ligand principal l'IGF-1. Son action est cruciale pour le développement et fonctionnement des ostéoblastes, leur viabilité et la synthèse de la matrice osseuse. Elle stimule la différenciation ostéogénique. La qualité osseuse se fait par la voie mTOR. Elle agit comme un médiateur important dans la mécanosensibilité osseuse à travers la contrainte des ostéocytes.
- **La voie TGF- β :** Elle réalise une régulation spécifique en favorisant la différenciation précoce des ostéoblastes par l'intermédiaire des protéines SMAD et l'activation de RUNX2.

3.2. Les voies de la résorption osseuse : ostéoclastogénèse

Les ostéoclastes proviennent de progéniteurs hématopoïétiques de la lignée granulocytaire qui donnent naissance aux monocytes et macrophages. Ceux-ci finissent par fusionner pour former des cellules multinucléées, les ostéoclastes, résorbant ainsi l'os vieilli et initiant les processus de remodelage (Figure 4).

Le RANKL et le M-CSF (facteur de stimulation des colonies de macrophages), sécrétés par les ostéoblastes, conduisent à la différenciation et la maturation des ostéoclastes.

Les principales voies de signalisation ostéoclastiques sont (Figures 4 et 5) :

- **La voie RANKL/RANK/OPG :** Elle déclenche la signalisation cellulaire du Facteur δ associé au récepteur du TNF (TRAF-6), activant NF- κ B et PI3K/Akt qui régulent la maturation, la différenciation et l'apoptose des ostéoclastes. TRAF-6 signale aussi la voie MAPK entraînant l'expression des facteurs de transcription c-fos, de la protéine activatrice-1 (AP-1) et Facteur Nucléaire des cellules T activées-1 (NFATc1). Ainsi, l'ostéoclaste sécrète la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9), la cathepsine K (CTSK) et la phosphatase, acide résistante au tartrate (TRAP), créant une résorption osseuse dans laquelle l'acide chlorhydrique dissout les cristaux d'hydroxyapatite.
- **La voie NF- κ B :** Elle est activée par l'exposition à RANKL, TNF- α et à l'IGF. Elle est essentielle à la différenciation et la longévité des ostéoclastes. Dans les ostéoblastes, elle bloque l'action transcriptionnelle de RUNX2. Le stress mécanique dans les ostéocytes induit NF- κ B, conduisant à l'expression de gènes tels que RANKL. Ce processus coordonne le remodelage osseux.
- **Le récepteur LGR4 :** Il s'agit d'un autre récepteur de RANKL qui entre ainsi en compétition avec RANK et diminue l'expression du facteur de transcription NFATc1 et l'ostéoclastogénèse.

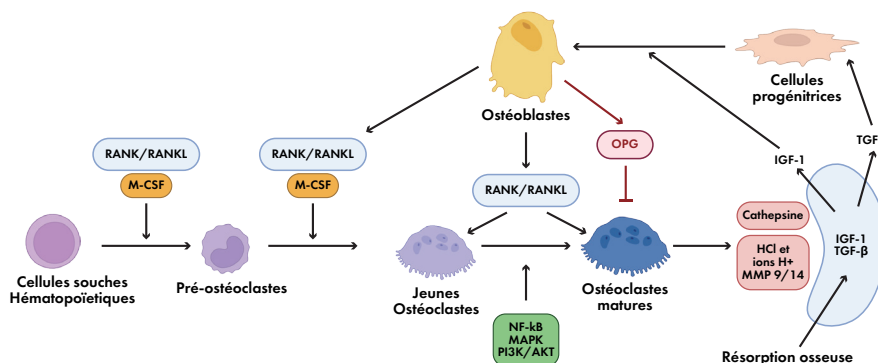


Figure 4 : Différenciation ostéoclastique.

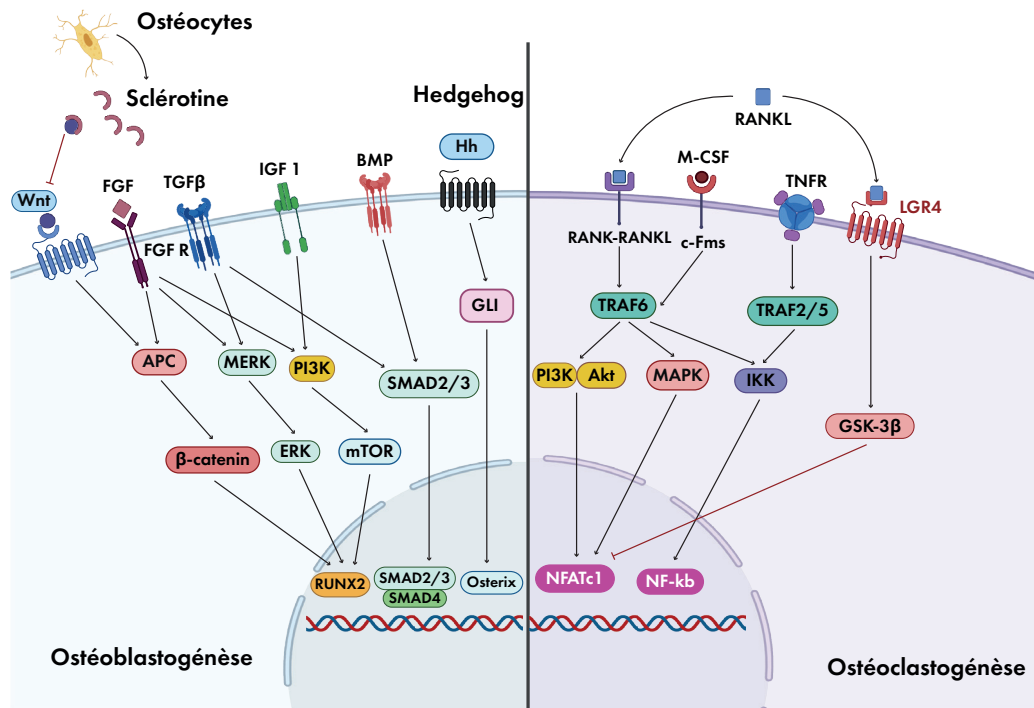


Figure 5 : Voies de signalisation ostéoblastiques et ostéoclastiques.

IV. Facteurs pathogéniques de l'ostéoporose

L'ostéoporose résulte d'un déséquilibre du remodelage continu osseux, de sorte que la résorption est favorisée par rapport à la formation osseuse. La forme primaire est la plus fréquente, liée au vieillissement hormonal, et touche deux à trois fois plus les femmes que les hommes. La carence en œstrogènes entraîne une plus grande activité de résorption osseuse. Des facteurs génétiques, environnementaux tels que l'alimentation, la sédentarité, ou encore le style de vie, viendront renforcer la perte osseuse par des mécanismes épigénétiques et par la modification du microbiote intestinal. Finalement, les formes dites secondaires se déclarent suite à la prise de traitements prolongés par glucocorticoïdes ou découlent de pathologies métaboliques chroniques.

4.1. La carence en œstrogènes

Le rôle des œstrogènes dans le contrôle du remodelage osseux explique que l'ostéoporose est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Elle touche près de 20% des femmes (1 femme sur 5) âgées de 50 ans et plus. Vers 65 ans, on estime que 39% des femmes souffrent d'ostéoporose. Chez celles âgées de 80 ans et plus, cette proportion monte à 70%.

La perte osseuse est de 3 à 5% pendant les deux ou trois années qui suivent la ménopause, puis de 1 à 2% par an, pendant les cinq à dix années qui suivent.

Le déficit en œstrogènes favorise l'ostéoclastogénèse, entraînant un déséquilibre négatif du remodelage osseux et une masse osseuse plus faible. Les principaux mécanismes physiopathologiques de la carence en œstrogènes sont les suivants (Figure 6) :

- **Baisse des récepteurs ERA et ERβ** dans les ostéoblastes, clastes et ostéocytes. Ils sont également exprimés dans les cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T et les monocytes.¹⁷ Il est à noter que l'expression

de ces récepteurs est différente suivant le compartiment osseux. Le récepteur ERβ est exprimé à des niveaux plus élevés dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical. Il est intéressant de noter que le récepteur ERA a été détecté selon le schéma opposé : plus élevé dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire.¹⁸

- **Baisse de la stimulation des ostéoblastes** et de la voie Wnt/β-caténine, baisse de la sécrétion de l'OPG, déséquilibre du rapport RANKL/OPG et **augmentation de l'apoptose des ostéoblastes**.
- **Baisse de la différenciation des cellules mésenchymateuses vers la voie ostéoblastique**.
- **Augmentation de l'activité ostéoclastique et inhibition de l'apoptose des ostéoclastes**.
- **Augmentation des cytokines pro-inflammatoires ostéoclastiques** induisant un état inflammatoire, élévation du TNFα, IL-6, IL-7, IL-1, IL-17, IFN-γ et RANKL.

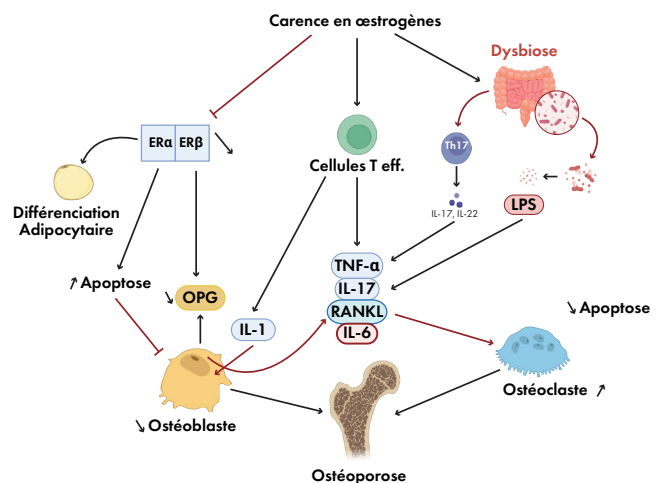


Figure 6 : Principaux mécanismes de la carence en œstrogènes dans la pathogénèse de l'ostéoporose.

- **Activation de l'IL-17** et de la sécrétion du RANKL, du TNF α et de l'IL-1 favorisant l'ostéoclastogénèse.
- **Dysimmunité** par augmentation de la sécrétion du TNF α par les cellules T effectrices.
- **Dysbiose et modification de la composition du microbiote** entraînant une inflammation chronique, une augmentation du LPS bactérien, une réponse immunitaire Th17, des troubles de la synthèse de la vitamine K et de l'absorption des minéraux essentiels, tels que le calcium et le magnésium. On note aussi une baisse du GIP et GLP-1 qui stimulent normalement les ostéoblastes et inhibent leur apoptose.¹⁹
- **Augmentation des facteurs métaboliques ostéoporotiques** (obésité et surpoids, diabète de type 2, stéatose hépatique et pathologies cardiovasculaires).

4.2. Stress oxydatif et inflammation

Le stress oxydatif est l'un des facteurs déterminants du vieillissement et l'étiologie de nombreuses maladies dégénératives globales, dites de civilisation. Il existe de plus en plus de preuves que le stress oxydatif augmente avec l'âge et/ou la ménopause, et que le manque d'œstrogènes s'accompagne souvent d'une augmentation des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) et des cytokines pro-inflammatoires, comme nous l'avons vu précédemment.

Il existe ainsi une étroite corrélation entre l'inflammation et les ERO qui sont produites en tant que médiateurs pro-inflammatoires. En effet, le stress oxydatif et l'inflammation peuvent tous deux être impliqués dans le développement de l'ostéoporose. Ils empêchent la différenciation des ostéoblastes, induisent la différenciation et l'activité des ostéoclastes, favorisent l'apoptose des ostéocytes et augmentent l'expression de RANKL et du rapport RANKL/OPG.

La réparation osseuse et le remodelage osseux sont également des processus régulés par l'état redox physiologique qui est essentiel à l'équilibre entre l'ostéoblastogénèse et l'ostéoclastogénèse.

La production transitoire des ERO, due à la signalisation de RANKL dans les précurseurs ostéoclastiques, est très importante pour son rôle dans l'induction de l'ostéoclastogénèse. Cela indique que les ERO agissent comme des médiateurs intracellulaires pour la différenciation ostéoclastique. Pour maintenir l'équilibre dans le remodelage osseux, les ostéoblastes produisent des systèmes antioxydants pour éliminer les ERO libérés dans l'environnement proche.¹⁶ Tout augmentation de production des ERO, dépassant les capacités des systèmes antioxydants, conduiront inéluctablement à un état d'ostéoclastogénèse (Figure 7).¹⁶

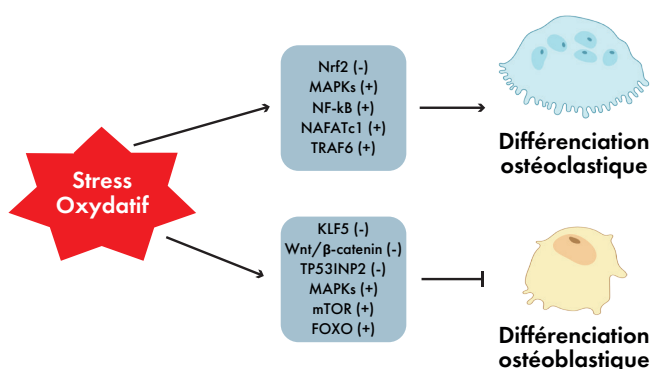


Figure 7 : Principaux facteurs moléculaires impliqués dans le rôle du stress oxydatif sur la différenciation ostéoclastique et ostéoblastique.²⁴

Le peroxyde d'hydrogène, H₂O₂, stimule la résorption osseuse en augmentant l'expression des facteurs de différenciation ostéoclastique par activation de NF- κ B et la réduction de l'expression de Nrf2 dans les cellules macrophages mononucléaires.¹⁷ NF- κ B, activé par les ERO, peut stimuler l'expression des facteurs transcriptionnels c-Fos et NFATc1 qui régulent les gènes impliqués dans l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse, telle que la phosphatase acide, résistante au tartrate et la cathepsine K. De plus, les ERO induisent l'expression d'un activateur de NF- κ B, le facteur associé au récepteur du TNF 6 (TRAF-6), que RANKL recrute via RANK, avec pour conséquence une augmentation de la formation d'ostéoclastiques.²⁴

Au cours du vieillissement, l'un des mécanismes du stress oxydatif est une diminution de l'efficacité mitochondriale et de la production d'enzymes antioxydantes, ce qui conduit à une augmentation des ERO.

L'ADN mitochondrial (ADNmt) est très sensible à l'oxydation en raison de sa situation proche du pool des ERO, mais également parce ce qu'il ne bénéficie pas des mêmes protections que l'ADN nucléaire. La mitophagie est altérée lors du stress oxydatif, conduisant au vieillissement des cellules souches mésenchymateuses ostéogéniques et à la différenciation adipocytaire dans la moelle osseuse.

Dans les études animales, la SIRT3 rétablit la mitophagie, ralentit le phénotype sénescence et inhibe les phénomènes ostéoporotiques (Figure 8).²⁶ La SIRT1 dans les ostéoblastes et les ostéocytes augmente la masse osseuse trabéculaire, tandis que la SIRT1, dans les progéniteurs ostéoblastiques, augmente l'os cortical en stimulant la formation osseuse.²⁶ La fonction des sirtuines est de prévenir le processus de vieillissement et il a été démontré qu'elle est altérée avec l'âge.

Les principaux composants du signal du mécanisme de vieillissement incluent P16, P21, P53 et la triméthylation de l'histone H3 lysine 9 (H3K9me3). Les principaux composants du signal du mécanisme de vieillissement incluant P16, P21, P53 et la tri-méthylation de l'histone H3 lysine 9 (H3K9me3), amènent à une diminution de l'expression des gènes ostéogéniques (RUNX2, Osterix, OC ostéocalcine, COL1 collagène 1, ALP phosphatase alcaline).

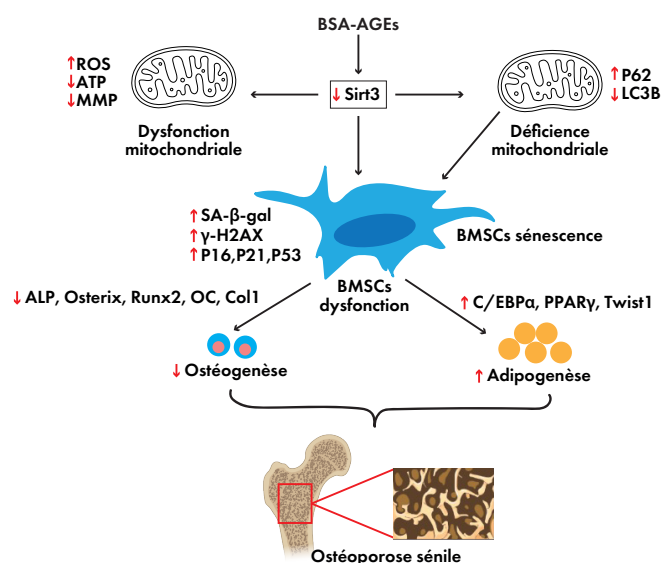


Figure 8 : SIRT3 et ostéoporose sénile et activation par les produits de glycation terminale.²⁶

4.3. Glucocorticoïdes et ostéoporose

Parmi les étiologies secondaires induites par les médicaments, l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes reste la plus courante. D'autres médicaments et conditions médicales liés à l'ostéoporose secondaire comprennent les inhibiteurs de la pompe à protons, l'hypogonadisme, les inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la sérotonine, ou encore, les chimiothérapies.

Les glucocorticoïdes augmentent la production de PPAR-2, inhibent la voie de signalisation Wnt, diminuant ainsi la différenciation des ostéoblastes. Ils favorisent la survie des ostéoclastes en améliorant l'expression de RANKL et en inhibant l'expression d'OPG. Les mécanismes sur le remodelage osseux sont repris Figure 9.²⁸

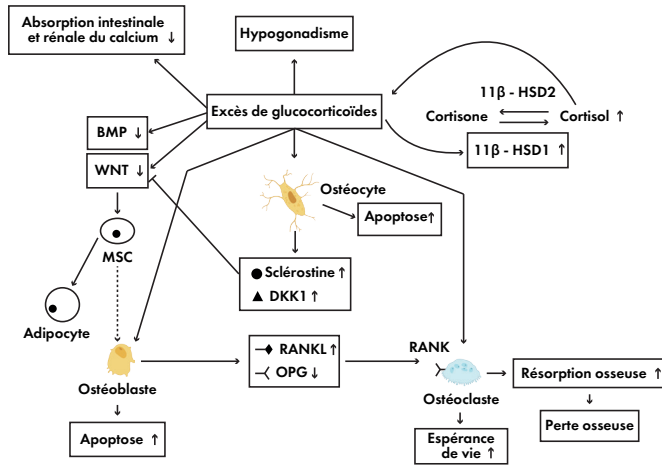


Figure 9 : Corticoïdes et ostéoporose.²⁹

Selon la directive ACR 2017, tous les adultes prenant de la prednisolone à une dose supérieure à 2,5 mg/jour pendant plus de 3 mois doivent recevoir de la vitamine D (600 à 800 UI/jour) et un supplément de calcium (1000 à 1200 mg/jour). Pour les adultes de plus de 50 ans, un apport quotidien de 1200 mg de calcium avec 800 à 1000 UI de vitamine D est suggéré.³²

V. Prise en charge et supplémentation

5.1. Apports calciques et ostéoporose

Le calcium est le minéral le plus abondant dans l'organisme et représente entre 1 à 2% du poids corporel, soit près de 1 kg. 99% du calcium se trouve dans le système osseux et participe à la minéralisation de la matrice osseuse sous forme d'hydroxyapatite. La calcémie est finement régulée par la parathormone (PTH), la vitamine D et la calcitonine. Un faible taux de calcium sérique entraîne une augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui active la 1-25 (OH)₂D pour augmenter l'absorption du calcium et diminuer la calciurie, ainsi que la résorption osseuse nécessaire à la libération du pool calcique. Des concentrations adéquates de calcium sont donc essentielles pour prévenir la perte osseuse et les fractures.

Selon les dernières données de l'Anses en 2021, les Recommandations Nutritionnelles pour la Population (RNP) en calcium sont de 950 Mgrs/jour pour les hommes et les femmes de plus de 25 ans. Néanmoins, un apport en calcium de 1200 mg/jour est suggéré chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 65 ans, selon l'International Osteoporosis Foundation (IOF), l'Institute of Medicine et d'autres institutions de référence.^{33,34} Cet apport peut être atteint par l'alimentation, des suppléments, ou une combinaison des deux. L'âge avancé et la carence chronique en vitamine D diminuent l'absorption intestinale du calcium, ce qui aggrave la déplétion minérale du squelette.

Les études portant sur une supplémentation en calcium seul n'ont montré que peu d'effets en termes de prévention ou de correction de l'ostéoporose. Une supplémentation en calcium combinée à la vitamine D3 a démontré des effets significatifs sur la réduction du risque de fractures de la hanche. Celui-ci était de 16% (IC à 95%, 3%-28%) dans la méta-analyse de Pang Yao analysant 5 essais cliniques randomisés de 49 282 participants³⁵. La moyenne d'âge était de 66 ans et la durée de la supplémentation de 6 ans (Tableau 2).

Tableau 2 : Réduction des fractures de hanche par la supplémentation en calcium et vitamine D.³⁵

Source	Calcium + Vitamin D		Control		Risk of Bias	Rate Ratio (95% CI)	Favors Calcium + Vitamin D	Favors Control	Weight, %
	Calcium, mg/d	Vitamin D, IU/d	Events, No./ Total Participants, No.	Events, No./ Total Participants, No.					
Any fracture									
Chapuy et al. ⁵⁰ 2002	1200	800	70/393	35/190	High	0.96 (0.61-1.51)			1.6
Porthouse et al. ⁵¹ 2005	1000	800	58/1321	91/1993	High	0.96 (0.69-1.34)			2.8
Salovaara et al. ⁵² 2010	1000	800	86/1586	103/1609	High	0.84 (0.63-1.13)			3.7
Grant et al. ⁴⁷ 2005	1000	800	179/1306	192/1332	High	0.94 (0.76-1.17)			6.6
Chapuy et al. ⁵³ 1992	1200	800	160/1634	215/1636	High	0.72 (0.58-0.89)			7.0
Jackson et al. ⁵⁴ 2006	1000	400	2102/18176	2158/18106	Low	0.97 (0.91-1.03)			78.3
All			2655/24416	2794/24866		0.94 (0.89-0.99)			100.0
Subtotal (Q=7.3, df=5, P=.20; I ² =31.4%)									
Hip fracture									
Salovaara et al. ⁵² 2010	1000	800	4/1586	2/1609	High	1.98 (0.40-9.81)			0.9
Porthouse et al. ⁵¹ 2005	1000	800	8/1321	17/1993	High	0.72 (0.32-1.61)			3.4
Chapuy et al. ⁵⁰ 2002	1200	800	27/393	21/190	High	0.58 (0.31-1.08)			5.5
Grant et al. ⁴⁷ 2005	1000	800	46/1306	41/1332	High	1.15 (0.75-1.76)			12.0
Chapuy et al. ⁵³ 1992	1200	800	80/1634	110/1636	High	0.72 (0.53-0.96)			25.5
Jackson et al. ⁵⁴ 2006	1000	400	175/18176	199/18106	Low	0.87 (0.71-1.07)			52.7
All			340/24416	390/24866		0.84 (0.72-0.97)			100.0
Subtotal (Q=6.0, df=5, P=.31; I ² =16.5%)									

De même, la méta-analyse de Manoj P (2023) a conclu qu'une supplémentation orale quotidienne de 800 UI de vitamine D et 1200 mg de calcium réduisait le nombre de fractures de la hanche et de fractures non vertébrales chez les personnes âgées.

Il existe différentes formes de sels de calcium qui n'ont pas tous la même biodisponibilité et effets secondaires. Le carbonate de calcium a une moins bonne absorption que les formes chélatées, surtout chez les personnes dont les taux d'acide gastrique sont faibles. Il peut causer des troubles digestifs, à type de constipation ou ballonnements.

Dans les formes chélatées, le calcium est lié à un acide organique : citrate, glycérophosphate, lactate, gluconate pour les plus fréquents. Ils ont une meilleure tolérance et ont une biodisponibilité supérieure de 40%, en comparaison au carbonate de calcium.

On retiendra le lactate de calcium pour son apport en calcium élément et son assimilation. Le glycérophosphate de calcium possède une liaison avec le phosphore qui améliore la solubilité, la rétention calcique tout en diminuant la calciurie. Le tricalcium de citrate a une absorption maximale et sa forme citrate est alcalinisante. Son utilisation en clinique diminue les marqueurs de la résorption osseuse et prévient la déminéralisation du squelette.

PHYSIOMANCE® Ostéo Gold apporte 800 mg de calcium élément sous une forme innovante, Calcissentiel®, formulée à partir d'un mélange optimal de tricalcium citrate, glycérophosphate et lactate pour une efficacité maximale.

Calcissentiel® est un **complexe micronutritionnel exclusif déposé par le Laboratoire Therascience** qui, grâce à l'association des meilleures formes de calcium dans un ratio optimum, garantit une bonne absorption et disponibilité qui sont les garants d'une bonne tolérance et d'une meilleure efficacité.

5.2. Rôle du magnésium dans la pathogenèse de l'ostéoporose

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il se répartit de la façon suivante :

- 60% se trouvent dans les os,
- 39% dans les compartiments intracellulaires,
- Et environ 1% dans les liquides extracellulaires.

De grandes quantités sont contenues dans les légumineuses (80 à 170 mg/100 g), les noix (130 à 264 mg/100 g) et les céréales complètes (jusqu'à 550 mg/100 g dans le son de blé). La biodisponibilité du magnésium varie en présence de composants spécifiques de l'alimentation : les phytates, le calcium, le phosphore et les acides gras à longue chaîne diminuent son absorption. L'apport alimentaire en magnésium est en moyenne insuffisant, mais le diagnostic clinique d'une carence en magnésium n'est pas simple, car les symptômes associés à une carence en magnésium ne sont pas spécifiques.

Les niveaux de magnésium sérique mesurés en routine ne reflètent pas toujours le statut total du magnésium corporel, de sorte qu'un niveau normal de magnésium sérique n'exclut pas une carence modérée à sévère en magnésium. En 2015, l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) a émis un avis sur les allégations de santé liées au magnésium dans l'alimentation, établissant qu'il existe suffisamment de preuves scientifiques pour indiquer que le magnésium alimentaire contribue à diverses fonctions de l'organisme, notamment l'équilibre électrolytique, la performance énergétique du métabolisme, la neurotransmission et la contraction musculaire, y compris le muscle cardiaque, la division cellulaire, la synthèse des protéines et enfin, le maintien des os et des dents.

La carence en magnésium pourrait **directement** affecter les os en réduisant la minéralisation corticale osseuse, en augmentant les ostéoclastes et, **indirectement**, en diminuant les ostéoblastes en interférant avec la PTH et la vitamine D. Le déficit en magnésium favorise l'inflammation par la production de cytokines, le stress oxydatif et la perte osseuse associée.³⁷ Le magnésium est un cofacteur essentiel pour la synthèse et l'activation de la vitamine D et, à son tour, peut augmenter l'absorption intestinale du magnésium et établir une boucle de rétroaction pour maintenir sa concentration sérique, étroitement liée au métabolisme osseux. Le magnésium de la surface osseuse est alors constamment échangé avec le magnésium plasmatique.

De nombreuses études ont suggéré que la carence en magnésium est un facteur de risque d'ostéoporose.^{39,40} Une étude de cohorte portant sur 73 684 femmes ménopausées a révélé qu'un apport plus faible était lié à une densité osseuse réduite au niveau de la hanche.⁴¹

Les mécanismes ostéoporotiques d'un déficit en magnésium sont les suivants :

- Augmentation de la sécrétion de Parathormone (PTH), du RANKL et diminution de l'OPG, ce qui augmente la voie Notch 1 et 2 inhibitrices des ostéoblastes ;
- Diminution de la synthèse et de l'activation de la 1 α ,25(OH) $_2$ D3 et de l'inhibition ostéoclastique ;
- Stimulation de la production de cytokines et activation de la voie ostéoclastique ;
- Inhibition de la réabsorption de calcium source d'hypocalcémie.

Ces principaux mécanismes sont résumés dans la **Figure 10**.⁴³

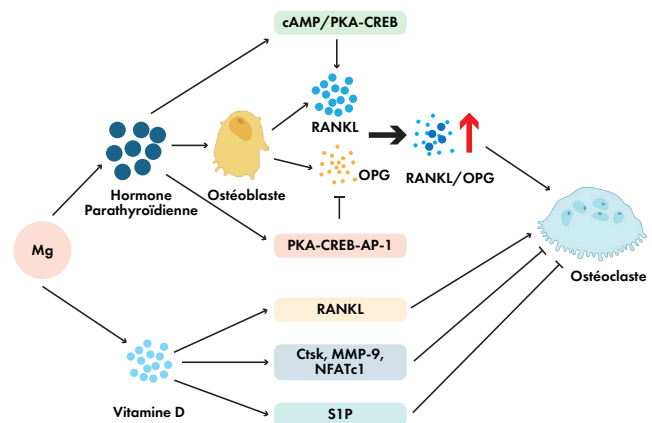


Figure 10 : Mécanismes du déficit en magnésium dans l'ostéoporose.⁴³

Un nombre croissant d'études cliniques explorent l'impact de la supplémentation en magnésium sur la masse osseuse et l'ostéoporose. Conformément aux résultats d'une méta-analyse de 2016⁴⁴, il a été rapporté une corrélation positive significative entre l'apport en magnésium et la DMO de l'articulation de la hanche. Chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, la supplémentation en citrate de magnésium a entraîné une diminution de la concentration sérique en PTH et une augmentation de l'ostéocalcine, signant une inhibition de la résorption osseuse.⁴⁵

Le citrate de magnésium présente une biodisponibilité très élevée et la combinaison entre les ions Mg $^{2+}$ et l'acide citrique a un effet favorable sur l'équilibre acido-basique. La plupart des études sont issues de la supplémentation en citrate de magnésium en raison de sa bonne tolérance digestive et de son assimilation.

En résumé, la carence en magnésium est corrélée à la diminution de la densité minérale osseuse et au risque de fractures de fragilité. Sa correction entraîne l'amélioration de la densité osseuse de la hanche et du col du fémur, ainsi qu'une diminution des paramètres biologiques de résorption osseuse.

PHYSIOMANCE® Ostéo Gold apporte 360 mg de citrate de magnésium.

5.3. Supplémentation combinée en vitamine K et vitamine D

• Vitamine K

La vitamine K est un nutriment essentiel, nécessaire à la coagulation sanguine, qui joue un rôle clé dans l'homéostasie osseuse et vasculaire. Elle est un agent thérapeutique cliniquement efficace contre l'ostéoporose et agit comme un cofacteur de la γ -glutamyl carboxylase (GGCX), une enzyme qui favorise la conversion des résidus d'acide glutamique (Glu) en résidus Gamma-carboxyglutamiques (Gla) pour former les protéines Gla. Ces protéines sont aussi appelées Protéines Dépendantes de la Vitamine K (VKDP). En dehors de celles soutenant la coagulation, l'ostéocalcine (OC) et la protéine matricielle Gla (MGP), sont les principales représentantes de ces VKDP. L'OC est essentielle pour l'homéostasie osseuse et pour la MGP qui inhibe les calcifications ectopiques, notamment sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Lorsque l'apport en vitamine K est insuffisant, les VKDP ne sont pas complètement activées et ne parviennent pas à exécuter leurs fonctions spécifiques.

Le déficit en vitamine K fait appel au dosage sérique des VKDP, c'est-à-dire à l'ostéocalcine non carboxylée (ucOC) ou carboxylée (cOC), ainsi que la MGP (ucMGP ou cMGP). Le rapport de cOC/ucOC est un marqueur sensible du statut en vitamine K et une diminution de celui-ci est corrélée à un risque fracturaire de la hanche plus élevé.

La vitamine K se présente sous différentes formes biologiques avec des effets distincts. Les homologues de la vitamine K comprennent la phylloquinone (vitamine K 1), les ménaquinones telles que MK-4 et MK-7 et la ménadione, ou vitamine K3 synthétique (Figure 11). La vitamine K1 est abondante dans les légumes à feuilles vertes car elle est synthétisée dans les chloroplastes des plantes. D'autre part, les ménaquinones sont prédominantes dans les aliments fermentés car ces composés sont synthétisés biologiquement par les bactéries. La MK-4 est principalement présente dans les aliments fermentés, les œufs et la viande. La MK-7 est abondamment présente dans le natto fermenté, aliment traditionnel japonais à base de soja. La fermentation obtenue par le *Bacillus subtilis* est riche en MK-7. Contrairement aux européens et aux américains, la MK-7 est souvent détectée avec des concentrations élevées dans le sang des Japonais qui consomment du natto.

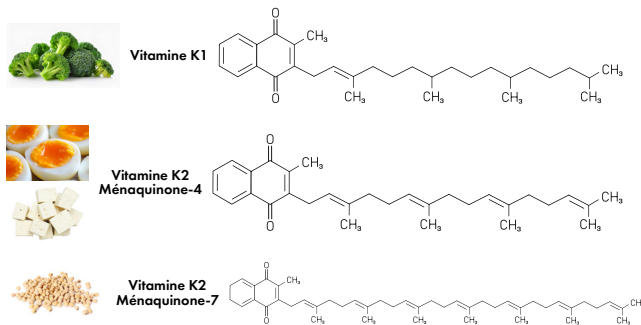


Figure 11 : Structures chimiques des homologues de la vitamine K. ⁴⁶

La vitamine K existe naturellement sous deux formes, à savoir la phylloquinone (vitamine K1) et les ménaquinones (MK-n, ou vitamine K2). La ménadione (Vitamine K3) est souvent ajoutée en supplémentation dans l'alimentation animale. Elle est alors convertie en MK-4 dans le foie et les tissus périphériques, donnant la MK-4 des produits alimentaires d'origine animale. La biodisponibilité de la vitamine K, vitamine liposoluble, dépend de la teneur en matières grasses du bol alimentaire et son absorption se fait au niveau de l'intestin grêle, sous l'action des sels biliaires. On estime que l'apport en vitamine K est constitué principalement de la vitamine K1. Celle-ci est alors convertie en MK-4.

La MK-7 a une biodisponibilité supérieure aux autres formes de vitamine K et une demi-vie plus longue que MK-4, estimée à 72h. On observe des taux plasmatiques en MK-7 élevés, 48h après supplémentation, alors que les taux restent stables pour l'adjonction de VK1 et MK-4. MK-7 est alors préférée en supplémentation car sa conversion en MK-4 donne des taux supérieurs et pendant un temps prolongé en comparaison à une complémentation en MK-4 seule.

Il n'y a pas de recommandation pour les apports journaliers en vitamine K en ce qui concerne la santé osseuse. Différentes études montrent néanmoins que ceux-ci sont 3 fois supérieurs aux Apports Journaliers Recommandés (AJR) pour la coagulation et dépendent de la forme utilisée. Pour la MK-4, la supplémentation est de l'ordre de 50 Mgrs/jour et pour la MK-7 des doses allant de 50 à 200 μ g/jour ont prouvé leur efficacité.

Les mécanismes d'action de la vitamine K

Les effets importants de la vitamine K sur le calcium et l'homéostasie squelettique sont connus pour être médiés par son rôle de cofacteur de l'enzyme γ -glutamyl carboxylase. La MGP, activée en coopération avec l'ostéocalcine carboxylée (OCc), semble être un facteur essentiel pour un transfert adéquat du calcium de la circulation sanguine vers la matrice osseuse. Cependant, certains effets supplémentaires sur la santé osseuse semblent dépendre des différentes formes de vitamines K. Les formes MK-4 et MK-7 sont plus efficaces pour favoriser l'activation des ostéoblastes. Il a été démontré que l'effet ostéogénique de la MK-4 est en partie médié par l'activation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et que la MK-7 augmente l'activation des ostéoblastes et la production de collagène, en plus de la carboxylation de l'ostéocalcine. Les effets de la vitamine K2 sont résumés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Effets de la vitamine K2.

Effets de la vitamine K2 sur l'homéostasie osseuse

Induction de l'ostéogénèse

- Module la prolifération et la différenciation des ostéoblastes
- Active la liaison Calcium-Ostéoclaste
- Améliore l'activité de la phosphatase alcaline

Inhibition de la résorption osseuse

- Inhibe l'induction de l'apoptose des ostéoblastes
- Limite la formation des ostéoclastes et l'ostéogénèse
- Stimule l'expression de l'ostéoprotégérine
- Diminue l'activation de NF- κ B et l'expression et RANK-L
- Limite l'activité de PGE2, IL-1 α , IL-6, 1, 25(OH) $_2$ D $_3$

Un autre mécanisme expliquant les effets de la vitamine K2 sur la santé osseuse semble dépendre de sa liaison au récepteur nucléaire de détection des stéroïdes et des xénobiotiques, SXR. Seule MK-4 est capable d'activer le SXR dans les ostéoblastes, ce qui entraîne une augmentation de la densité en collagène et régule positivement le remodelage osseux.

PHYSIOMANCE® OSTÉO GOLD est dosée à 75 µg de MK-7, isoforme ayant la meilleure absorption et biodisponibilité au sein de la vitamine K2.

• Vitamine D

La vitamine D est reconnue comme un nutriment essentiel et une prohormone qui joue un rôle central dans le métabolisme et la minéralisation des os, bien qu'elle puisse également agir de manière extra-squelettique pour influencer le système immunitaire, ainsi que la prolifération et la différenciation cellulaires. Après absorption alimentaire ou synthèse endogène, la vitamine D est métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), principale forme sérique de vitamine D. La 25(OH)D circulante est ensuite métabolisée dans le rein par l'enzyme mitochondriale 25-hydroxyvitamine D-1 α -hydroxylase (codée par le gène CYP27B1) en 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol (1,25(OH) $_2$ D) (Figure 12).

La vitamine D joue un rôle important avec la parathormone (PTH) dans l'homéostasie du calcium, du phosphate et du magnésium, donc dans le métabolisme osseux.

Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et la résorption osseuse, et diminue l'excrétion rénale du calcium et du phosphate. Une carence en vitamine D peut entraîner une ostéomalacie et un rachitisme chez les enfants, et une ostéomalacie chez les adultes. Un déficit subclinique en vitamine D est associé à l'ostéoporose, à un risque accru de chutes et de fractures de fragilité. La carence en vitamine D est un problème de santé publique mondial. Environ 1 milliard de personnes dans le monde souffrent d'une carence en vitamine D, tandis que 50% de la population souffre d'une insuffisance en vitamine D.⁴⁹

La prévalence des patients souffrant d'une carence en vitamine D est plus élevée chez les personnes âgées, les patients obèses, les résidents des maisons de retraite et les patients hospitalisés. Elle peut provenir de divers facteurs, notamment la latitude, la pigmentation de la peau, la popularité de l'utilisation de crème solaire, le mode de vie, l'apport alimentaire.

De plus, le risque de carences augmente davantage avec l'âge ou le poids. La correction du taux plasmatique de la 25(OH)D inhibe la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes, régulant ainsi les processus de résorption osseuse. Un taux supérieur ou égal à 30 ng/ml (75 nmol/l) est jugé optimal pour cet effet. Les AJR en supplémentation ont été évalués entre 800 et 1000 UI de Vitamine D/jour dans une méta-analyse de 2022 regroupant 32 études contrôlées randomisées.⁵⁰ Dans cette même étude, l'apport journalier a fait ses preuves dans la réduction des risques de fractures et de chutes à la différence d'une prise intermittente.

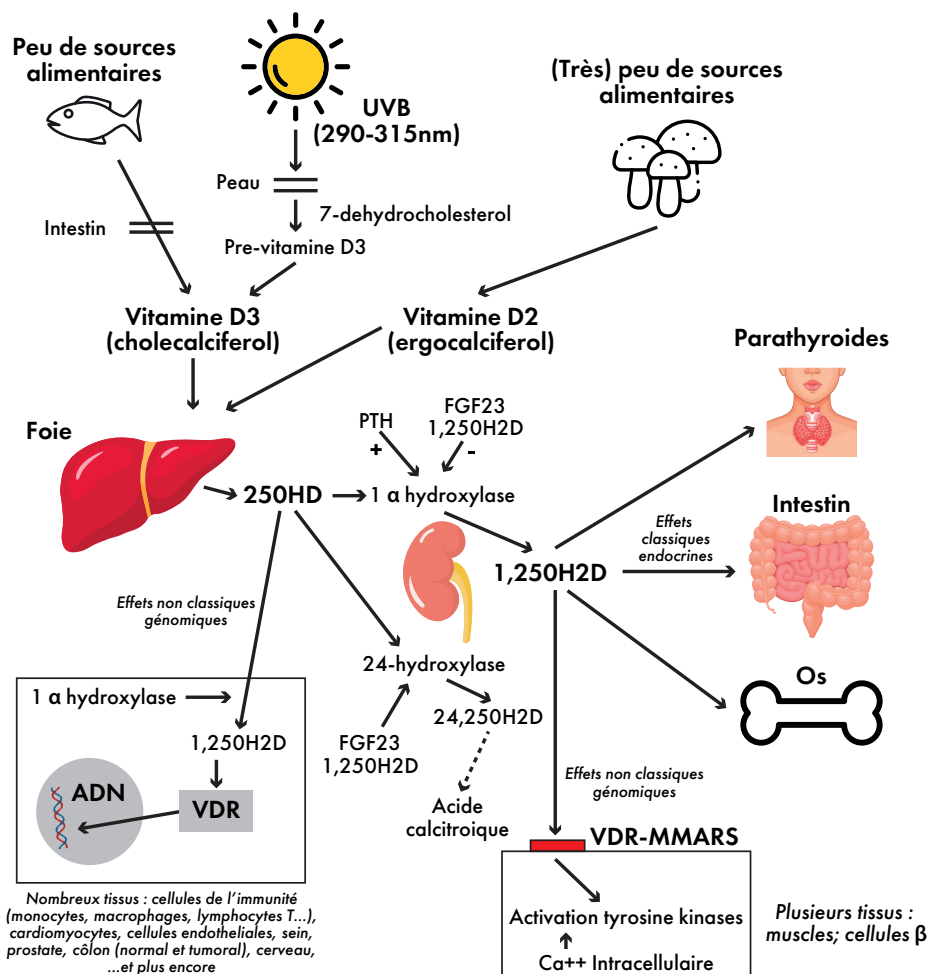


Figure 12 : Métabolisme de la vitamine D.⁴⁸

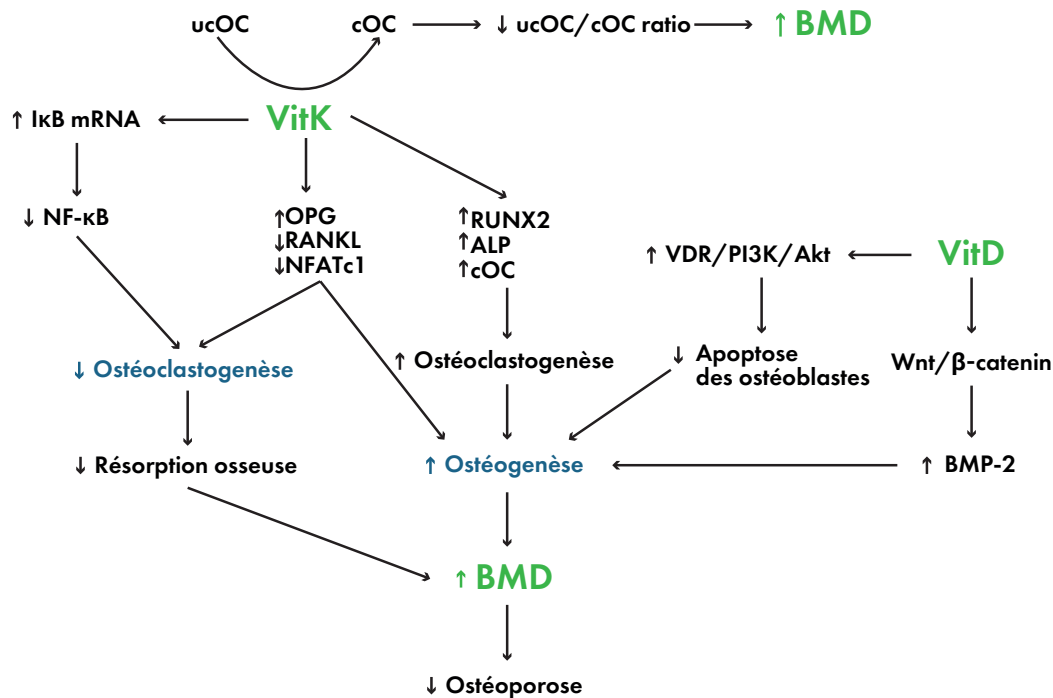


Figure 13 : Effets combinés de la supplémentation en vitamine K et vitamine D.⁵¹

• **Supplémentation en vitamine D3 et vitamine K2 pour un effet synergique (Figure 13)**

Les données récentes issues d'une revue de littérature scientifique à propos de la supplémentation combinée de vitamines K2 et D3, ont souligné leur importance dans la santé cardiovasculaire et osseuse.⁵¹ Dans une méta-analyse de huit essais cliniques randomisés portant sur 971 participants, on observe que l'association de vitamine D3 et de vitamine K augmentait significativement la densité minérale osseuse totale.⁵² Dans une autre méta-analyse, menée par Ma LM et al. sur 6425 patientes, confirme cette amélioration de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire chez les femmes ménopausées, ainsi que la réduction de l'incidence des fractures.⁵³

Les effets de cette double supplémentation est dépendante du sous-groupe de patients étudiés, des doses de vitamine D3 utilisées et des différentes formes de vitamine K, c'est-à-dire vitamine K1, MK-4 et MK-7. Voici ce que l'on peut retenir de ces nombreux essais :

- **Chez les patientes jeunes (50-60 ans) ménopausées non ostéopéniques, sans comorbidité et en bonne santé :** La supplémentation en vitamines K et D3 diminue les biomarqueurs de la résorption osseuse et diminuent le taux de ucOC. Un régime alimentaire de type méditerranéen à faible index glycémique, associé au sevrage tabagique et à une activité physique de 150 min/semaine augmente la DMO totale et, notamment, celle de la colonne vertébrale. Il faut noter que la durée d'intervention est supérieure à 1 an. Les durées inférieures n'ont pas d'influence sur la DMO.
- **Chez les femmes ménopausées non ostéoporotiques :** La supplémentation en MK-7, vitamine D3 et calcium, pendant 12 mois, diminue la perte osseuse de la colonne lombaire ainsi que celle du fémur. Cela souligne l'intérêt d'une telle supplémentation en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

- **Chez les femmes ménopausées précocement avec une diminution de la DMO :** L'association de vitamine K2 et vitamine D3 contrôle le remodelage osseux en supprimant l'ostéoclastogenèse.
- **Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques :** Le traitement en vitamine K2 et vitamine D3 a amélioré la DMO vertébrale.

Tous ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la vitamine D3 induit l'ostéocalcine et que la vitamine K2 est nécessaire à sa carboxylation.

PHYSIOMANCE® Ostéo Gold apporte de la vitamine D3 à 2000 UI et de la vitamine K2 MK-7 à 75 µg.

5.4. Régulation du remodelage osseux par le microbiote intestinal

Ces dernières années, de nombreuses études ont démontré le rôle crucial du microbiote intestinal dans la régulation de la balance formation/résorption du tissu osseux. La composition et l'activité des bactéries intestinales jouent un rôle dans l'acquisition d'une masse osseuse maximale à l'âge adulte et dans la préservation de celle-ci tout au long de la vie, ceci assurant un vieillissement en bonne santé.

Les métabolites bactériens, la fonction immunomodulatrice, l'action anti-inflammatoire, l'absorption des minéraux et la régulation des stéroïdes sexuels sont les principaux acteurs de l'axe Intestin-Os. De ce fait, le microbiote intestinal participe activement à la régulation épigénétique protectrice du tissu osseux.

Les principaux mécanismes mis en jeu sont (Figure 14) :

- **La production des Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC)**, tels que le butyrate, l'acétate et le propionate issus de la fermentation de glucides complexes non digestibles car ils régulent à la baisse l'expression des gènes

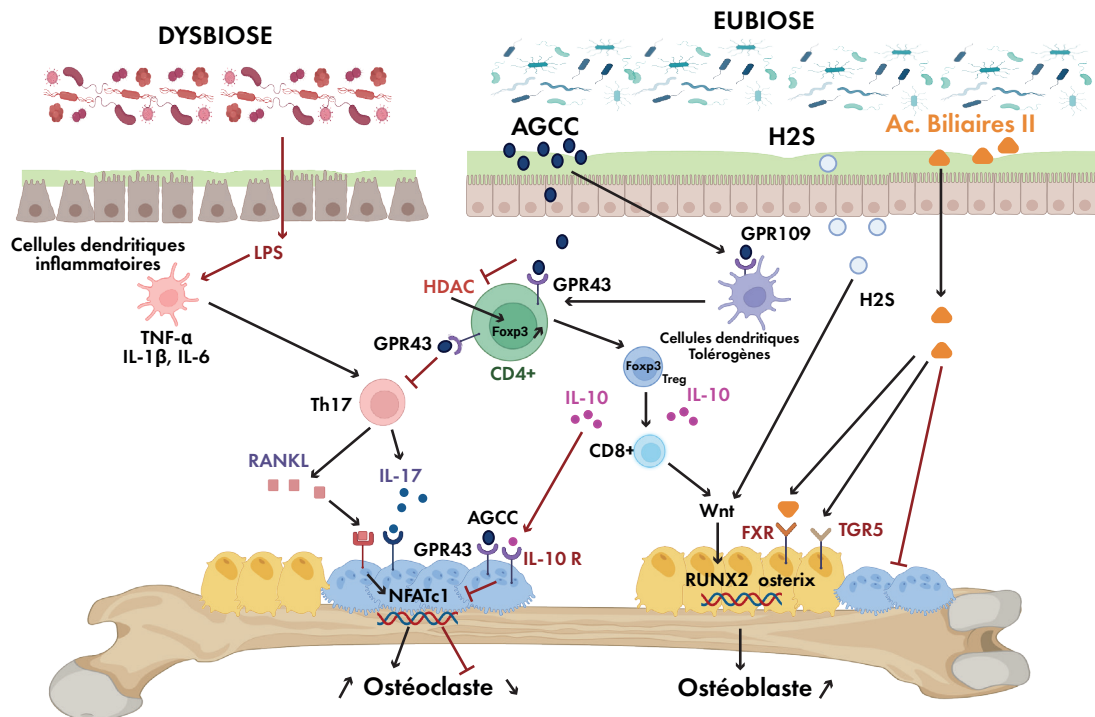


Figure 14 : Modulation du remodelage osseux par le microbiote intestinal.

ostéoclastiques (TRAF-6 et NFATc1) par la liaison avec différents récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Par exemple, la liaison au GPR43 entraîne une réduction de l'hyperperméabilité digestive, une augmentation de la production de mucus et une différenciation vers les cellules Treg au profit de la réponse Th17 (sécrétrice du RANKL et de IL-17). Ce mécanisme épigénétique est le fait d'une inhibition des Histones Désacétylases (HDAC), conduisant à l'expression du gène Foxp3 et à la différenciation Treg des cellules T naïves CD4⁺. Les Treg inhibent la perte osseuse en stimulant les T CD8⁺ à produire le ligand Wnt (Wnt 10), conduisant à la voie ostéoblastique Wnt/β-caténine. D'autres GPCR, comme le GPR41 et GPR109, jouent un rôle protecteur en diminuant l'inflammation digestive et en favorisant le profil de tolérance immunologique des cellules dendritiques.

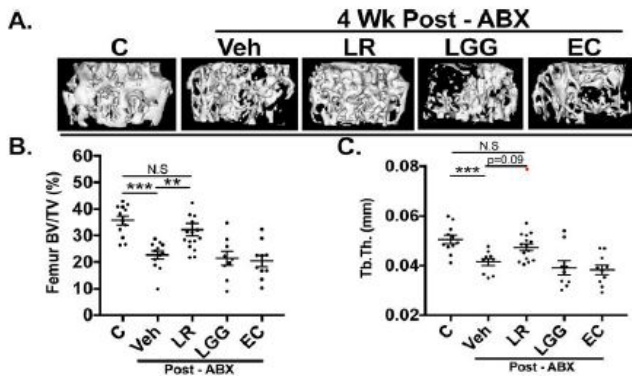
- **Les Acides Biliaires (AB) secondaires**, tels que l'acide désoxycholique et lithocholique proviennent de la déconjugaison par le microbiote intestinal des AB primitifs hépatiques. Ils induisent la différenciation ostéoblastique via la stimulation du récepteur farnésioïde FXR qui régule à la hausse l'expression de RUNX2 et de la voie Wnt/β-caténine. Ils inhibent également l'activité ostéoclastique en diminuant la genèse de c-Fos et NFATc-1. Le récepteur Tgr5 est une autre voie de signalisation des AB secondaires inhibant la différenciation ostéoclastique via la phosphorylation de la kinase activée par l'AMP (AMPK). L'activation des récepteurs Tgr5 et FXR peut prévenir la perte osseuse induite par la carence en œstrogènes. Les AB améliorent eux aussi l'expression de Foxp3 en supprimant la différenciation Th17.
- **La régulation endocrinienne** par le microbiote intestinal peut maintenir l'homéostasie osseuse. La déconjugaison des **œstrogènes conjugués** par les β-glucuronidases bactériennes et par le foie conduit à leur résorption plasmatique. La dysbiose intestinale entraîne une diminution de ce cycle entéro-hépatique et réduit le taux plasmatique, ainsi que les effets protecteurs des œstrogènes.

De plus, un microbiote équilibré permet la métabolisation des phytoœstrogènes en produits secondaires ostéogéniques. Il en est de même pour la **testostérone** et la **DHT**, dont les taux plasmatiques diminuent en présence d'un microbiote intestinal altéré.⁵³ Le microbiote intestinal est un régulateur majeur du métabolisme des androgènes dans le contenu intestinal. Les effets osseux de la **parathormone (PTH)** dépendent de la concentration en AGCC pour générer des cellules Treg et un effet protecteur. A contrario, un microbiote dysbiotique soutient l'activité ostéoclastique de la PTH en augmentant la sécrétion de TNF-α qui va activer la réponse Th17. **L'IGF-1** favorise la différenciation ostéoblastique et son expression est augmentée en cas de supplémentation en lactobacillus.

- **L'intégrité de la barrière intestinale** est fondamentale dans l'homéostasie osseuse. Toute altération de celle-ci conduit à l'activation des cellules immunitaires et à un phénotype inflammatoire des cellules dendritiques. La réponse Treg/Th17 se fait en faveur de Th17 et de l'activité ostéoclastique. Il en est de même pour la libération de lipopolysaccharides (**LPS**) des bacilles Gram-. L'activation du récepteur TLR4 produit des cytokines inflammatoires telles que IL-6, IL-1β et TNF-α, augmentant ainsi la résorption osseuse.

Aux vues de ces données physiologiques, plusieurs études ont évalué l'intérêt de la supplémentation en probiotiques en situation d'ostéopénie ou d'ostéoporose constituée. Le genre *Lactobacillus*, issu du phylum des firmicutes, a été le plus étudié. Il atténue les troubles métaboliques en régulant la réponse au stress oxydatif et à l'inflammation chronique de bas grade. Les *Lactobacillus spp* agissent en régulant le pH luminal, en préservant l'intégrité de la fonction barrière, ainsi que la sécrétion de mucus, en favorisant la sécrétion de peptides antimicrobiens et des IgA sécrétoires. Leurs métabolites et/ou composants structurels sont de puissants régulateurs du remodelage osseux (butyrate, gaz H₂S, IGF-1, LPS et peptidoglycane). Le sulfure d'hydrogène signale la voie Wnt ostéogénique.

Le probiotique *Lactobacillus reuteri* (LR) a été évalué en supplémentation lors de pathologies telles que l'ostéoporose post-ménopausique, lors du traitement par les glucocorticoïdes, au cours de la dysbiose post-antibiothérapie (Figure 15) et dans le diabète de type 1.^{58,60,61,62}



Légende :

Veh : Supplémentation en eau stérile dans le groupe par antibiothérapie seule

LGG : Supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* GG

EC : Supplémentation en *Escherichia coli* non pathogène⁵⁹

Figure 15 : Effet de la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* sur la perte osseuse trabéculaire fémorale et vertébrale.

Dans d'autres études, la supplémentation en LR (5×10^9), pendant 12 mois, a réduit la perte osseuse chez 70 femmes âgées ayant une faible densité minérale osseuse, d'environ 50 % au niveau du tibia⁶² (Figure 16). Le T score était en moyenne de - 1,5. Le faible effectif a été un des facteurs limitant la puissance de cet essai contrôlé randomisé en double-aveugle.

Néanmoins, des données issues de cette même étude ont permis, dans un second temps, l'examen du groupe « Bons répondeurs » à la supplémentation en LR.⁶⁶ Des niveaux sériques plus faibles de la CRP us ont été retrouvés, suggérant un effet anti-inflammatoire du LR. Ceci avait déjà été rapporté comme étant associé à une réduction de la perte de DMO.⁶⁷

Toujours chez les bons répondeurs, LR a augmenté

l'abondance de certaines espèces productrices d'AGCC avec un enrichissement génétique et a diminué l'abondance d'*E. Coli* pathogène. Au sein du groupe « Mauvais répondeurs », on a observé un métabolisme élevé pour la formation du biofilm de l'*E. Coli*, ainsi que son enrichissement 12 mois après le début de l'étude. Au total, la supplémentation en LR pourrait favoriser la formation osseuse en modulant la composition et la fonction du microbiote intestinal.

Un autre essai clinique⁶³ a étudié l'impact d'une supplémentation de LR, pendant 2 ans, soit à dose faible (5×10^8), soit à dose forte (5×10^9), chez 193 femmes souffrant de ménopause précoce. Le critère d'évaluation principal était la variation relative de la densité minérale osseuse totale du tibia après 2 ans de traitement, par rapport au placebo. Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale et de la colonne lombaire, fraction volumique de l'os trabéculaire du tibia, surface corticale du tibia, densité minérale osseuse totale du tibia (12 mois), CTX et PINP.

D'un groupe à l'autre, aucune différence n'a été observée dans le pourcentage de changement de la vDMO du tibia à forte dose par rapport au placebo, à 1 an et 2 ans de supplémentation. Cependant, l'examen du T score moyen pour les trois groupes montrent des valeurs moyennes de - 0,30 pour la colonne lombaire et - 0,50 pour la hanche. L'âge moyen est de 55 ans et le recul vis-à-vis du début de la ménopause est de 2 ans. Le score FRAX moyen est de 0,5 pour le risque fracturaire de la hanche à 10 ans. La population étudiée ne souffrait ni d'ostéopénie ni d'ostéoporose. Cependant, une interaction significative a été observée entre les groupes d'IMC et le traitement, avec une réponse au traitement plus favorable chez les participants ayant un IMC élevé que faible. De plus, une corrélation statistiquement significative entre l'IMC et le changement relatif de la vBMD totale du tibia a été observée dans les groupes à dose élevée et faible de LR à l'année 2, mais pas dans le groupe placebo. Ceci peut indiquer que le traitement par LR ait un effet bénéfique sur la perte osseuse chez les personnes ayant un IMC élevé.

Les résultats de cet essai peuvent être imputés au fait que la supplémentation en LR serait encore plus efficace si la DMO est faible ou si la population est plus âgée, et si une condition associée à la dysbiose est présente.

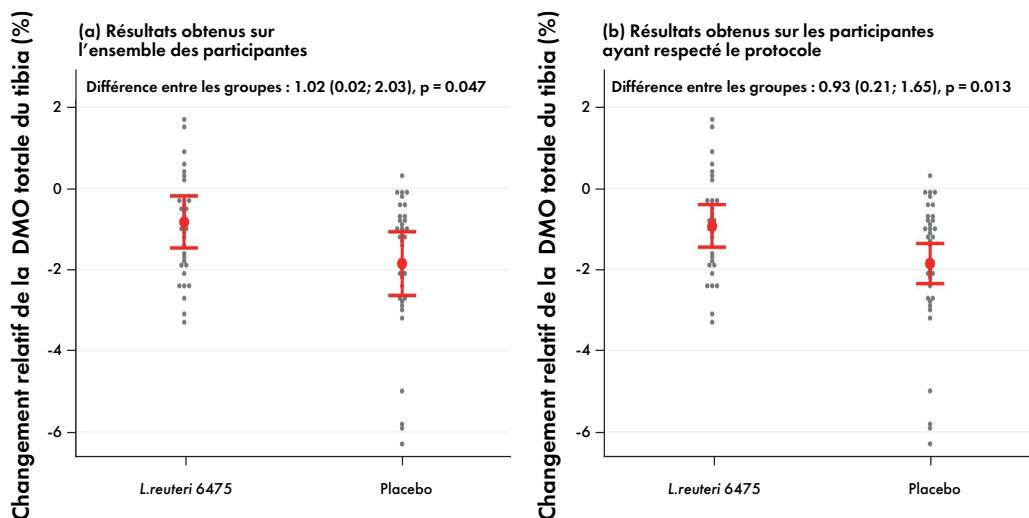


Figure 16 : Supplémentation en LR chez les femmes âgées ostéopéniques (avec un T score entre -1 et -2,5).⁶²

Les figures 17 et 18 sont données en supplément pour étayer les effets anti-ostéoclastiques et anti-inflammatoires du *Lactobacillus reuteri*.⁶⁸

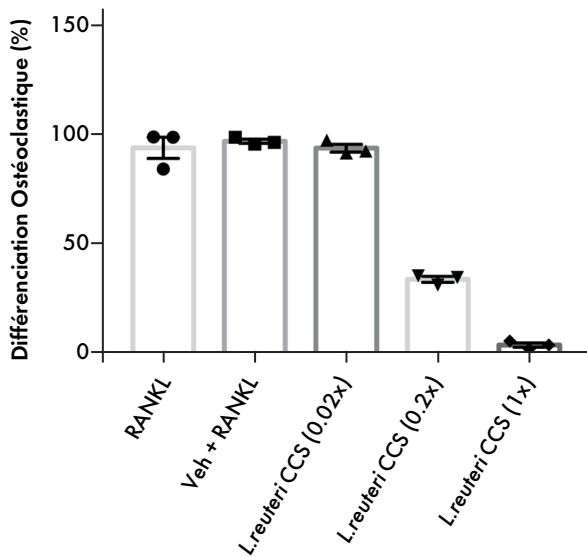


Figure 17 : Inhibition dose-dépendante de la formation d'ostéoclastes par *Lactobacillus reuteri*.

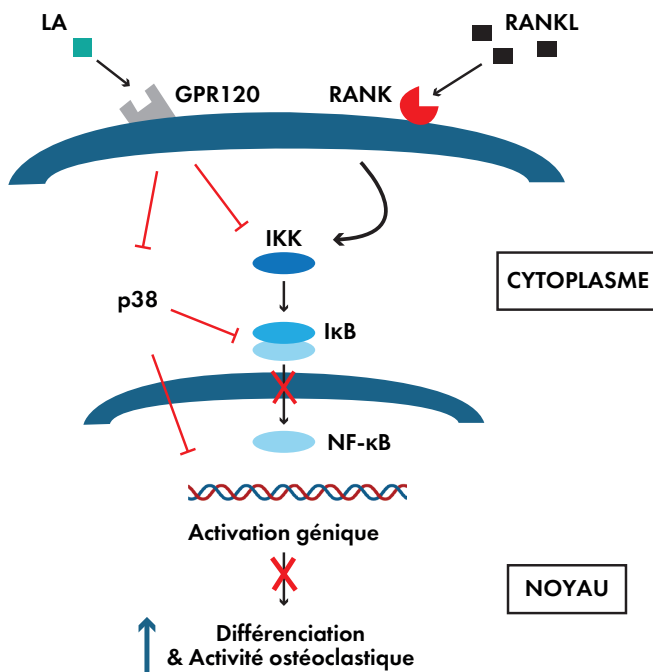


Figure 18 : Inhibition de la voie NF-κB par l'acide lactobacillique LA et LR.⁶⁸

Caractérisation de la manière dont le probiotique *Lactobacillus reuteri* (LR) et l'acide lactobacillique (LA) induisent la suppression de la différenciation des ostéoclastes.

En résumé, les études sur la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* montrent une protection dans la perte osseuse lors d'un traitement par glucocorticoïdes, lors d'une dysbiose post-antibiothérapie, en présence de diabète de type 1 et lors d'une carence œstrogénique. L'intérêt est d'autant plus important chez les patientes présentant une ostéopénie, âgées et/ou présentant une dysbiose associée. Un index de masse corporel au-dessus de la normale serait un facteur de bonne réponse à la supplémentation.

PHYSIOMANCE® Ostéo Gold est le premier complément alimentaire pour la prise en charge de l'ostéoporose à proposer un probiotique à base de *Lactobacillus reuteri* dosé à 1 109 d'UFC dans sa formulation.

VI. Conclusion

L'ostéoporose est un processus dégénératif du système osseux incluant de nombreux facteurs favorisants. Actuellement, l'accent est mis sur le rôle du microbiote et de ses métabolites sur le remodelage osseux. La régulation épigénétique est tout aussi au premier plan comme étant la résultante de l'alimentation et du style de vie. De nouveaux marqueurs biologiques tels que les Arn non codants sont à l'étude pour évaluer le renouvellement osseux. La supplémentation en vitamine K2 et vitamine D3, les apports en calcium chélaté et en citrate de magnésium sont un prérequis indispensable à la prise en charge de l'ostéoporose. L'ajout d'un probiotique tel que le *Lactobacillus reuteri* est un élément innovant et incontournable à la vue des dernières avancées sur l'axe Os-intestin.

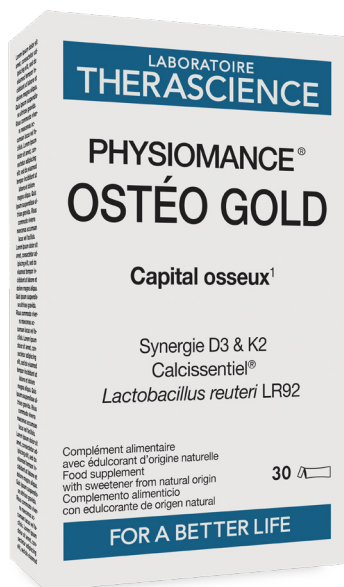
PHYSIOMANCE® Ostéo Gold apporte une association synergique et innovante de 800 mg de calcium Calcissentiel®, 362 mg de magnésium (citrate), 1 milliard d'UFC de *Lactobacillus reuteri* LR92 microencapsulées, 2000 UI de vitamine D3 et 75 µg de vitamine K2, pour un stick par jour.

Bibliographie

1. Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 273-283.
2. Becerra-Cervera, A., Argoty-Pantoja, A. D., Aparicio-Bautista, D. I., López-Montoya, P., Rivera-Paredes, B., Hidalgo-Bravo, A., & Velázquez-Cruz, R. (2024). Proteomic Biomarkers Associated with Low Bone Mineral Density: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7526.
3. Choksi, P., Jepsen, K. J., & Clines, G. A. (2018). The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 4, 1
4. Fuggle, N. R., Beaudart, C., Bruyère, O., Abrahamsen, B., Al-Daghri, N., Burlet, N., ... & Harvey, N. C. (2024). Evidence-Based Guideline for the management of osteoporosis in men. *Nature Reviews Rheumatology*, 20(4), 241-251.
5. Kanis, J. A., Johnell, O., Odén, A., Johansson, H., & McCloskey, E. F. R. A. X. (2008). FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International*, 19, 385-397
6. Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Cooper, C., ... & Cavalier, E. (2019). Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Advances in therapy*, 36, 2811-2824.
7. Kim, B. J., Lee, S. H., & Koh, J. M. (2020). Potential biomarkers to improve the prediction of osteoporotic fractures. *Endocrinology and Metabolism*, 35(1), 55-63.
8. Vasikaran, S., Eastell, R., & Bruyère, O. (2011). Foldes, a. J, Garner, P, Griesmacher, A, et al.. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos int*, 22, 391-420.
9. Zhivodernikov, I. V., Kirichenko, T. V., Markina, Y. V., Postnov, A. Y., & Markin, A. M. (2023). Molecular and cellular mechanisms of osteoporosis. *International journal of molecular sciences*, 24(21), 15772.
10. Adejuyigbe, B., Kallini, J., Chiou, D., & Kallini, J. R. (2023). Osteoporosis: molecular pathology, diagnostics, and therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 24(19), 14583.
11. Li, H., Xiao, Z., Quarles, L. D., & Li, W. (2021). Osteoporosis: mechanism, molecular target and current status on drug development. *Current medicinal chemistry*, 28(8), 1489-1507
12. Noh, J. Y., Yang, Y., & Jung, H. (2020). Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7623.
13. Li, Z., & Yang, K. G. (2023). Molecular mechanisms of osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1301244.
14. Li, Z., Li, D., Chen, R., Gao, S., Xu, Z., & Li, N. (2023). Cell death regulation: a new way for natural products to treat osteoporosis. *Pharmacological Research*, 187, 106635.
15. Liang, B., Burley, G., Lin, S., & Shi, Y. C. (2022). Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 72.
16. Iantomasi, T., Romagnoli, C., Palmi, G., Donati, S., Falsetti, I., Miglietta, F., ... & Brandi, M. L. (2023). Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3772.
17. Khalid, A. B., & Krum, S. A. (2016). Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone*, 87, 130-135.
18. Bord, S., Horner, A., Beavan, S., & Compston, J. (2001). Estrogen receptors α and β are differentially expressed in developing human bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 2309-2314.
19. Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157.
20. Aayushi, B., & Kekatpure, A. L. (2022). Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus*, 14(9).
21. Bhatnagar, A., & Kekatpure, A. L. (2022). Postmenopausal osteoporosis: a literature review. *Cureus*, 14(9).
22. Iantomasi, T., Romagnoli, C., Palmi, G., Donati, S., Falsetti, I., Miglietta, F., ... & Brandi, M. L. (2023). Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3772.
23. Zheng, D., Cui, C., Shao, C., Wang, Y., Ye, C., & Lv, G. (2021). Coenzyme Q10 inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by regulation of mitochondrial apoptosis and oxidative stress in RAW264. 7 cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(7), e22778.
24. Liu, M., Liu, S., Zhang, Q., Fang, Y., Yu, Y., ... & Zhang, Q. (2021). Curculigoside attenuates oxidative stress and osteoclastogenesis via modulating Nrf2/NF- κ B signaling pathway in RAW264. 7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 275, 114129.
25. Lin C.H., Li N.T., Cheng H.S., Yen M.L. (2018) Le stress oxydatif induit un déséquilibre de l'engagement de la lignée adipogénique/ostéoblastique dans les cellules souches mésenchymateuses par diminution des fonctions SIRT1. *J. Cell. Mol. Med.*
26. Guo, Y., Jia, X., Cui, Y., Song, Y., Wang, S., Geng, Y., ... & Fu, D. (2021). Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis. *Redox biology*, 41, 101915
27. Zhang, J., Wang, H., Slotabec, L., Cheng, F., Tan, Y., & Li, J. (2023). Alterations of SIRT1/SIRT3 subcellular distribution in aging undermine cardiometabolic homeostasis during ischemia and reperfusion. *Aging Cell*, 22(9), e13930.
28. Zainabadi K., Liu CJ, Caldwell ALM, Guarente L. SIRT1 est un régulateur positif de la masse osseuse in vivo et une cible thérapeutique pour l'ostéoporose. *PLoS ONE*. 2017
29. Cheng, C. -H., Chen, L. -R., & Chen, K. -H. (2022). Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1376.
30. Wang, L. T., Chen, L. R., & Chen, K. H. (2023). Hormone-related and drug-induced osteoporosis: a cellular and molecular overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5814.
31. Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H. A., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K. E., ... & McAlindon, T. (2017). 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*, 69(8), 1521-1537.
32. Hwang JS., (2019) Consensus et lignes directrices taiwanais 2019 pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez l'adulte. Taipei, Taiwan : Association taiwanaise de l'ostéoporose.
33. Kanis JA, Cooper C., Rizzoli R., Reginster JY (2019) Conseil consultatif scientifique de la Société européenne pour les aspects cliniques et économiques de l'ostéoporose et de l'arthrose (ESCEO) et des comités de conseillers scientifiques et des sociétés nationales de la Fondation internationale de l'ostéoporose (IOF). Résumé des orientations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. *Aging Clin. Exp. Res.*
34. Rossini, M., Adami, S., Bertoldo, F., Diacinti, D., Gatti, D., Giannini, S., ... & Isaia, G. C. (2016). Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*, 68(1), 1-39.
35. Yao, P., Bennett, D., Mafham, M., Lin, X., Chen, Z., Armitage, J., & Clarke, R. (2019). Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 2(12), e1917789-e1917789.
36. Manoj, P., Derwin, R., & George, S. (2023). What is the impact of daily oral supplementation of vitamin D3 (cholecalciferol) plus calcium on the incidence of hip fracture in older people? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Older People Nursing*, 18(1), e12492.
37. Avis scientifique du comité scientifique de l'EFSA sur les valeurs nutritionnelles de référence pour le magnésium. (2015) EFSAJ.
38. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JAM., (2013) Magnésium et ostéoporose: état actuel des connaissances et orientations de recherche futures. *Nutrients*.
39. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021). Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*, 13(4), 1136.
40. Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012). Magnesium basics. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl_1), i3-i14.
41. Orchard, T. S., Larson, J. C., Alghothani, N., Bout-Tabaku, S., Cauley, J. A., Chen, Z., ... & Jackson, R. D. (2014). Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *The American journal of clinical nutrition*, 99(4), 926-933.
42. Groenendijk, I., van Delft, M., Versloot, P., van Loon, L. J., & de Groot, L. C. (2022). Impact of magnesium on bone health in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 154, 116233.
43. Liu, L., Luo, P., Wen, P., & Xu, P. (2024). The role of magnesium in the pathogenesis of osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1406248.
44. Groenendijk, I., van Delft, M., Versloot, P., van Loon, L. J., & de Groot, L. C. (2022). Impact of magnesium on bone health in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 154, 116233.
45. Aydin, H., Deyneli, O., Yavuz, D., Gözü, H., Mutlu, N., Kaygusuz, I., & Akalin, S. (2010). Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. *Biological trace element research*, 133, 136-143.
46. Tsugawa, N., & Shiraki, M. (2020). Vitamin K nutrition and bone health. *Nutrients*, 12(7), 1909.
47. Yan, Q., Zhang, T., O'Connor, C., Barlow, J. W., Walsh, J., Scalabrino, G., ... & Sheridan, H. (2023). The biological responses of vitamin K2: A comprehensive review. *Food Science & Nutrition*, 11(4), 1634-1656.
48. Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013). Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343-1350.
49. Sizar, O., Khare, S., Goyal, A., & Givler, A. (2018). Vitamin D deficiency.
50. Kong, S. H., Jang, H. N., Kim, J. H., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2022). Effect of vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: a meta-analysis. *Endocrinology and Metabolism*, 37(2), 344-358.
51. Rusu, M. E., Bigman, G., Ryan, A. S., & Popa, D. S. (2024). Investigating the Effects and Mechanisms of Combined Vitamin D and K Supplementation in Postmenopausal Women: An Up-to-Date Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients*, 16(14), 2356.

52. Kuang, X., Liu, C., Guo, X., Li, K., Deng, Q., & Li, D. (2020). The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & function*, 11(4), 3280-3297.
53. Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Ebrahimi, M., Pazoki, M., Kafan, S., Tabriz, H. M., ... & Holick, M. F. (2020). Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS one*, 15(9), e0239799.
54. Collén, H., Landin, A., Wallenius, V., Elebring, E., Fändriks, L., Nilsson, M. E., ... & Ohlsson, C. (2019). The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(6), E1182-E1192.
55. Aaseh, J. O., Finnes, T. E., Askim, M., & Alexander, J. (2024). The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: A Review. *Nutrients*, 16(15), 2420.
56. Giustina, A., & Giustina, A. (2024). Vitamin D and hip protectors in osteosarcopenia: a combined hip fracture preventing approach. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-18.
57. Chen, D., Chen, C., Guo, C., Zhang, H., Liang, Y., Cheng, Y., ... & Gu, R. (2023). The regulation of simulated artificial oro-gastrointestinal transit stress on the adhesion of *Lactobacillus plantarum* S7. *Microbial Cell Factories*, 22(1), 170.
58. Ribeiro, J. L., Santos, T. A., Garcia, M. T., Carvalho, B. F. D. C., Esteves, J. E. C. S. A., Moraes, R. M., & Anbinder, A. L. (2024). Heat-killed *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 prevents bone loss in ovariectomized mice: A preliminary study. *PLoS one*, 19(5), e0304358.
59. Schepper, J. D., Collins, F. L., Rios-Arce, N. D., Raetz, S., Schaefer, L., Gardinier, J. D., ... & McCabe, L. R. (2019). Probiotic *Lactobacillus reuteri* prevents postantibiotic bone loss by reducing intestinal dysbiosis and preventing barrier disruption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(4), 681-698.
60. Chargo, N. J., Schepper, J. D., Rios-Arce, N., Kang, H. J., Gardinier, J. D., Parameswaran, N., & McCabe, L. R. (2023). *Lactobacillus reuteri* 6475 prevents bone loss in a clinically relevant oral model of glucocorticoid-induced osteoporosis in male CD-1 mice. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*, 7(12), e10805.
61. Zhang, J., Motyl, K. J., Irwin, R., MacDougald, O. A., Britton, R. A., & McCabe, L. R. (2015). Loss of bone and *Wnt10b* expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Endocrinology*, 156(9), 3169-3182.
62. Nilsson, A. G., Sundh, D., Bäckhed, F., & Lorentzon, M. (2018). *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *Journal of internal medicine*, 284(3), 307-317.
63. Gregori, G., Pivodic, A., Magnusson, P., Johansson, L., Hjertsonsson, U., Brättemark, E., & Lorentzon, M. (2024). *Limosilactobacillus reuteri* 6475 and Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 7(6), e2415455-e2415455.
64. Malmir, H., Ejtahed, H. S., Soroush, A. R., Mortazavian, A. M., Fahimfar, N., Ostovar, A., ... & Hasani-Ranjbar, S. (2021). Probiotics as a New Regulator for Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 3582989.
65. Li, P., Sundh, D., Ji, B., Lappa, D., Ye, L., Nielsen, J., & Lorentzon, M. (2021). Metabolic alterations in older women with low bone mineral density supplemented with *Lactobacillus reuteri*. *Journal of Bone and Mineral Research Plus*, 5(4), e10478.
66. Li, P., Ji, B., Luo, H., Sundh, D., Lorentzon, M., & Nielsen, J. (2022). One-year supplementation with *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 counteracts a degradation of gut microbiota in older women with low bone mineral density. *npj Biofilms and Microbiomes*, 8(1), 84.
67. Koh, J. M., Khang, Y. H., Jung, C. H., Bae, S., Kim, D. J., Chung, Y. E., & Kim, G. S. (2005). Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre-and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporosis International*, 16, 1263-1271.
68. Quach, D., Parameswaran, N., McCabe, L., & Britton, R. A. (2019). Characterizing how probiotic *Lactobacillus reuteri* 6475 and lactobacillic acid mediate suppression of osteoclast differentiation. *Bone reports*, 11, 100227.

PHYSIOMANCE® OSTÉO GOLD



PRÉVENTION ET ACCOMPAGNEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

- Soutien de la structure et du tissu osseux
- Maintien de la densité osseuse

CALCISSENTIEL® : ASSOCIATION DES 3 MEILLEURES FORMES DE CALCIUM

Complexe micronutritionnel exclusif associant les 3 meilleures formes organiques de calcium : lactate, glycérophosphate et citrate dans un ratio optimum assurant ainsi une bonne absorption et disponibilité qui sont les garants d'une bonne tolérance et de la meilleure efficacité.

ASSOCIATION SYNERGIQUE ET INNOVANTE

Complexe Calcissentiel® + *Lactobacillus reuteri* LR92
+ Vitamine D3 + Vitamine K2 + Citrate de Magnésium

UNE FORMULE À LA BIODISPONIBILITÉ OPTIMALE

- Calcium Calcissentiel®
- Magnésium sous forme citrate
- Vitamine K2 sous la forme ménaquinone-7

UNE FORMULE À LA NATURALITÉ RENFORCÉE

- Vitamines D3 et K2 naturelles
- TCM* d'origine végétale, extrait d'huile de coco
- Arôme naturel, édulcorant d'origine naturelle et sans colorant

ANALYSE NUTRITIONNELLE

	Par stick	%AR
Calcissentiel®	5265,0 mg	
dont calcium	800,0 mg	100
Magnésium citrate	362,0 mg	
dont magnésium	56,0 mg	15
<i>Lactobacillus reuteri</i> LR92	1 milliard d'UFC**	
Vitamine D3 naturelle	50,0 µg (2000 UI***)	1000
Vitamine K2 naturelle	75,0 µg	100

CONSEILS D'UTILISATION :

1 stick par jour, pendant 1 mois minimum. Verser la poudre dans un shaker, ajouter 100 ml d'eau et secouer vigoureusement ou bien dans un verre et remuer à l'aide d'une cuillère. À renouveler si besoin.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

- Ne convient pas aux personnes traitées aux anticoagulants coumariniques.
- Ne pas utiliser chez l'enfant de 10 ans ou moins.



*TCM : Triglycérides à Chaîne Moyenne
**UFC : Unités Formant Colonie mises en œuvre
***UI : Unités internationales



Objectif Physionutrition
LE MAGAZINE DE L'INSTITUT THERASCIENCE

www.therascience.com



VDOC1146 - 02 - 0125