

Cercle **TEXINFINIUM**<sup>®</sup>  
Paris  
11 janvier 2019



- Gilles GUTIERREZ
- Mostafa SERRAR
- Dr Gérard GUILLAUME
- Dr Didier LECHEMIA

« Quand le DHA se met au service de l'E.P.P »



Dr Didier LECHEMIA

« Ostéoporose : il y a comme un os ! »



Dr Gérard GUILLAUME

« Quand la génomique confirme la compatibilité phylogénique »



Gilles GUTIERREZ  
Mostafa SERRAR

« Quand le DHA se met  
au service de l'E.P.P »



Dr Didier LECHEMIA



Vitalité  
Intégrité  
Protection





# VI<sup>IP</sup><sup>®</sup>



100%  
végétale

Ingédients	%
• DHA Algae QS5 (100% d'oméga-3 pur d'origine <b>végétale</b> provenant de micro-algues*)	30 %
• EPP™ : Extrait total de l'algue <b>Padina pavonica L.</b> (Phéophycée)	2,5 %
• Huile de coco fractionnée Bio	66,5 %
• Arôme menthe	1%



\*Souche *Schizochytrium* sp cultivée dans un milieu très strict et contrôlé.  
Les microalgues type *Schyzochytrium* sont la base de l'alimentation des poissons

# Pourquoi s'intéresser au DHA ?



# Les 5 raisons principales

1

Pour son rôle physiologique

2

Pour son rôle thérapeutique

3

Parce que les carences existent et sont redoutables

4

Parce que nous sommes (presque) tous carencés

5

Pour l'intérêt de l'association **DHA + E.P.P™**

Icp-Texinfine  
LABORATORIES

Raison  
n°1

Pourquoi s'intéresser au **DHA** ?

Pour son rôle physiologique  
**fondamental**



- Cerveau
- Structure
- Fonction
- Synapse
- Neurotransmetteur
- Inflammation
- Oxydation
- Mémoire
- Créativité
- Emotion
- Attention
- Taille cérébrale
- Maladies neurologiques
- Alzheimer - Schizophrénie
- QI
- Sociabilité
- Autisme
- TDHA
- Paralysie cérébrale
- Agressivité
- Dépression
- Développement foetal
- Cerveau de l'enfant
- Déclin cérébral adulte

Le DHA :  
un rôle vraiment fondamental !

# Le DHA : un rôle fondamental

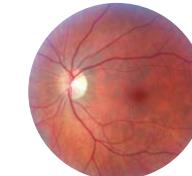
Chez le **fœtus**



Dans le **cerveau**



Dans la **rétine**



Raison  
n°2

Pourquoi s'intéresser au DHA ?

Pour son rôle thérapeutique



Raison  
n°2

## Pourquoi s'intéresser au DHA ?

Parce qu'en luttant contre  
l'inflammation, le DHA est un  
puissant agent anti-sénescence



# La sénescence

Dysfonctionnements  
cardio-vasculaires

Neuro  
dégénérescence

Dérégulation du  
système immunitaire

Syndrome  
métabolique

Infarctus

AVC

Alzheimer

Parkinson

Diabète

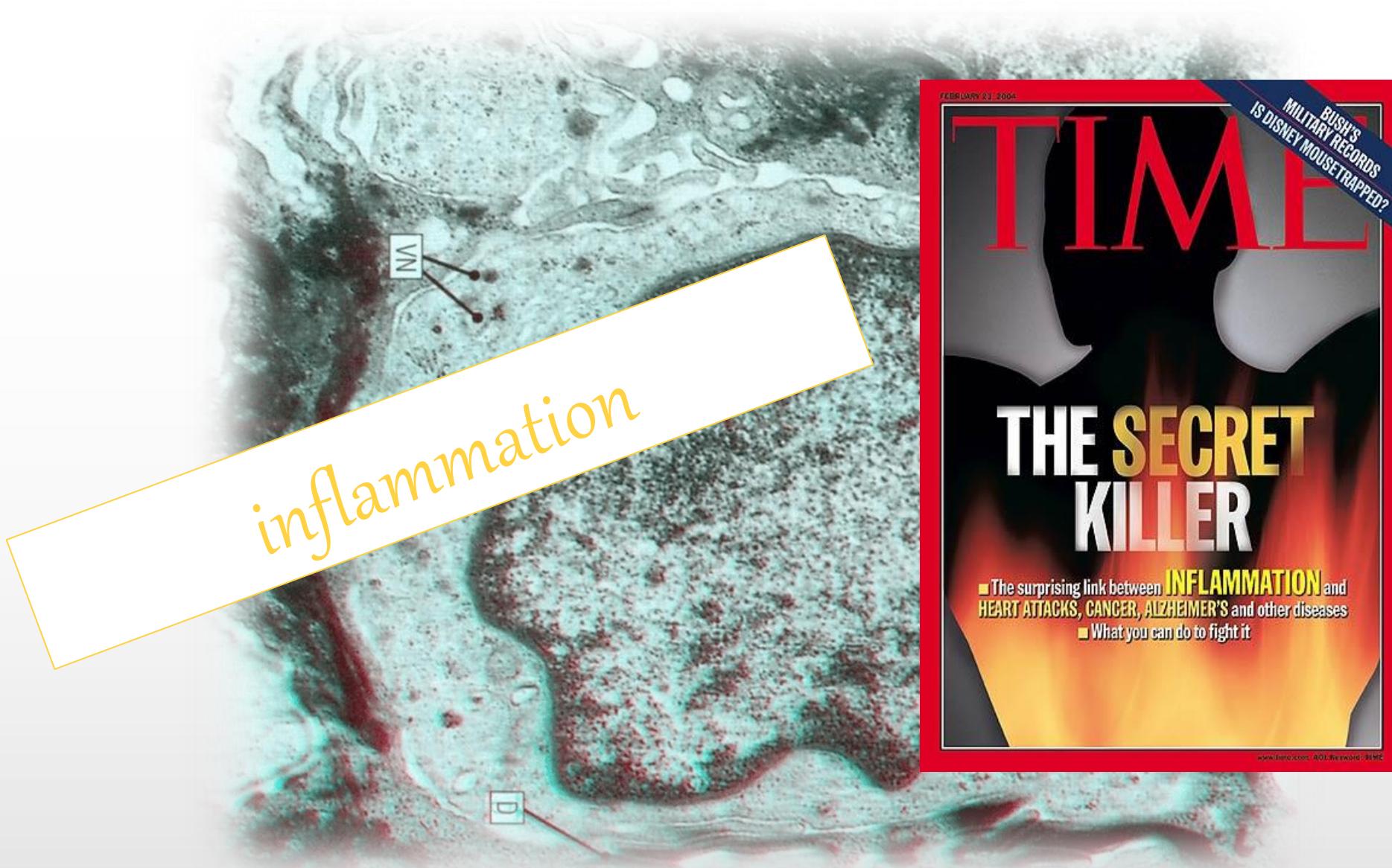
Dysimmunité

Vieillissement

Cancer



# La sénescence débute au niveau cellulaire



# Or l'inflammation cellulaire ...

... est à la fois cause et conséquence de **5 phénomènes majeurs**

1

Perte de la  
fluidité  
membranaire

2

Glycation  
des  
protéines

3

Augmentation  
stress  
oxydatif

4

Lésions  
structures  
cellulaires

5

Diminution  
efficience  
métabolique

# Donc réduire ces 5 phénomènes majeurs ...

... c'est limiter sénescence et risque de maladies

1

Perte de la  
fluidité  
membranaire

2

Glycation  
des  
protéines

4

Lésions  
structures  
cellulaires

5

Diminution  
efficience  
métabolique

DHA

# Donc réduire ces 5 phénomènes majeurs ...

... c'est limiter sénescence et risque de maladies

1

Perte de la  
fluidité  
membranaire

2

Glycation  
des  
protéines

4

Lésions  
structures  
cellulaires

5

Diminution  
efficience  
métabolique

VIIP®

Quel est ce lien entre  
sénescence cellulaire, maladie  
&  
fluidité membranaire ?



# Concrètement, lutter contre maladie et sénescence c'est ...

1

Préserver l' **intégrité** des  
structures cellulaires

*... car le vieillissement chronologique et/ou pathologique **modifie** la membrane cellulaire, les **récepteurs**, les **enzymes**, le **cytosquelette***



2

Préserver le  
**fonctionnement**  
des cellules

*... car la perte d'intégrité entrave les **mécanismes de régulation** assurant nos **fonctions vitales***

3

Préserver les éléments impliqués  
dans les **signaux de communication**

- Cytokines
- Hormones
- Neuromédiateurs
- Récepteurs membranaires



?

Altération des signaux  
de communication

Entrave à la communication entre  
cellules, tissus, organes et appareils

Entrave à  
la régulation des métabolismes

3

Préserver les éléments impliqués  
dans les **signaux de communication**

- Cytokines
- Hormones
- Neuromédiateurs
- Récepteurs membranaires



?

Altération des signaux  
de communication

Entrave à la plasticité des  
modes de **régulation des gènes**

Entrave à  
la **modulation épigénétique**

# Les modifications épigénétiques conditionnent Santé & Sénescence

Maladies et vieillissement  
reposent à la fois  
sur notre héritage génétique ...

...et sur notre faculté à moduler  
l'expression de nos gènes pour nous  
adapter à l'évolution de l'environnement



# Les modifications épigénétiques conditionnent Santé & Sénescence

Maladies et vieillissement  
reposent à la fois  
sur notre héritage génétique ...

...et sur notre faculté à moduler  
l'expression de nos gènes pour nous  
adapter à l'évolution de l'environnement

PRESERVER NOTRE SANTE  
=

Aider nos cellules à garder ou à  
retrouver leur capacité d'adaptation

Or, notre **capacité d'adaptation** aux modifications épigénétiques dépend de la **fluidité de la membrane cellulaire**, donc...

La viabilité cellulaire est indissociable d'une bonne fluidité membranaire

La perte de fluidité est une cause majeure de fragilité de l'organisme



# La membrane cellulaire

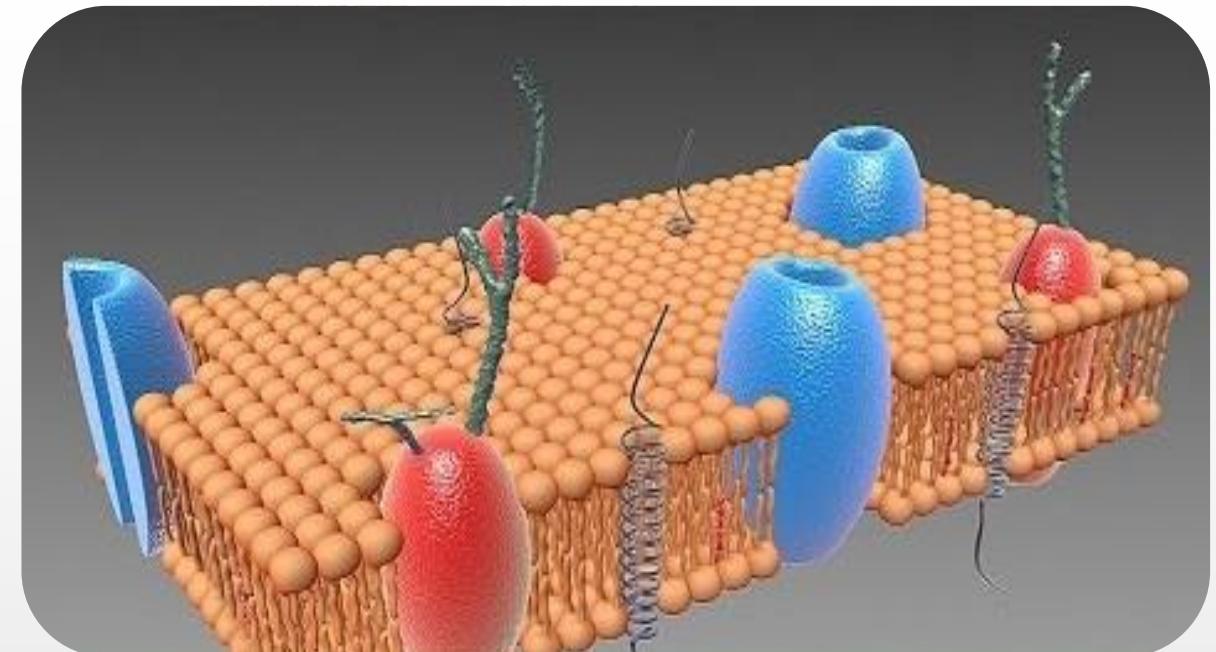


# La membrane cellulaire

Longtemps considérée comme une barrière passive séparant le milieu intracellulaire du milieu externe, la membrane cellulaire est une **structure dynamique et complexe**

Elle est composée surtout de :

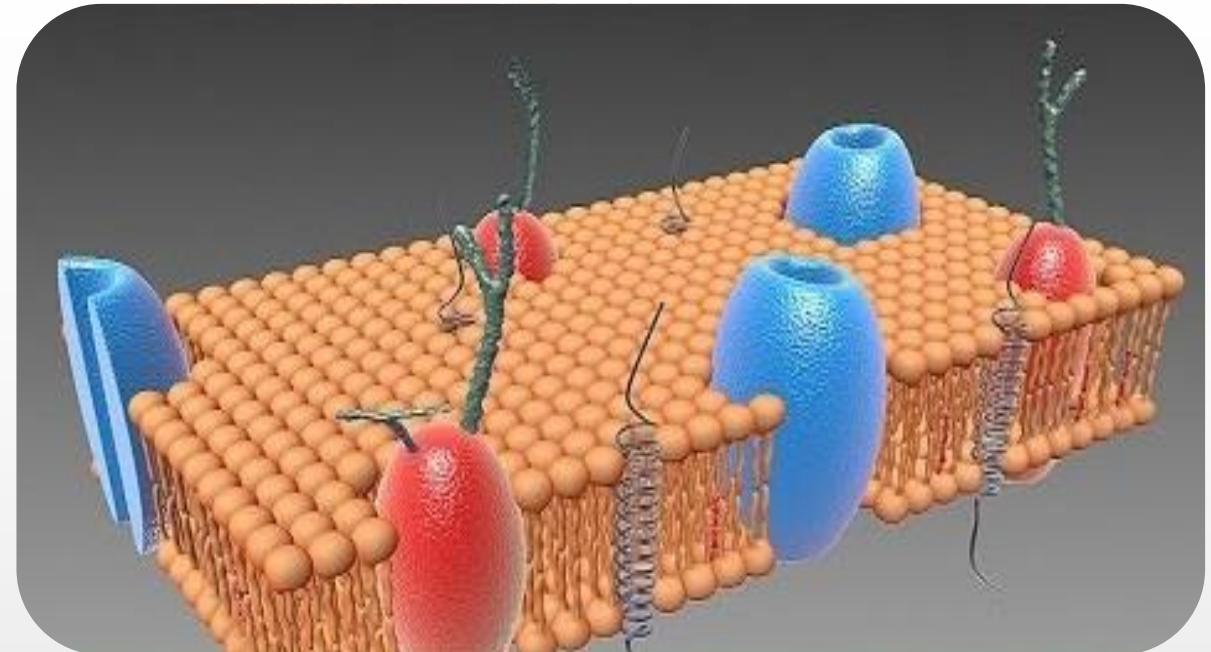
- Lipides
- Molécules protéiques :
  - canaux ioniques
  - canaux à eau
  - enzymes
  - récepteurs...



# La membrane cellulaire

Longtemps considérée comme une barrière passive séparant le milieu intracellulaire du milieu externe, la membrane cellulaire est une **structure dynamique et complexe**

- **Primordiale dans beaucoup de processus physiologiques** car comporte la plupart des éléments essentiels aux **échanges entre cellule et environnement**



Elle est aussi présente dans les  
différents compartiments subcellulaires ...

#### La mitochondrie

centrale énergétique et  
site de régulation des  
signaux apoptotiques

#### Le noyau

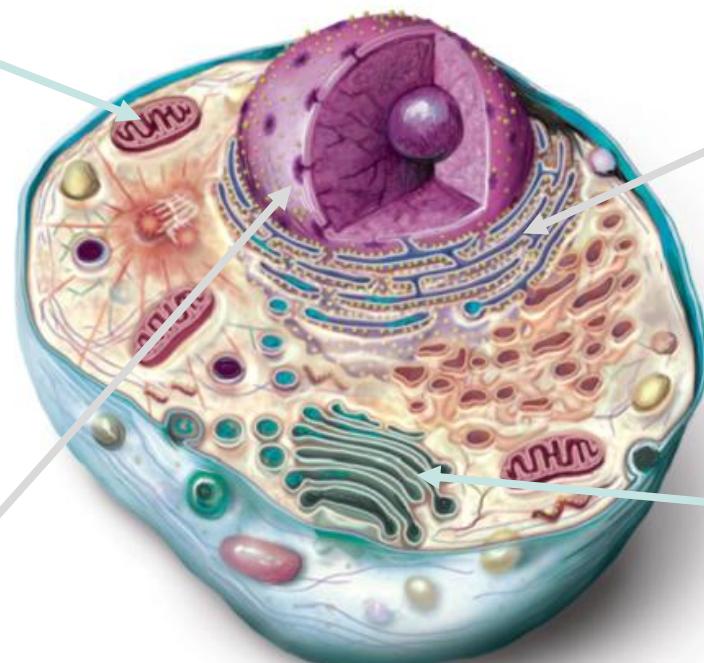
où a lieu la transcription  
de l'ADN

#### Le réticulum endoplasmique

haut lieu de traduction  
des transcrits (ARNm)  
en protéines

#### Le système vacuolaire

y compris l'appareil  
de Golgi...

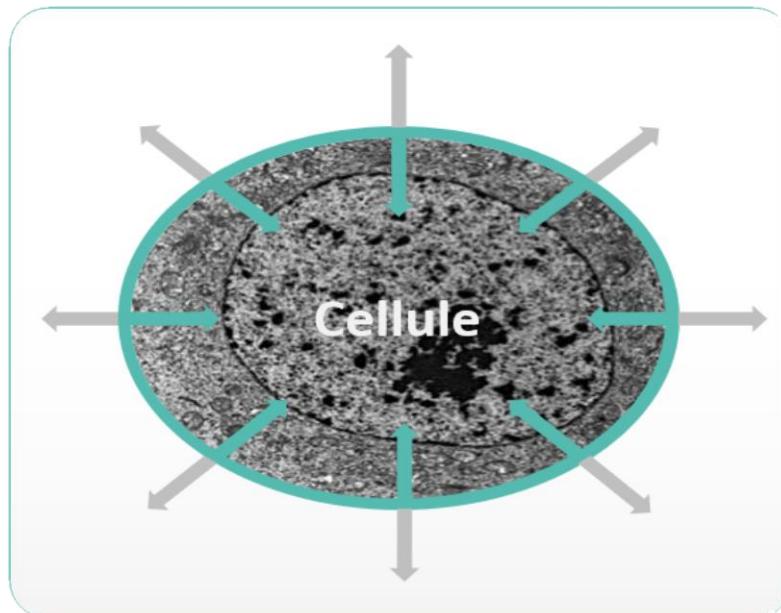


# La membrane cellulaire est indispensable...

1

A la régulation  
du **milieu intérieur**

Grâce à des  
**protéines réceptrices**  
tournées vers l'intérieur



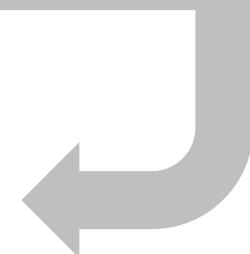
2

A la gestion  
des **messages afférents**

Grâce à des  
**protéines réceptrices**  
tournées vers l'extérieur



**La qualité de l'activité** de ces  
protéines est étroitement liée  
à la **fluidité de la membrane**



# Les messages afférents ?

Ce sont **toutes les informations** émises par les autres cellules, tissus ou appareils

A l'égard des messages...  
la membrane est **un radar** qui...



- Reçoit et **décode** les messages
- **Transmet** les informations à la cellule

**Elle permet les échanges**  
entre cellule et environnement

**Elle permet l'adaptation**  
aux modifications épigénétiques



# Les causes des modifications

Les **modifications épigénétiques** sont induites par l'environnement dont certains de nos comportements : alimentation, tabagisme, sédentarité et **stress** !

Par exemple, en cas de stress,  
**la cellule reçoit des signaux**  
l'informant sur l'environnement



Ces signaux **modifient**  
**l'expression des gènes**,  
sans affecter leur séquence

Ces modifications  
**permettent l'adaptation**  
de la cellule au stress

Certaines anomalies épigénétiques contribuent à la genèse des cancers et autres maladies !



Certaines modifications sont pérennes et persistentes lorsque le signal inducteur disparaît

La membrane doit être  
sensible et réactive  
à tout changement environnemental...

Si altération de la fluidité :

- Dysfonctionnements cellulaires
- Vieillissement et maladies

VIP®

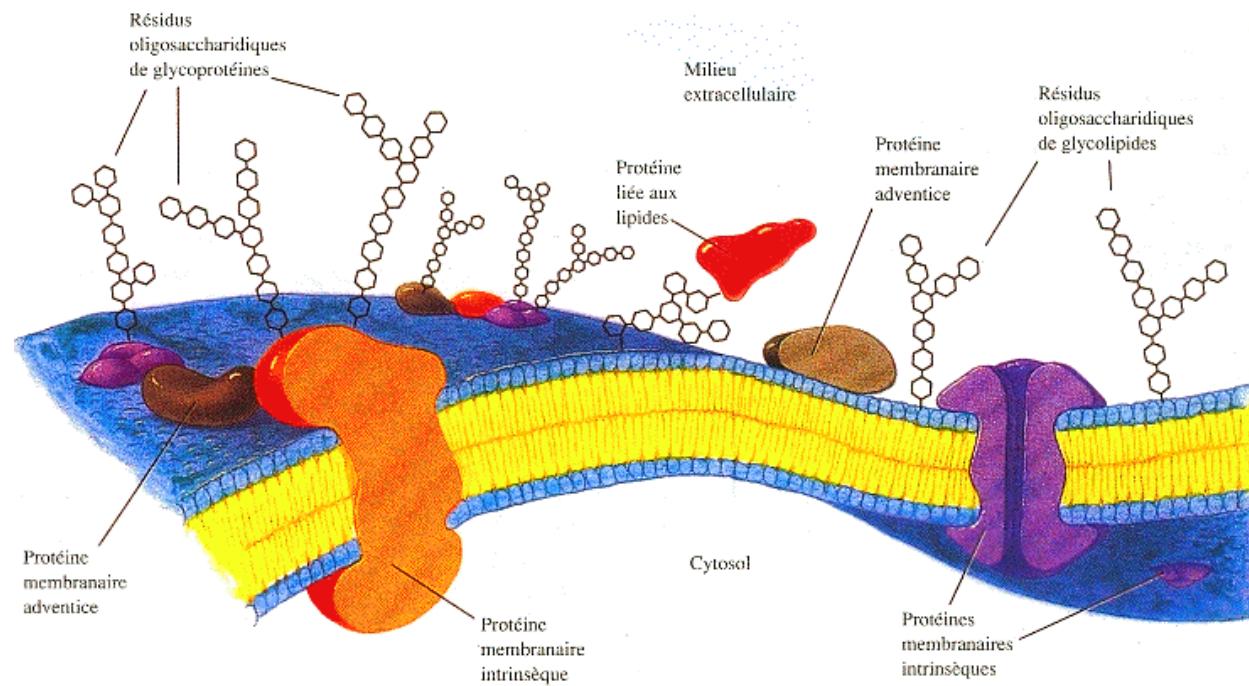
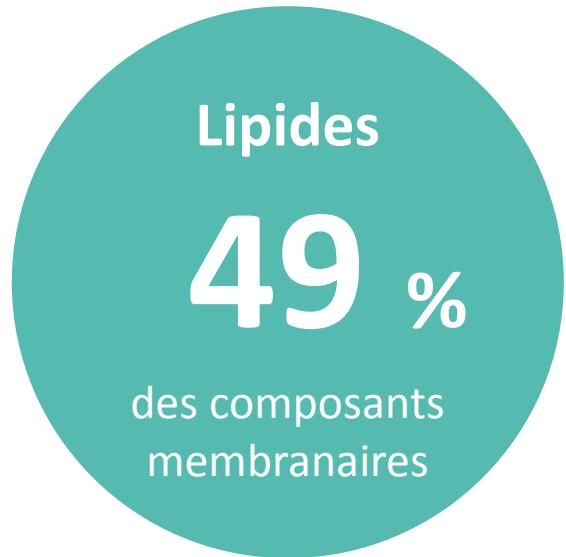
La cellule pourra ainsi opérer les  
**modulations épigénétiques**  
nécessaires à ce changement

Quel lien entre  
Fluidité membranaire  
&  
Lipides ?



# La fluidité membranaire ...

On doit la fluidité de la membrane cellulaire à la forte présence de lipides



# Oméga 3 et membrane cellulaire

Ils entrent dans la constitution des phospholipides membranaires

Rôle majeur dans sa structure par :

- Leur caractère insaturé
- Leur taille

Donnent à la membrane cellulaire

- Plus de fluidité
- Plus de fonctionnalité

Indispensables  
à la préservation de la  
viabilité cellulaire

Raison  
n°3

Pourquoi s'intéresser au **DHA** ?

Parce que **les carences**  
en DHA existent et sont  
redoutables



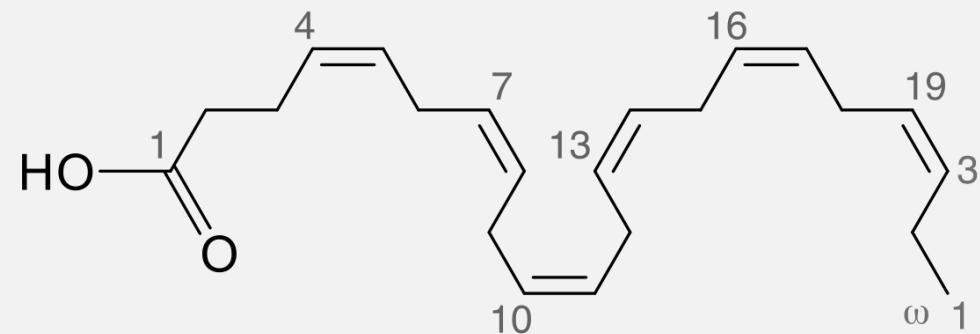
# Le DHA ou acide docosahexaénoïque...

AGPI, de type oméga 3 avec 22 atomes de carbone et 6 doubles liaisons

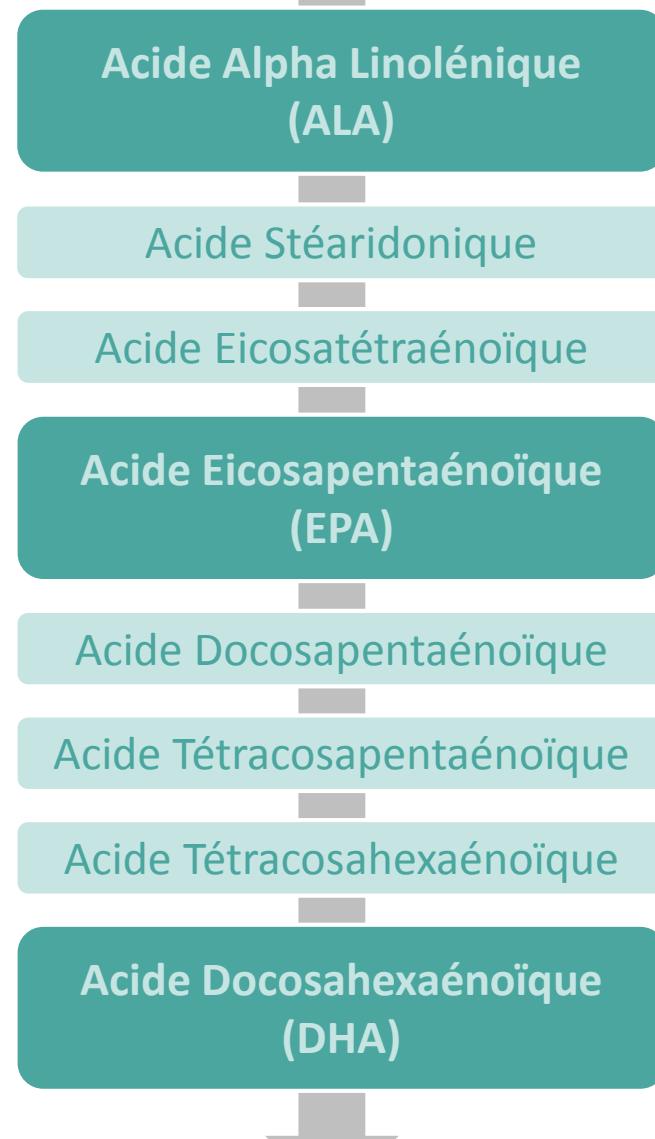
Il est apporté :

- par l'alimentation
  - par la transformation de l'acide alpha linolénique

En principe !



# La synthèse du DHA



Le précurseur des oméga 3 est **l'acide Alpha Linolénique**, AGPI dit « **essentiel** » car non synthétisé par l'organisme et devant être apporté par l'alimentation : poissons gras, graines de lin et de colza, noix, etc..

L'ALA est à l'origine d'autres oméga 3 à longue chaîne dont **DHA** et **EPA**, la conversion en EPA et DHA se faisant grâce à des **enzymes de conversion**

Mais cette conversion est **limitée par 3 facteurs**:

1. La synthèse d'AGPI à partir de l'ALA **diminue au fur et à mesure du cycle de conversion**, limitant la synthèse d'EPA et surtout de DHA
2. Le **taux d'acide linoléique (LA)**, précurseur de la famille des **oméga 6**, agit également sur la synthèse d'EPA par **compétition enzymatique**
3. Les **conversions varient** selon sexe, âge, état endocrino-métabolique, statut physiologique et régime suivi en particulier l'alcool

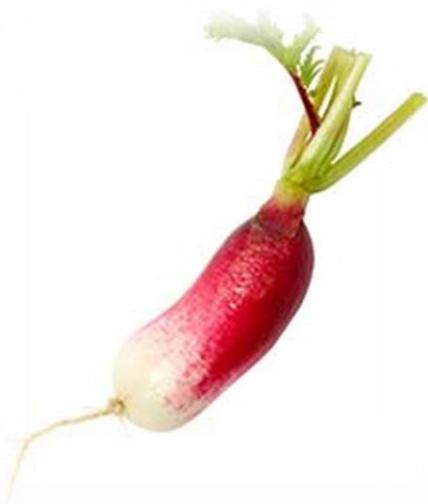
< 1% d'ALA  
est converti en DHA

Besoin d'apports  
alimentaires en  
EPA et DHA !

# Les carences en DHA

Elles peuvent être liées ...

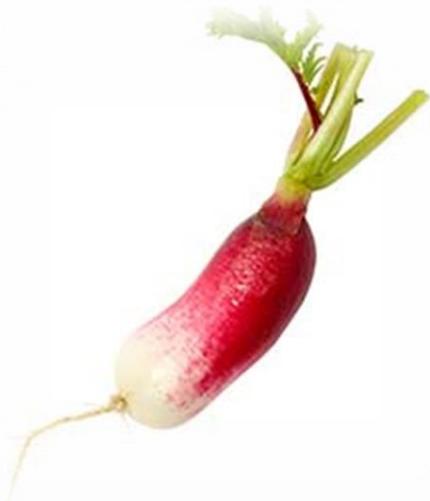
- à un **apport alimentaire insuffisant**
- à un **faible taux de conversion** des AGPI à courtes chaînes en AGPI à longues chaînes par défaut de production d'enzymes de conversion :
  1. Le **vieillissement**
  2. Trop d'alcool
  3. Trop de **graisses trans-saturées**
- à un **excès d'oméga 6**



# Les carences en DHA

Elles peuvent être liées ...

- à un **apport alimentaire insuffisant**
- à un **faible taux de conversion** des AGPI à courtes chaînes en AGPI à longues chaînes par défaut de production d'enzymes de conversion :
  1. Le **vieillissement**
  2. Trop d'alcool
  3. Trop de **graisses trans-saturées**
- à un **excès d'oméga 6**



# Les carences en DHA

Elles peuvent être liées ...

- à un **apport alimentaire insuffisant**
- à un **faible taux de conversion** des AGPI à courtes chaînes en AGPI à longues chaînes par défaut de production d'enzymes de conversion :
  1. Le **vieillissement**
  2. Trop d'alcool
  3. Trop de **graisses trans-saturées**
- à un **excès d'oméga 6**



# Les conséquences des carences



# L' inflammation chronique

La carence en DHA induit une **excès proportionnel d'oméga 6**

Production excessive de **leucotriènes B4 pro-inflammatoires**

Activation excessive des **leucocytes**

Excès de **zèle immunitaire** conduisant à l'inflammation

*En présence du DHA, les oméga 6 sont convertis en **leucotriènes B5**, qui est **30 fois moins puissant pour attirer les leucocytes***



# Hypertension artérielle

La carence en DHA appauvrit les membranes cellulaires des vaisseaux

Réduction de l'expression de la **PEBP**

(*phosphatidyléthanolamine binding Protein*)

Réduction de l'affinité pour les inhibiteurs de PDE5 (hypotenseurs)

L'augmentation de l'activité PDE5\* (hypertenseur)

... d'où l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 comme Sildénafil (VIAGRA) contre HTA



# Pathologies hépatiques

La carence en DHA appauvrit les membranes microsomiales hépatocytaires

Réduction de la **fluidité membranaire**

Réduction d'activité des **enzymes membranaires** (P-450 et UDP-G)

Réduction d'efficacité et de vitesse d'**élimination des xénobiotiques et métabolites toxiques**



# Le vieillissement cutané

La carence en DHA **empêche la peau de se défendre** contre les agressions : pollution, UV, hygiène de vie délétère, alimentation carencée...

**Inflammation** puis emballage du **système immunitaire**

Activation des **enzymes de dégradation**

*comme les métalloprotéinases (MMPs)*

Dégénération des **collagènes** et de l'**élastine**, de la désorganisation de la **membrane cellulaire** à la fois structurelle et fonctionnelle



# Infertilité

La carence en DHA génère la fabrication d'un sperme anormal

On observe une réduction de la **plasticité membranaire**

Réduction de la **vitesse d'endocytose**

**Excès de cytoplasme dans les spermatides** qui, normalement, doit être éliminé par endocytose par les cellules de Sertoli pendant la phase finale de la spermatogenèse



# Microneuroinflammation liée à l'âge

La carence en DHA est impliquée dans les **troubles de l'humeur** et de la **cognition**

Cytokines pro-inflammatoires  
(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )

Cellules microgliales – neurones - astrocytes

**Troubles de l'humeur, de la cognition et comportementaux :**  
malaise, perte d'intérêt, repli sur soi, trouble alimentaire

*(Capuron et. 2009, Franceschi 2007)*



# La neurodégénérescence

## Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson

On constate une **baisse de cardiolipine\***, phospholipide riche en AGPI ce qui induit un **dysfonctionnement mitochondrial** notamment **au niveau de la membrane interne des neurones**

(\* très présent dans les cellules neuronales où il agit entre autres comme soutien des fonctions mitochondrielles et maintien de la viabilité des cellules du cerveau)



## Plusieurs maladies neurodégénératives ...

On voit une **perturbation de la fluidité membranaire** causant des anomalies des globules rouges déformés avec des protrusions : **Maladie de Huntington, Syndrome de Mc Leod, Chorée d'acanthocytose**

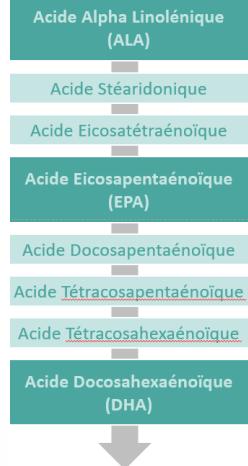
Raison  
n°4

## Pourquoi s'intéresser au DHA ?

Parce que nous sommes  
(presque) **tous carencés**



# Besoins et apports en ALA



La consommation en France est très insuffisante  
et l'une des plus basse en Europe

On consomme seulement  
**0.7 g** pour les femmes  
et **0.9 g** pour les hommes

Apport Nutritionnel  
Conseillé  
**2.2 g par jour**



- 66 %

Pour ALA,  
**1.2 %**  
des Français seulement  
atteindraient les ANC



*EFSA. Scientific opinion - Labelling reference intake values for n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids.  
The EFSA Journal 1176, 1-11, 2009*

# Les apports alimentaires en EPA et DHA

La consommation en France est là aussi fortement insuffisante

- 44 %

On consomme en DHA seul  
**140 mg** par jour

Apport Nutritionnel  
Conseillé DHA  
250 mg par jour

Pour DHA,  
**14.6 %**

des Français seulement  
atteindraient les ANC

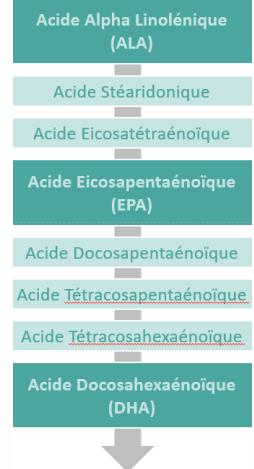
- 30 %

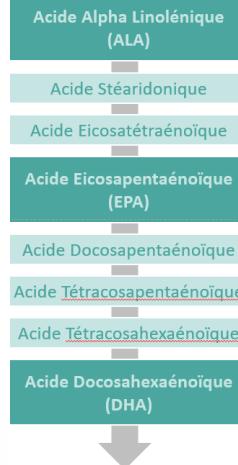
On consomme en DHA + EPA  
**350 mg** pour les femmes  
**420 mg** pour les hommes

Apport Nutritionnel  
Conseillé DHA + EPA  
500 mg par jour

Pour EPA,  
**7.8 %**

des Français seulement  
atteindraient les ANC





# Besoins et apports en EPA et DHA

La consommation en France est là aussi fortement insuffisante

- 44 %

On consomme en DHA seul  
**140 mg** par jour

Apport Nutritionnel  
Conseillé DHA  
250 mg par jour

Pour DHA,  
**14.6 %**

des Français seulement  
atteindraient les ANC

- 72 %

Effet cognitif bénéfique  
obtenu avec  
**500 mg de DHA par jour**



- 92 %

Effet structural bénéfique  
obtenu avec  
**2 à 3 000\* mg de DHA par jour**

# Le DHA est de plus en plus rare dans notre alimentation ..

...du fait aussi de notre alimentation devenue trop riche en oméga 6  
facteurs de recrutement d'agents pro-inflammatoires

**Le rapport oméga 3/oméga 6  
est trop déséquilibré en faveur des oméga 6**

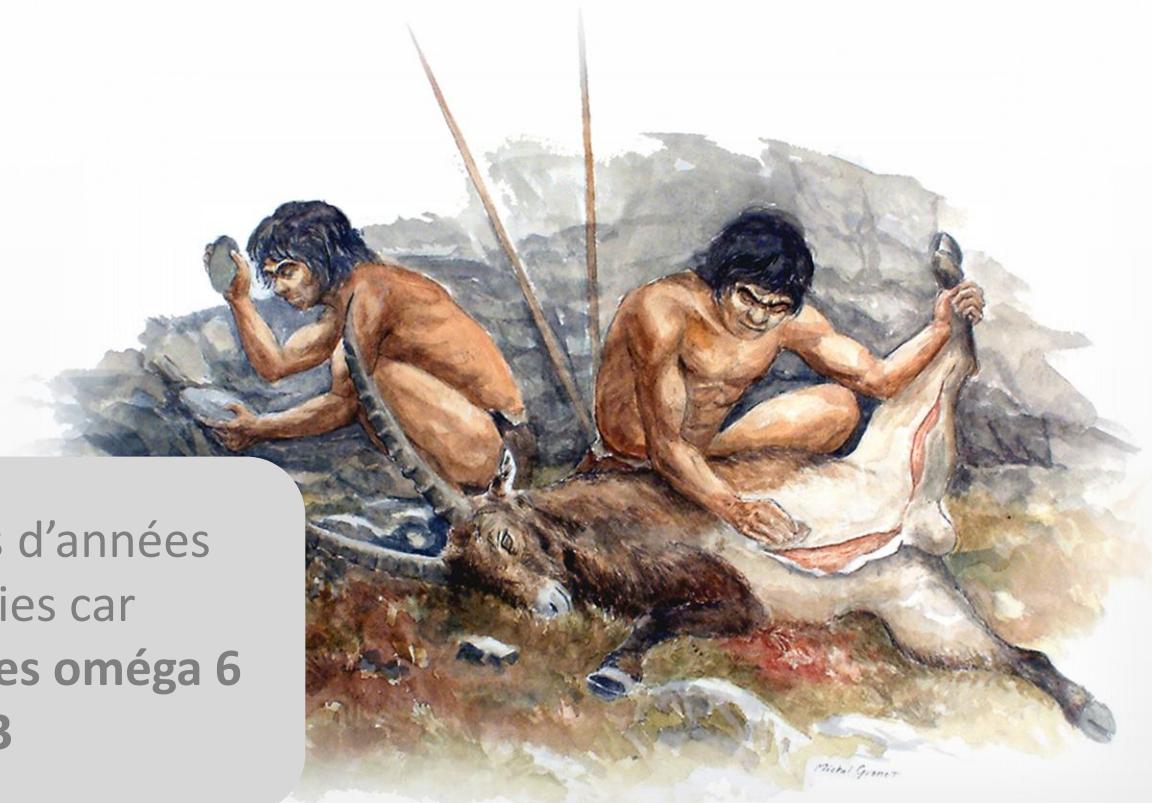


# Le ratio idéal oméga 3 **vs** oméga 6

Nos ancêtres, les chasseurs préhistoriques, se nourrissaient de baies, de noix, de poisson et d'animaux sauvages

Dans leur alimentation,  
**le rapport entre les oméga 6 / oméga 3**  
était d'environ 1

Rapport stable pendant des milliers d'années  
... jusqu'à ces dernières décennies car  
**les régimes occidentaux favorisent les oméga 6**  
au détriment des oméga 3



Aujourd'hui, nous consommons une très grande quantité de céréales, viande d'animaux nourris aux céréales et huiles végétales **riches en oméga 6 et pauvres ou dépourvues d'acides gras oméga 3**

France



ratio moyen :

18

U.S.A



ratio possible :

40

Selon les dernières études scientifiques,  
**le ratio devrait être de 4 à 5/1**

*(5 selon les recommandations de l'Afssa)*



**Il faut donc consommer plus d'oméga 3**

car ce déséquilibre oméga 3/oméga 6 nuit à la santé

Raison  
n°5

Pourquoi s'intéresser au DHA ?

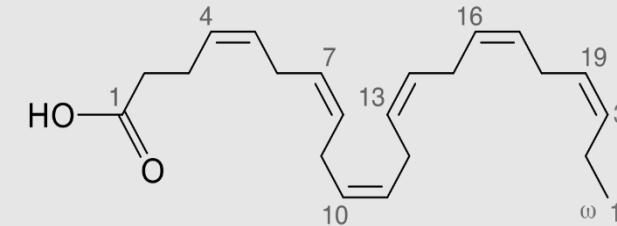
Pour l'E.P.P™...



L'EPP™ est reconnu pour ses **effets positifs sur la morphologie et la fonction cellulaire...**



L'apport de DHA Algae QS5 **fluidifie la membrane et facilite perception et transduction** des signaux générés par EPP™



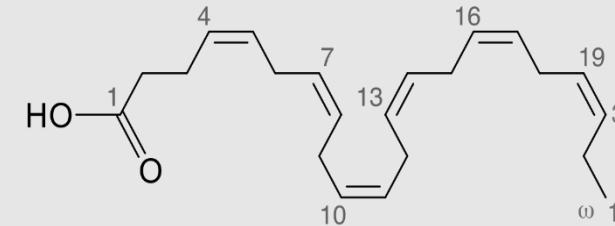
Avec une **membrane cellulaire enrichie en DHA Algae QS5**,  
**EPP™ maintient mieux l'homéostasie en assurant de nombreux processus cellulaires :**

- Stabilité de l'architecture tissulaire
- Promotion de la signalisation cellulaire
- Adhésion et cohésion cellulaires
- Renforcement du cytosquelette
- Enrichissement de l'espace extracellulaire en protéines de la matrice extracellulaire (MEC), indispensables à la survie des cellules et la communication cellulaire

L'EPP™ est reconnu pour ses **effets positifs sur la morphologie et la fonction cellulaire...**



L'apport de DHA Algae QS5 **fluidifie la membrane** et **facilite perception et transduction** des signaux générés par EPP™



**VIP® favorise l'interaction et la communication entre les cellules**  
permettant au tissu une réponse adéquate et efficace à chaque nouvelle situation maintenant son **intégrité structurale et fonctionnelle**



# La preuve ?

## Etude in vitro

« *Influence de VIP<sup>®</sup>  
sur l'expression de  
l'AMP cyclique* »



# Objectif de l'étude in vitro

Mettre en évidence **les variations de la synthèse d'AMPc par différentes populations cellulaires** en présence des composants de **VIP®** :

- **DHA Algae QUALITYSILVER® (DHA Algae QS5)**
- Extrait total de l'algue **Padina Pavonica** : EPP™

Pourquoi l'AMP cyclique ?

**L'AMPc est considéré comme un régulateur universel** du métabolisme et de l'expression des gènes chez tous les êtres vivants

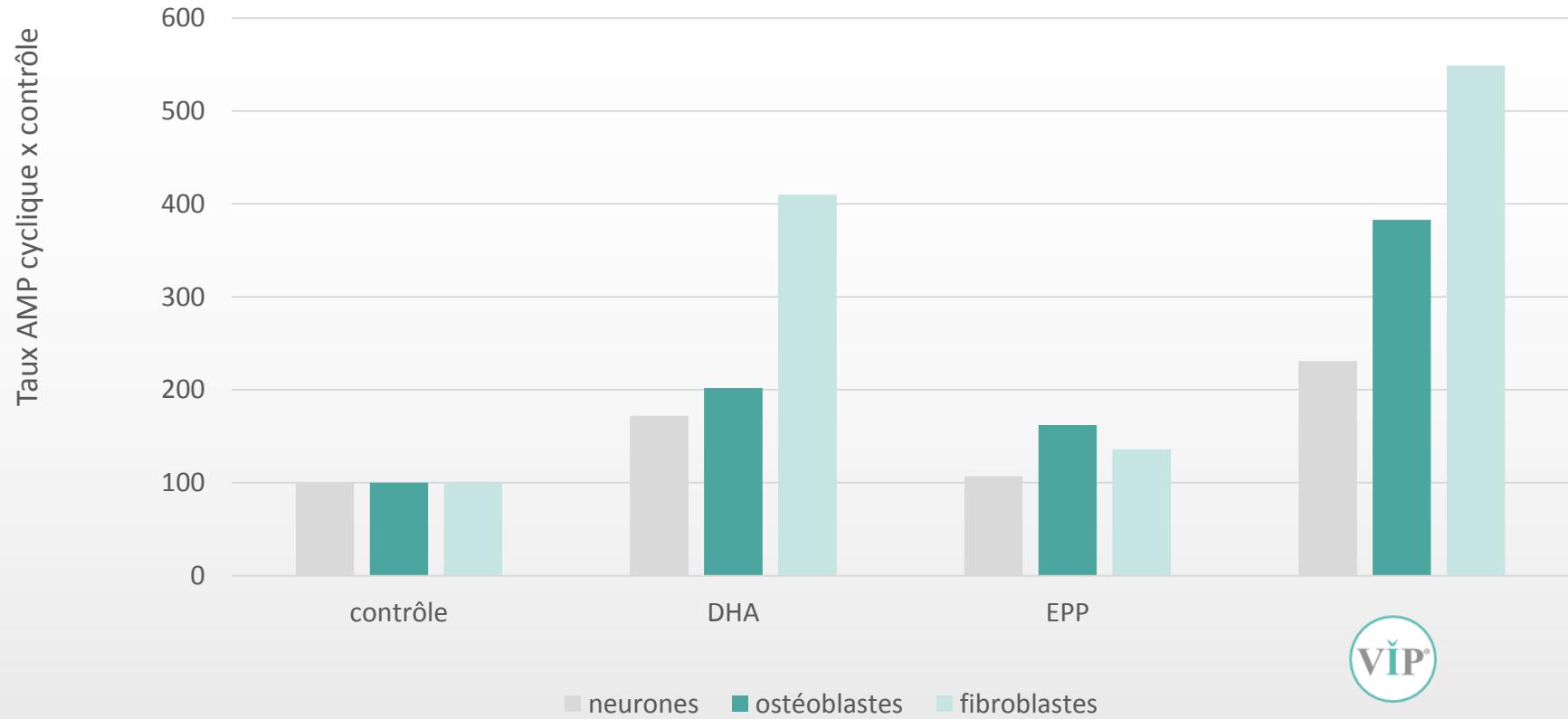




# Résultats

Synthèse d'AMP cyclique par les **neurones**, **ostéoblastes** et **fibroblastes** humains : effets croisés des composants de VIP

(DHA Algae QS5 et EPP)



# Conclusions de l'étude

Les histogrammes montrent:

1. L'addition de **DHA Algae QS5 stimule très significativement la synthèse d'AMPc chez les 3 types cellulaires** mais d'une manière encore plus marquée chez les fibroblastes où le taux est multiplié par 5
2. L' **ajout d'EPP™ seul a un effet stimulant significatif sur la production d'AMPc chez les cellules mésenchymateuses** (fibroblastes et ostéoblastes) mais pas sur les neurones
3. L'ajout de **VIP® augmente la production d'AMPc chez les 3 populations cellulaires à des niveaux supérieurs à ceux induits par le DHA Algae QS5 seul**

**VIP®**  
étude in vitro

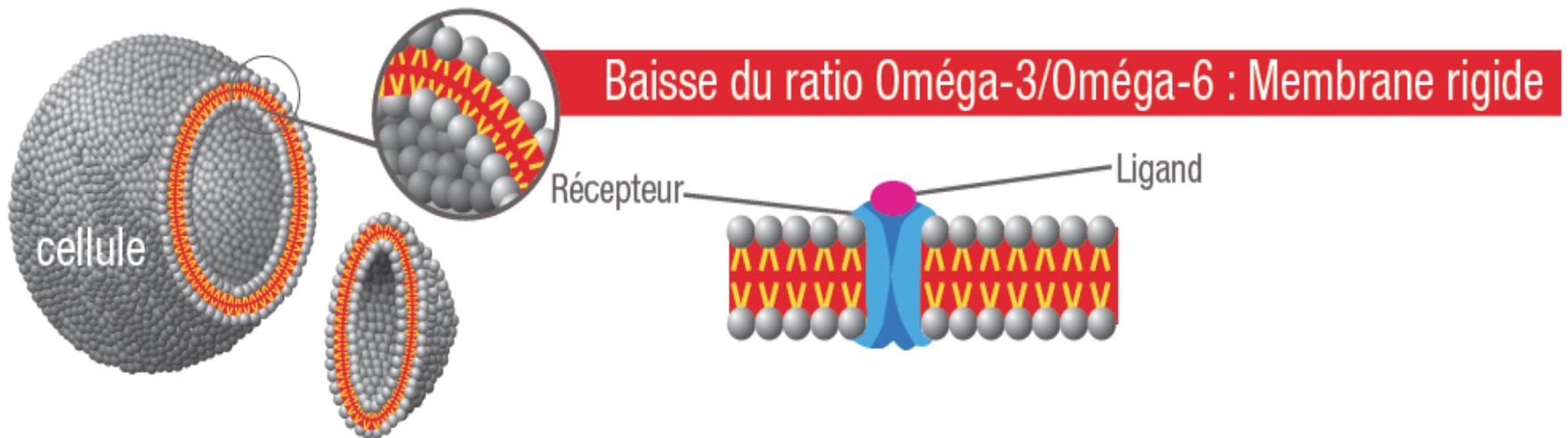
# Restauration structurale & fonctionnelle des membranes cellulaires

« **VIP**® *Promoteur de processus de signalisation cellulaire* »



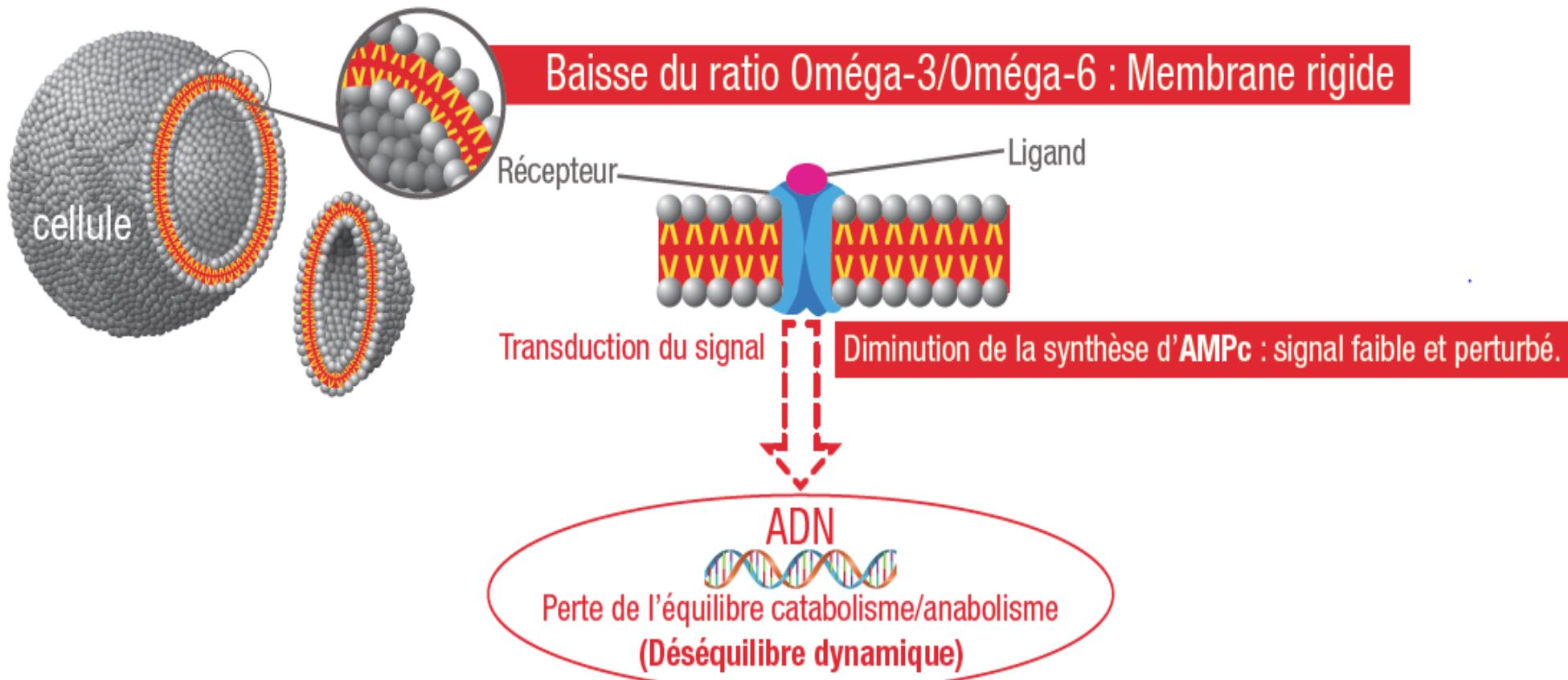


## Cellules non traitées par VIP®



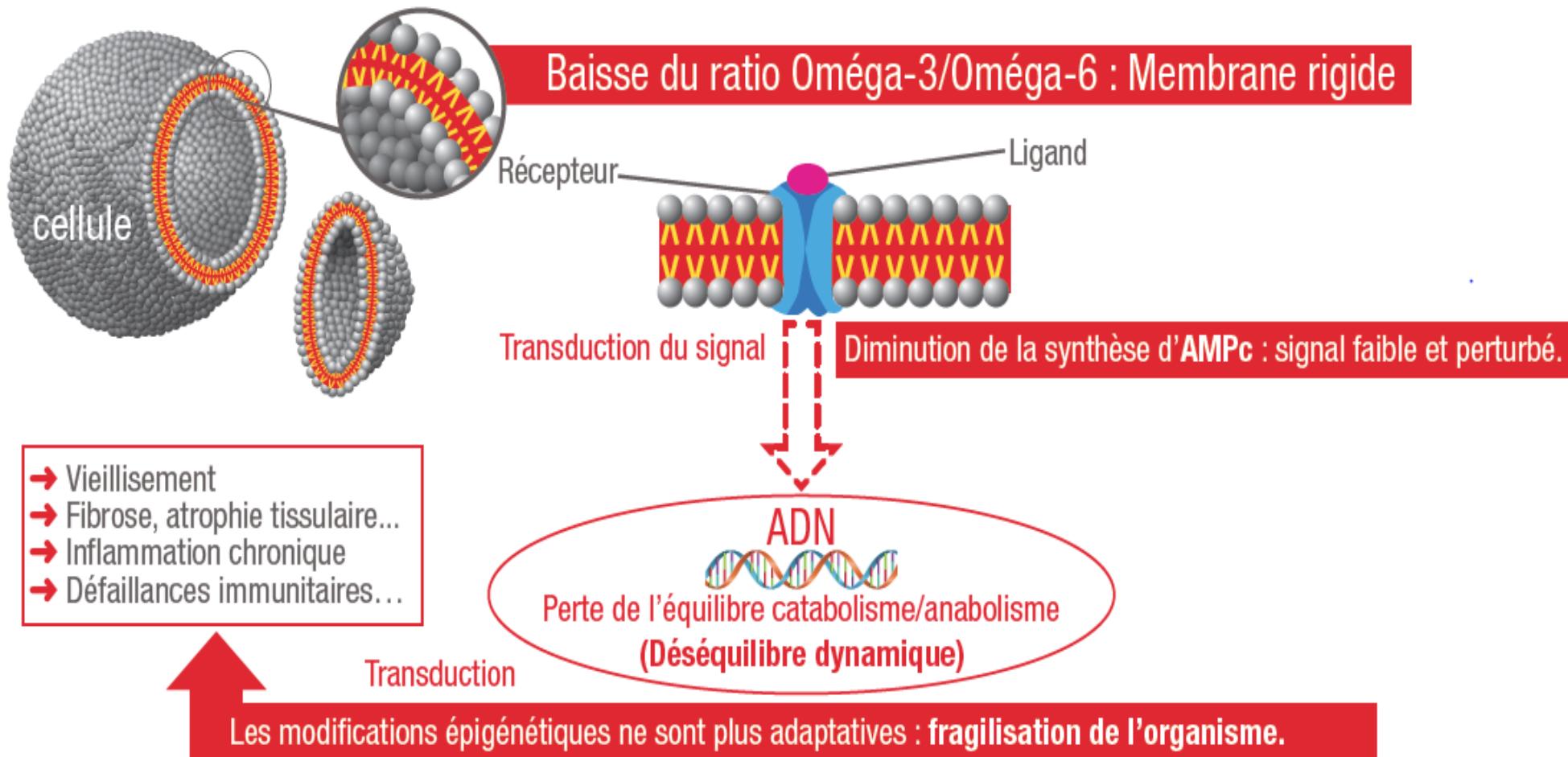


## Cellules non traitées par VIP®





# Cellules non traitées par VIP®





# Cellules traitées par VIP®

Augmentation du ratio Oméga-3/Oméga-6 : Membrane fluide

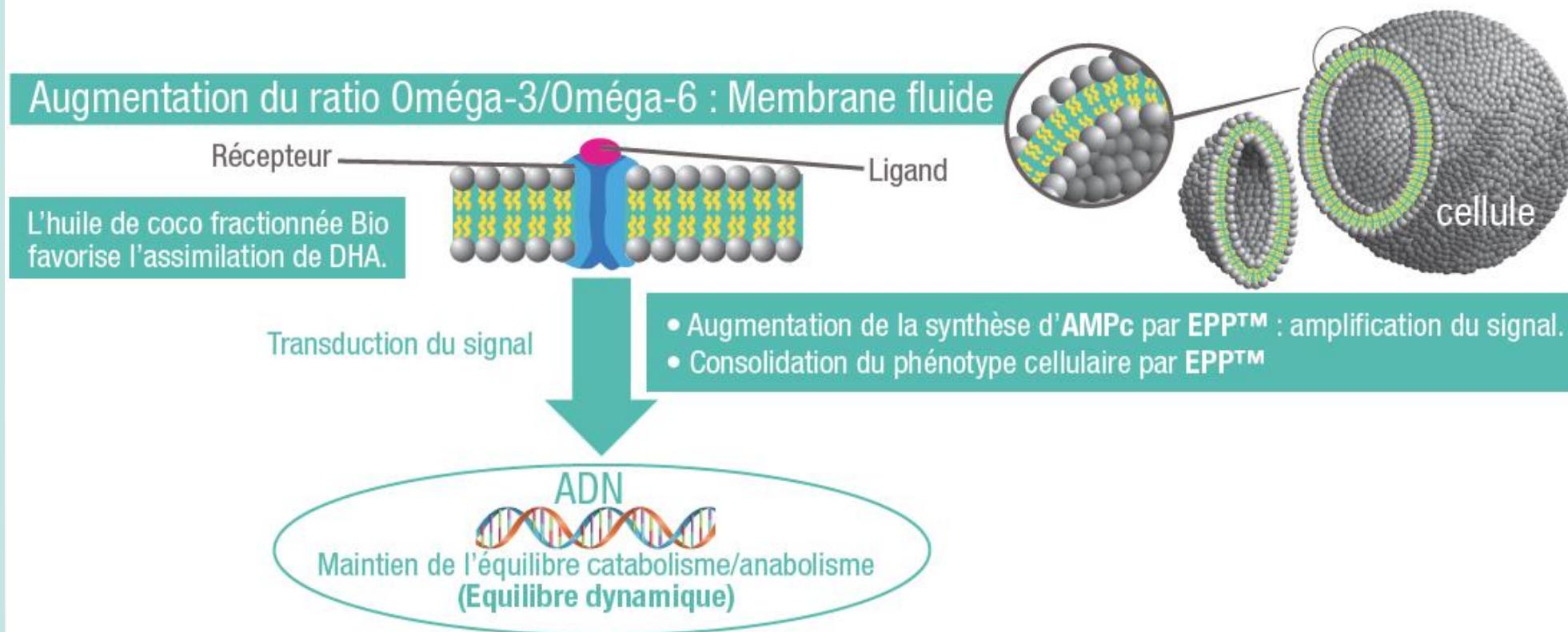
Récepteur

L'huile de coco fractionnée Bio favorise l'assimilation de DHA.





# Cellules traitées par VIP®





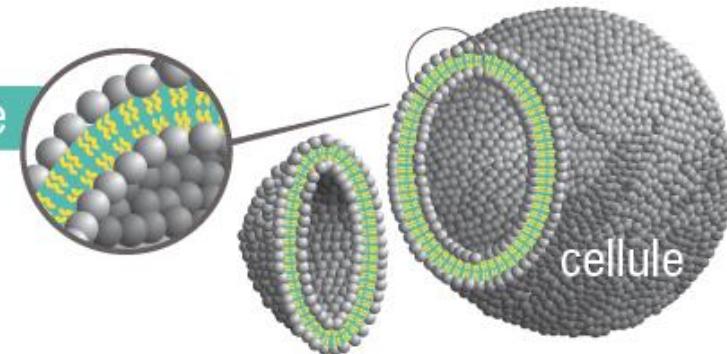
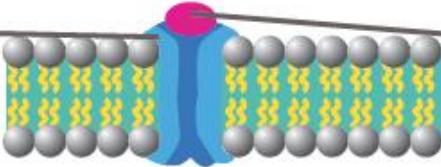
# Cellules traitées par VIP®

## Augmentation du ratio Oméga-3/Oméga-6 : Membrane fluide

Récepteur

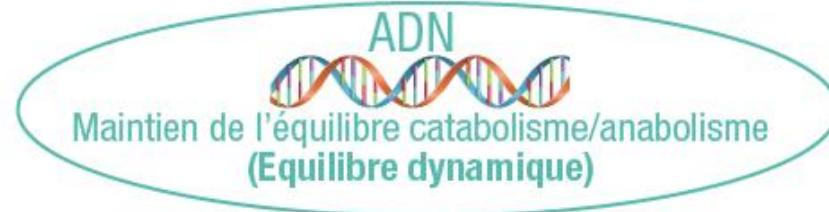
L'huile de coco fractionnée Bio favorise l'assimilation de DHA.

Ligand



Transduction du signal

- Augmentation de la synthèse d'AMPc par EPP™ : amplification du signal.
- Consolidation du phénotype cellulaire par EPP™



Les modifications épigénétiques sont adaptatives : homéostasie de l'organisme.

Transduction

- Croissance
- Réparation
- Homéostasie immunitaire
- Détoxication...

# Pourquoi un DHA végétal ?



# Les sources de DHA

Le DHA n'existe pas dans les aliments d'origine végétale terrestre\*  
mais il y en a dans les aliments :

Origine végétale aquatique



Origine animale terrestre



Origine animale marine



# Le DHA d'origine animale

## DHA d'origine animale terrestre

- concentré dans **les abats** : foie, rognons, cervelle, etc..
- Mais beaucoup moins consommés depuis les différentes crises sanitaires en particulier celle de la vache folle



# Le DHA d'origine animale

## DHA d'origine animale terrestre

- concentré dans **les abats** : foie, rognons, cervelle, etc...
- Mais beaucoup moins consommés depuis les **différentes crises sanitaires** en particulier celle de la vache folle

## DHA d'origine animale marine

- présent dans les chairs et huiles des poissons, surtout **les poissons gras** : maquereau, hareng, saumon, sardine
- Ces derniers mangent **planctons et algues** contenant de l'ALA, et le transforment en DHA et EPA en des quantités plus importantes que ne peut le faire le corps humain : **ces poissons apporte beaucoup d'oméga 3 et surtout DHA**



# Le DHA d'origine animale

## DHA d'origine animale terrestre

- concentré dans **les abats** : foie, rognons, cervelle, etc...
- Mais beaucoup moins consommés depuis les **différentes crises sanitaires** en particulier celle de la vache folle



## DHA d'origine animale marine

- présent dans les chairs et huiles des poissons, surtout **les poissons gras** : maquereau, hareng, saumon, sardine
- Ces derniers mangent **planctons et algues** contenant de l'ALA, et le transforment en DHA et EPA en des quantités plus importantes que ne peut le faire le corps humain : **ces poissons apporte beaucoup d'oméga 3 et surtout DHA**



- Il faut 500 kg de poissons pour faire 1 litre d'huile...
- Métaux lourds, PCB ou pesticides s'accumulent dans les graisses des poissons... les plus riches en DHA !

# Le DHA d'origine animale

## DHA d'origine animale terrestre

- concentré dans **les abats** : foie, rognons, cervelle, etc...
- Mais beaucoup moins **consommés depuis les différentes crises sanitaires** en particulier celle de la vache folle

## DHA d'origine animale marine

- présent dans les chairs et huiles des poissons, surtout **les poissons gras** : maquereau, hareng, saumon, sardine
- Ces derniers mangent **planctons et algues** contenant de l'ALA, et le transforment en DHA et EPA en des quantités plus importantes que ne peut le faire le corps humain : **ces poissons apporte beaucoup d'oméga 3 et surtout DHA**



- **Phytoplancton et krill** sont riches en DHA mais la disparition de cette nourriture naturelle pour les poissons **participe à l'extinction de nombreuses espèces**



- Il faut 500 kg de poissons pour faire 1 litre d'huile...
- Métaux lourds, PCB ou pesticides s'accumulent dans les graisses des poissons... les plus riches en DHA !

# Le DHA d'origine végétale

- **Le DHA d'origine végétale aquatique** est représenté par les microalgues telles que la **schyzochitrium**, la **spiruline** et la **chlorelle** qui ont de nombreux avantages



- **Culture écologique**

Les progrès de la biotechnologie permettent maintenant de cultiver ces microalgues en bioréacteur, en milieu contrôlé et 100 % propre, sans risque de résidus

- **Réduction du CO2**

La production d'1 tonne de microalgues absorbe 2,2 tonnes de CO2, réduisant ainsi l'empreinte carbone

- **Production d'oxygène**

Les microalgues participent à la production d'oxygène depuis leur apparition il y a 3,5 milliards d'années

- **Concentrations importantes**

Les concentrations en DHA dans les huiles extraites des microalgues sont plus importantes que celles des huiles de poissons

# Rôles & Bénéfices des composants





# DHA Algae QS5

## Rôles

- Rétablit l'**architecture de la membrane** cellulaire en restaurant l'équilibre du ratio oméga3 vs 6
- DHA indispensable à la **conversion des photons** en courant électrique direct (chaîne de transport d'électrons, mitochondries)



# DHA Algae QS5

Rôles	Bénéfices
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rétablit l'<b>architecture de la membrane cellulaire</b> en restaurant l'équilibre du ratio oméga3 vs 6</li><li>• DHA indispensable à la <b>conversion des photons</b> en courant électrique direct (chaîne de transport d'électrons, mitochondries)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fluidification de la membrane cellulaire</b></li><li>• <b>Restauration des propriétés biologiques et physicochimiques de la membrane cellulaire</b></li></ul>  <div data-bbox="1753 943 2291 1173"><p><b>Préservation</b> des fonctions vitales</p></div>



# EPP™

## Rôles

- Amplifie la mise en place de l'AMPc
- Promotion de la transduction des signaux cellulaires



# EPP™

Rôles	Bénéfices
<ul style="list-style-type: none"><li>Amplifie la mise en place de l'AMPc</li><li>Promotion de la transduction des signaux cellulaires</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Meilleure communication intercellulaire</li><li>Effets positifs sur la morphologie et le fonctionnement cellulaire</li></ul> 



# Huile de coco fractionnée Bio

## Rôles

- **Fournit une importante quantité de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) comme l'acide caprique, l'acide caprylique, l'acide caproïque et l'acide laurique**

# Huile de coco fractionnée Bio



Rôles	Bénéfices
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fournit une importante quantité de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) comme l'acide caprique, l'acide caprylique, l'acide caproïque et l'acide laurique</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pouvoir <b>antioxydant</b> et <b>antiseptique</b> amplifié par le procédé de fractionnement</li><li>• Les TCM <b>régulent le métabolisme du corps</b>: aide la perte du poids</li><li>• Aide <b>le foie</b> à fournir de l'énergie en métabolisant les TCM</li><li>• Effets positifs sur <b>le tissu cérébral</b> par la transformation des TCM en cétones</li><li>• Puissant <b>bactéricide, fongicide</b> et <b>vermifuge</b></li></ul>

VIP®

vs

DHA autres





## Toxicité

DHA poisson	DHA végétal	DHA VIP®
<ul style="list-style-type: none"><li>Résidus <b>de métaux lourds et toxiques</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Issu de l'ALA, il n'est produit qu'en <b>faible quantité</b> du fait de la conversion limitée de ALA en DHA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>DHA Algae QS5</b> est cultivé en <b>milieu strict et contrôlé</b></li><li>Issu d'un procédé unique de biopropagation d'une micro-algue de type <b>Schyzochitrium</b> à l'abri de toute contamination donc <b>totale sécurité sanitaire</b></li></ul>

Sécurité  
sanitaire totale !



# Biodisponibilité

DHA poisson	DHA végétal	DHA VIP®
<ul style="list-style-type: none"><li>Les huiles de synthèse sont souvent sous forme d'esters éthyliques ou de triglycérides <b>peu biodisponibles</b></li><li>Ces 2 formes, très résistantes à l'action des enzymes digestives, sont respectivement <b>40 et 48 % moins bien absorbées que les formes naturelles de triglycérides du DHA de VIP®</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Faible production</b> de DHA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Pur et stable, le DHA VIP® est sous forme de <b>triglycérides hautement absorbables</b></li><li>De plus, <b>l'huile de coco bio amplifie sa biodisponibilité</b></li></ul>

Biodisponibilité maximale !

# Bénéfices physiologiques



DHA poisson	DHA végétal	DHA VIP®
<ul style="list-style-type: none"><li>• Remaniement de l'architecture membranaire et ses bénéfices</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Idem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Remaniement de l'architecture membranaire</b> et ses bénéfices</li><li>• <b>Amplification des messagers secondaires</b> impliqués dans les modulations épigénétiques par l'extrait de l'algue <i>Padina pavonica</i></li><li>• <b>Apport d'énergie par les TCM de l'huile de coco bio</b></li><li>• VIP® a <b>un effet antifongique, antibactérien et vermifuges</b> grâce à sa concentration en TCM</li></ul>

Action bénéfique maximale !

Une valeur sûre





Un apport nutritionnel optimal



300 g de saumon  
900 mg d'EPA + DHA



1 dose de VIP®  
**1 250 mg** de DHA pur

Du DHA pur, stable et biodisponible





## De nombreux autres avantages ...

1. A base d' **ingrédients naturels 100% d'origine végétale** et ne contient pas d'extrait d'origine animale
2. Naturellement **sans organisme génétiquement modifié** (OGM), ni allergène, sodium, iodure, polluant, métaux lourds, gluten, fructose, caséine, levure, maïs, soja, conservateur, additif ou excipient artificiel
3. Une **galénique** qui facilite la prise
4. Convient aux **femmes enceintes**, aux **enfants**, aux **végétaliens**...





## Les indications

Potentialisateur des processus physiologiques,  
**VÍP® est le complément idéal des traitements conventionnels**

- VÍP® rétablit et maintient **les modulations épigénétiques** d'adaptation de notre organisme
- VÍP® est indiqué **en prévention du risque de fragilisation** de l'organisme, dans les cas de carences en DHA



# Les indications

- Age
- **Hygiène de vie délétère**
- Pathologies intercurrentes
- **Etats infectieux**
- Dénutrition, malnutrition
- **Pratique sportive intensive**
- Déficience cognitive
- **Déficit immunitaire**
- Désordres parodontaux
- **Troubles de la vision : DMLA, œil sec**
- Insuffisance digestives et hépatiques
- Troubles gynécologiques
- **Affections cardiovasculaires**
- Inflammation chronique
- **Prévention de la neurodégénérescence**
- Prévention du vieillissement cutané
- **Dysfonctionnements inducteurs de déviation cellulaire**
- Accompagnement durant la grossesse\* et l'allaitement, surtout pour les futures mères végétariennes et/ou végétaliennes (DHA Algae QS5 100% d'origine végétale)

*\*L'utilisation de VIP® durant la grossesse est subordonnée à l'avis du médecin traitant par principe de précaution*



## Les allégations

Les **autorités Européennes EFSA** (European Food Safety Authority) ont émis plusieurs hypothèses scientifiques positives et ont établi des **recommandations concernant les apports journaliers en DHA applicables en Europe**



**Apports recommandés par l'EFSA :  
2 à 4 grammes par jour**

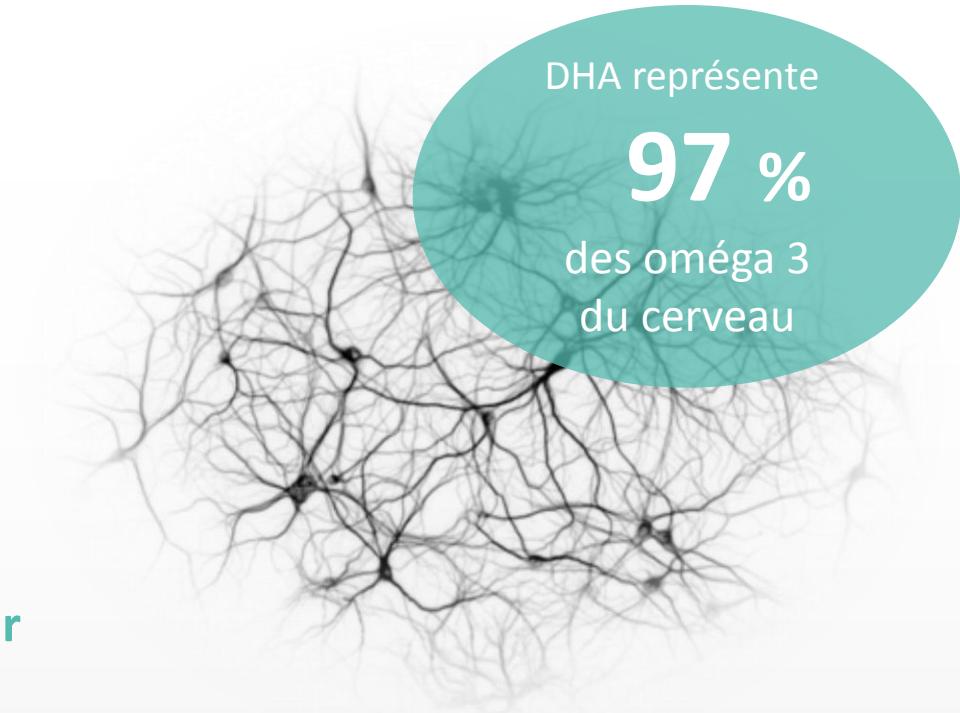
### Référence

*Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal 2012;10(7):2815 [48 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2012.2815. (Voir tableau ci-dessous).*

# Prévention de la neurodégénérescence



- Potentialise la neurotransmission : **développement cérébral, mémoire, humeur**
- Améliore le **sommeil**
- Diminue le risque d'apparition et de progression de la **maladie d'Alzheimer**



DHA représente  
**97 %**  
des oméga 3  
du cerveau

Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg à 3 000 mg de DHA par jour**

*Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. Quinn JF et coll, JAMA, novembre 2010, (résumé accessible en ligne)*

# Protection des fonctions cognitives



- Facilite l'**apprentissage**
- Prévient les troubles de la **mémoire**
- Préserve les capacités de **concentration**



Effet bénéfique obtenu avec **500 mg de DHA par jour**

# Les pathologies cardio-vasculaires

- Maintient le taux idéal **de triglycérides sanguins** en stimulant l'activité lipoprotéine lipase et en réduisant la production hépatique de VLDL
- Baisse le risque **de récidive d'infarctus**
- Contribue au maintien d'une **pression sanguine normale**
- Réduit les **facteurs de risques de maladies cardiaques** : triglycérides, pression artérielle, cholestérol, caillots sanguins, plaque d'athérome et inflammation



Effet bénéfique obtenu avec **1 000 à 1 400 mg de DHA par jour**

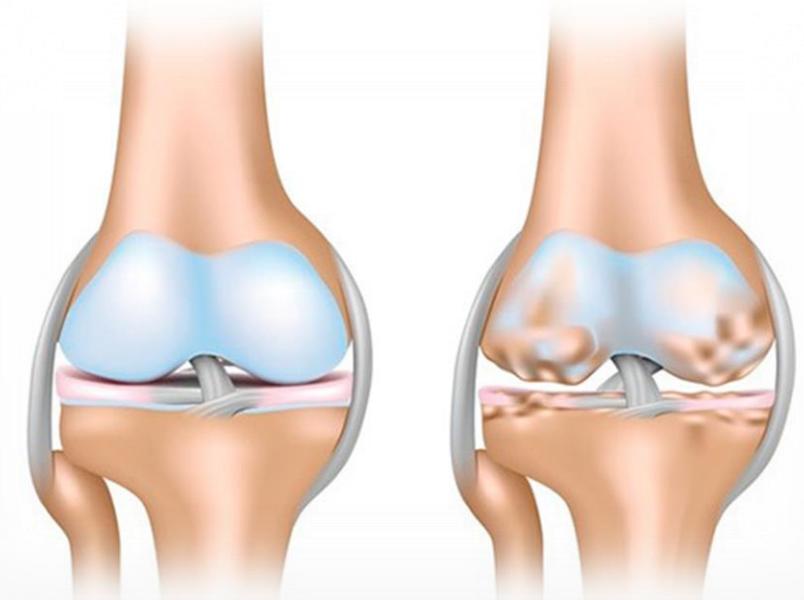
*n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction - Daan Kromhout, M.P.H., Ph.D., Erik J. Giltay, M.D., Ph.D., and Johanna M. Geleijnse, Ph.D. for the Alpha Omega Trial Group - N Engl J Med 2010; 363:2015-2026 ( abstract accessible en ligne)*





# Douleurs articulaires

- Améliore la **souplesse articulaire**
- Soulage la **polyarthrite rhumatoïde**
- Amplifie les **performances sportives**



Effet bénéfique obtenu avec **3 000 mg de DHA par jour**



# L'inflammation

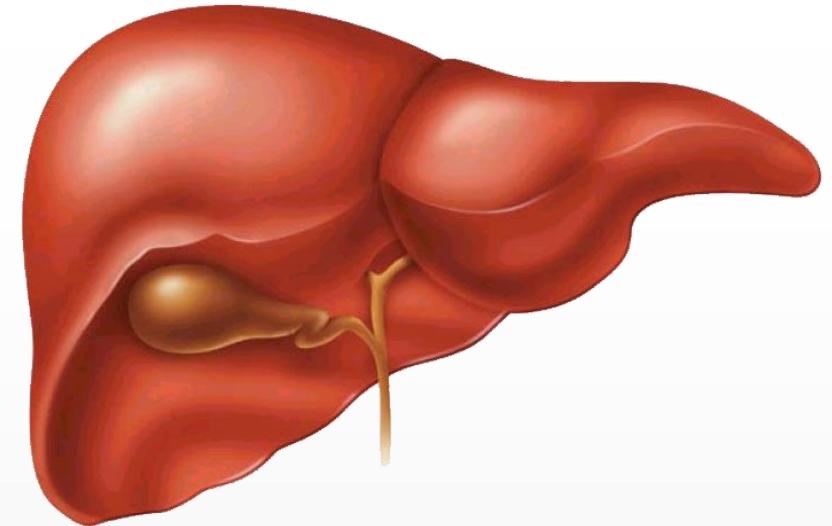
- Galvanise la mise en place de **molécules anti-inflammatoires**
- Induit la **réparation tissulaire**
- Prévient les **désordres métaboliques**



Effet bénéfique obtenu avec **1 000 mg de DHA par jour**

# Prévention des pathologies hépatiques

- Potentialise l'**activité des enzymes responsables du métabolisme des xénobiotiques** (détoxification)



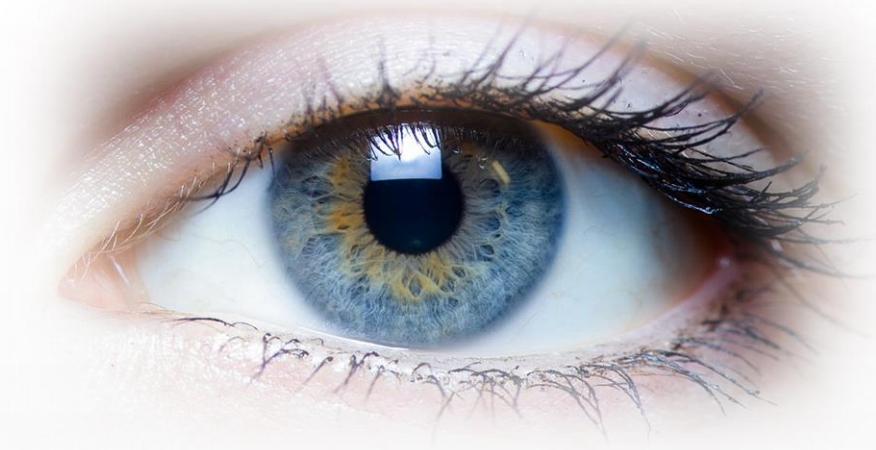
Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg de DHA par jour**





# Pathologies de la vision

- Dans la rétine, DHA représente **93 % des oméga-3**
- Réduit le risque de **DMLA**
- Prévient les **glaucomes**
- Diminue le risque de **cataracte**
- Aide à prévenir le **syndrome des yeux secs**



Effet bénéfique obtenu avec **250 mg de DHA par jour**



## La peau

- Freine le processus de **vieillissement** de la peau
- Collabore à la synthèse du **collagène** et de l' **élastine**
- Effet bouclier **contre les radicaux libres**
- Aide à la **cicatrisation**
- Rend l'épiderme **plus résistant, plus élastique** et contribue à l'adoucir
- Bénéfique pour peau sèche, eczéma, acné, psoriasis ou hypersensibilité cutanée



Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg de DHA par jour**



## La fertilité

- Potentialise l'action des **thérapies conventionnelles**



Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg de DHA par jour**

*Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P, Gadea J, Landeras J,  
« Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation »,  
Syst Biol Reprod Med, 2016 Dec, 62(6):387-395*



## La grossesse

- Contribue au développement et à la **stabilité de l'architecture tissulaire**
- Réduit le **risque d'accouchement prématuré** et optimise **le poids fœtal**
- Participe au développement normal des **yeux du fœtus**
- Régule la **structuration du tissu cérébral** et des réseaux neuronaux du fœtus
- Améliore la **qualité du lait maternel** : réducteur des risques allergiques, d'infections, de surpoids
- Diminue le **risque de dépression** post-partum
- Permet une **meilleure récupération** après l'accouchement

Effet bénéfique obtenu avec **1 000 mg de DHA par jour**



*Etude clinique : Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G et al., 2003. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 69(4) :237-43.*



# La dépression

- Les sujets déprimés ont des **concentrations sanguines en oméga 3 plus faibles** que les sujets non déprimés
- Les études épidémiologiques montrent que **la dépression est associée à des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires** circulantes et, inversement, l'inflammation jouerait un rôle dans la dépression chez certaines personnes
- Il y a urgence à corriger les déficits en oméga 3 chez les dépressifs souffrant aussi de cardiopathies car ces 2 pathologies se potentialisent mutuellement avec en particulier une corrélation entre risque d'infarctus et dépression
- Les effets préventifs seront meilleurs si la supplémentation est instaurée précocement et il faut aussi réduire drastiquement les oméga 6

Des études épidémiologiques suggèrent que les personnes qui ont une alimentation riche en AGPI n-3 ont une **diminution de l'incidence des troubles de l'humeur**

*Etude clinique : Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder J Clin Psychopharmacol 2012;32(1):61-4*





# L'alcool

L'alcool provoque une **neuro-inflammation** et l'**apoptose des cellules cérébrales** qui provoquent...

- **Réduction de 90% de la neuro-inflammation et de la mort neuronale dans les cellules du cerveau** qui avaient été exposées à l'alcool en présence de DHA



Effet bénéfique obtenu avec **1 000 mg de DHA par jour**

*Référence: Michael A. Collins, PhD, Edward J. Neafsey, PhD, et collègues Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, et collaborateurs de University of Kentucky and the National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)*



# Les parodontopathies

- Prévient **l'inflammation des gencives**



Effet bénéfique obtenu avec **1 000 mg de DHA par jour**



# Multidrug resistance – M.D.R

- Potentialise l'action des **thérapies conventionnelles**
- Baisse des **protéines associées la résistance multidroge**



à

Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg de DHA par jour**

# Optimisation physique chez le sportif

- Maintient la **cohérence métabolique** : équilibre catabolisme - anabolisme
- Permet une **meilleure récupération**
- Améliore la **santé du cœur**
- Favorise l'**élimination des toxines**
- Diminue les **douleurs musculaires**
- Atténue les **dommages tissulaires**
- Assouplit les **articulations**



Effet bénéfique obtenu avec **2 000 mg de DHA par jour**



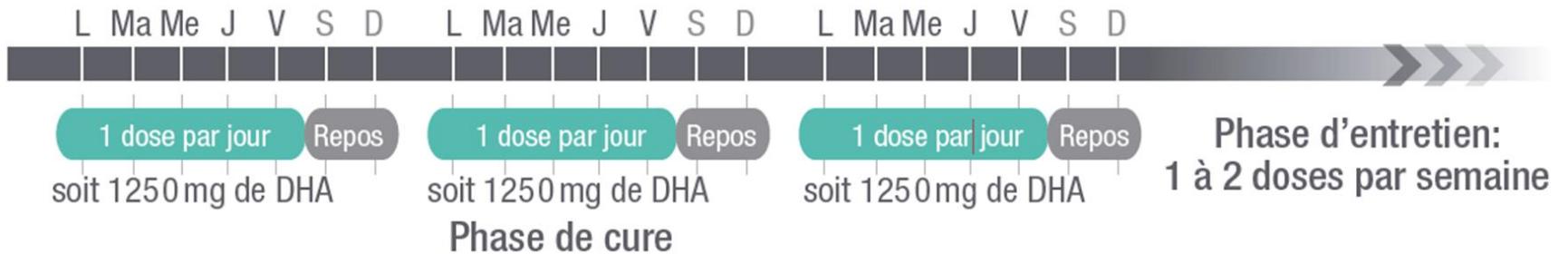
# Conditions d'utilisation en prévention



Les conseils d'utilisation sont donnés à titre indicatif. Ils pourront être spécifiquement adaptés par le corps médical selon les besoins inhérents à chaque organisme. Le métabolisme des individus étant variable, les besoins en DHA dépendent de l'état de l'organisme. Les bienfaits des omégas-3 sont ressentis après au moins plusieurs semaines de prise continue.

**En prévention, il est conseillé de faire une cure (renouvelable régulièrement) :**

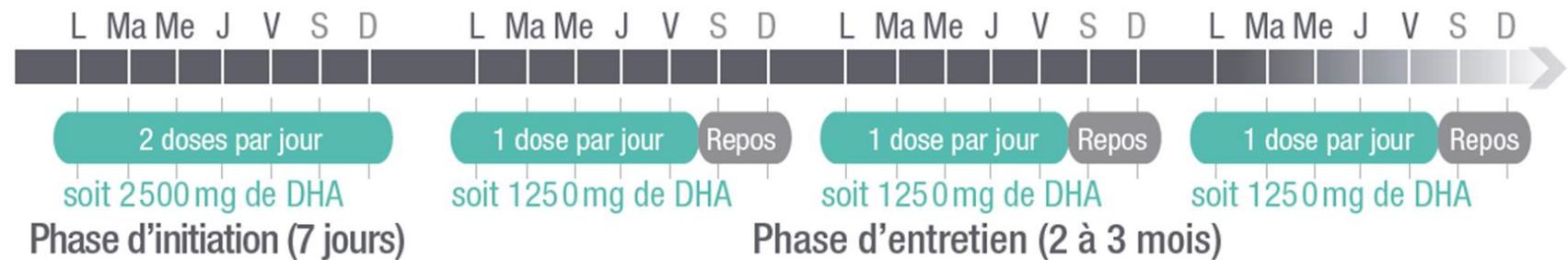
- 1 dose de VIP® par jour, le matin ou le soir, du lundi au vendredi avec une pause le samedi et le dimanche et ce, pendant 3 semaines.



# Conditions d'utilisation d'exception

En cas de conditions physiologiques exceptionnelles (grossesse, hypertension, inflammation, dégénérescence maculaire, abstinence alimentaire programmée...), il est prévu une :

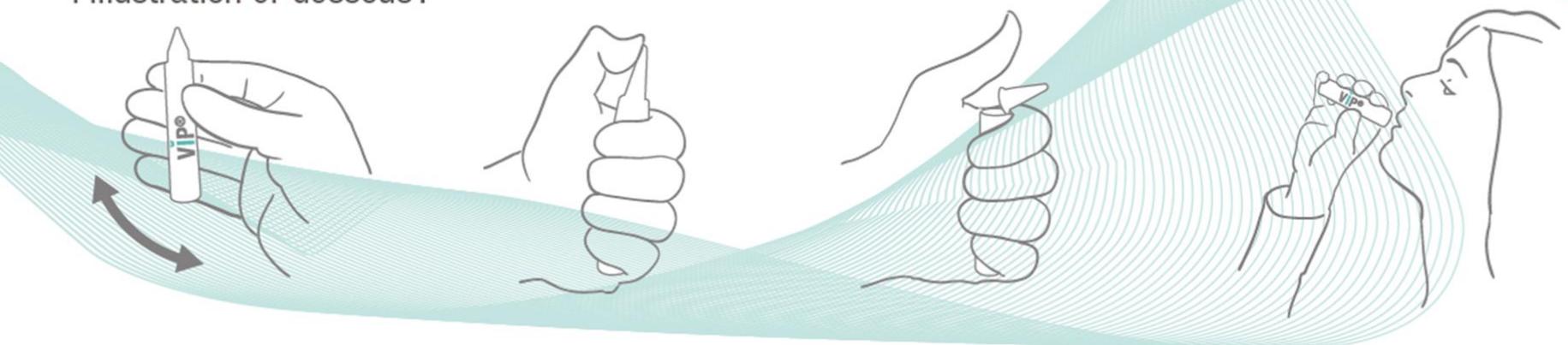
- *Phase d'initiation* : 2 doses de VIP® par jour, pendant 7 jours consécutifs, le matin et/ou le soir.
- *Phase d'entretien* : 1 dose de VIP® par jour, pendant 5 jours, le matin ou le soir, du lundi au vendredi avec une pause le samedi et le dimanche. Cette phase d'entretien est à suivre pendant 2 à 3 mois (Renouvelable selon les besoins de l'organisme).





# Mode d'emploi

**VIP**<sup>®</sup> peut être absorbé au cours des repas. **VIP**<sup>®</sup> est prêt à l'emploi et se boit seul ou de préférence, additionné à un dessert (yaourt...). Bien agiter l'UNICADOSE<sup>®</sup> avant son ouverture comme indiqué sur l'illustration ci-dessous :



Les laboratoires ICP-TEXINFINE vous proposent un nouveau rituel d'aliment fonctionnel conditionné en UNICADOSE<sup>®</sup> sécable en toute sécurité et ce, sans débris absorbables. Incassables et novatrices, les monodoses **VIP**<sup>®</sup> s'emportent partout et vous permettent de disposer de votre dose quotidienne en toute légèreté et à tout moment.

# Les doses quotidiennes en curatif

Les autorités Européennes EFSA\* (European Food Safety Authority) ont établi des recommandations concernant les apports journaliers en DHA applicables en Europe.



	Doses quotidiennes validées par les études cliniques	VIP® : Doses journalières
<b>Grossesse</b>	1 000 mg	1 dose
<b>Pathologies cardiovasculaires</b>	2 000 à 3 000 mg	2 doses en 2 prises
<b>Vision</b>	2 000 à 4 000 mg	2 doses en 2 prises
<b>Neurodégénérescence</b>	1 000 à 3 000 mg	1 à 2 doses en 2 prises
<b>Inflammation chronique</b>	3 000 mg	2 doses en 2 prises
<b>Pathologies hépatiques</b>	2 000 mg	2 doses en 2 prises
<b>Chimiothérapie</b>	2 000 mg	2 doses en 2 prises

\*L'EFSA conclut qu'une consommation supplémentaire quotidienne de 5 grammes d'oméga 3 à longue chaîne ne comporte aucun risque pour la population générale :

<https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/120727>



# Les synergies gagnantes

Conseils basés sur les recommandations de l'EFSA	Phase d'initiation	Phase d'entretien pour un poids corporel inférieur à 75 kg
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dénutrition, abstinence alimentaire, régime végétalien</li></ul>	<b>VIP®</b> : 2 doses /J pendant 7 jours	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>VIP®</b> : 1 dose /J (sauf le samedi et le dimanche) pendant 2 à 3 mois</li><li>- <b>PRÉSERVATION®*</b> : 1 cp / tous les 2 jours pendant 2 mois</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vieillissement cutané</li></ul>	idem	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>VIP®</b> : 1 dose /J pendant 2 mois (sauf le samedi et le dimanche)</li><li>- <b>DICTYOLONE® 500</b> : 2 cp/J</li></ul>



# Les synergies gagnantes

Conseils basés sur les recommandations de l'EFSA	Phase d'initiation	Phase d'entretien pour un poids corporel inférieur à 75 kg
• Fonction hépatique	VIP® : 2 doses /J pendant 7 jours	- VIP® : 1 dose /J pendant 1 mois (sauf sam. et dim.) - PRÉSERVATION® : 1 cp / tous les 2 jours pendant 2 mois
• Inflammation chronique	idem	- VIP® : 1 dose /J pendant 3 mois (sauf sam. et dim.) - PRÉSERVATION® : 1 ou 2 cp / tous les 2 jours pendant 2 mois
• Hypertension	idem	- VIP® : 1 dose /J pendant 2 à 3 mois (sauf sam. et dim.) HEXAPORINE® 50 : 1 cp / J (sauf sam. et dim.)
• Troubles auto-immunes	idem	- VIP® : 1 dose /J (sauf le samedi et le dimanche) - PRÉSERVATION® : 1cp / tous les 2 jours



# Les synergies gagnantes

Conseils basés sur les recommandations de l'EFSA	Phase d'initiation	Phase d'entretien pour un poids corporel inférieur à 75 kg
• <b>Crises articulaires aiguës</b>	VIP® : 2 doses /J pendant 7 jours	- VIP® : 1 dose /J pendant 2 mois (sauf sam. et dim.) - DICTYOLONE® 500 : 2 cp / J pendant 6 mois
• <b>Alcoolémie</b>	idem	- VIP® : 1 dose /J (sauf le samedi et le dimanche) - PRÉSERVATION® : 1cp / tous les 2 jours
• <b>Maladie d'Alzheimer</b>	idem	- VIP® : 1 dose /J pendant 3 mois - MILACTIF® 200 : 2 cp le matin et 2 cp le soir
• <b>Problèmes de concentration</b>	idem	- VIP® : 1 dose /J pendant 3 mois - MILACTIF® 200 : 2 cp le matin et 2 cp le soir



# Les synergies gagnantes

Conseils basés sur les recommandations de l'EFSA	Phase d'initiation	Phase d'entretien pour un poids corporel inférieur à 75 kg
• Grossesse et allaitement	VIP® : 2 doses /J pendant 7 jours	- VIP® : 1 dose /J (sauf le samedi et le dimanche) - PRÉSERVATION® : 1 cp / tous les 2 jours
• Dégénérescence maculaire	idem	- VIP® : 2 doses / jour - MILACTIF® 200 : 2 cp le matin et 2 cp le soir
• Chimio et radiothérapie	VIP® : 2 doses /J la semaine avant la séance	- VIP® : 1 dose /J après la séance - DNA PKASE® Inhibat : 2 cp le matin et 2 cp le soir tous les jours - PRÉSERVATION® : 1 cp / tous les 2 jours pendant 2 mois

\*Le nombre de comprimé de PRÉSERVATION® dépend du poids corporel. Si le poids corporel est inférieur à 55 kg, alors il est conseillé de prendre 1 comprimé par prise. Pour un poids corporel supérieur à 55kg, il est recommandé de prendre 2 comprimés par prise.

# Conclusion(s)



# Approche nutritionnelle

A.N.C  
**250 mg**  
par jour



Consommation France  
**140 mg**  
par jour

- 44 %

Effet cognitif  
**500 mg**  
par jour

- 72 %

Effet structural  
**3 000 mg**  
par jour

- 92 %

# Approche nutritionnelle

A.N.C  
**250 mg**  
par jour

Consommation France  
**140 mg**  
par jour

Effet cognitif  
**500 mg**  
par jour

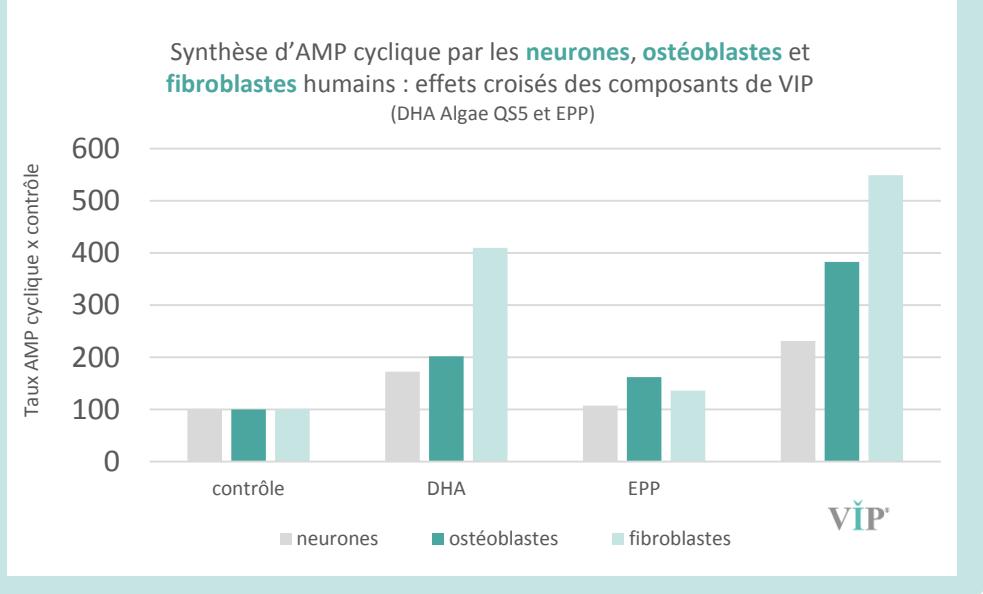
Effet structural  
**3 000 mg**  
par jour



Un choix raisonné...et raisonnable !



# Approche épigénétique



« **Avec une membrane cellulaire enrichie en DHA Algae QS5, EPP™ maintient mieux l'homéostasie en assurant de nombreux processus cellulaires** »

# Approche épigénétique



« Avec une membrane cellulaire enrichie en DHA Algae QS5, EPP™ maintient mieux l'homéostasie en assurant de nombreux processus cellulaires »



... ou quand la *Padina Pavonica* prend une autre dimension !





**VIIP®**

... ou quand la Padina Pavonica  
prend une autre dimension !

*Merci de votre  
attention ...*

*Powered by ELISE 3X®*



# OSTEOPOROSE

« Il y a comme un os »

Dr Gérard GUILLAUME



# OSTEOPOROSE

*« Comment un facteur de risque est devenu une maladie ! »*

Dr Gérard GUILLAUME



# DIRTYOLONE® 500

*Relance le réflexe naturel  
de biominéralisation*



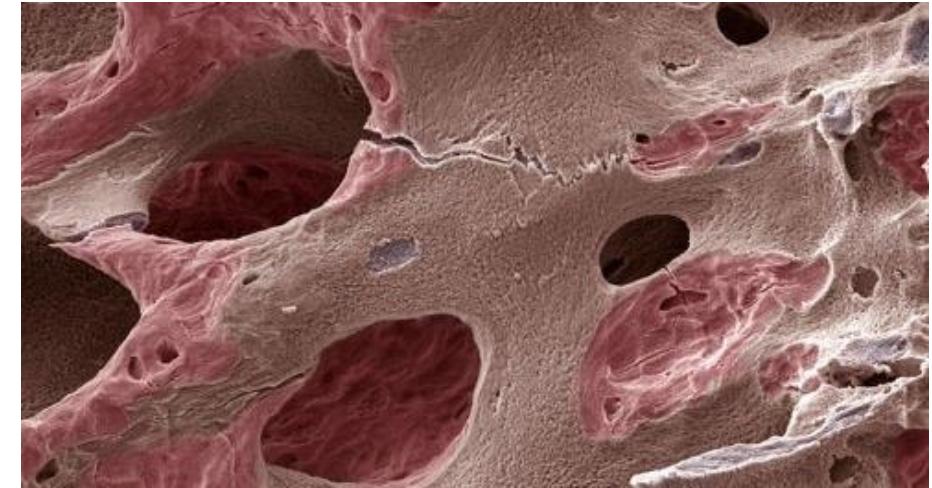
# L'ostéoporose

- **Diminution de la masse osseuse**
- Anomalies de la microarchitecture
- **Augmentation de la fragilité osseuse**
- Risque de fracture accru

**4 millions**  
de Français

**39%**  
des femmes  
65 ans

**377.000**  
fractures par  
an en France

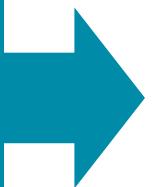


Dont...

- **74 000** fractures du col du fémur
- **56 000** tassemments de vertèbres
- **56 000** fractures du poignet
- **191 000** fractures des os restants  
(côtes, tibia, fémur, humérus...)

# L'incidence

Evolution de l'incidence  
des fractures de hanche  
en France après l'entrée  
dans le XXI ème siècle



Entre 2002 et 2013 , incidence  
des fractures de hanche  
après 60 ans

- Femmes : + 4,8%
- Hommes : + 21,8%

Dans la même période  
augmentation dans cette  
tranche d'âge de la population

- Femmes : + 21,3 %
- Hommes : + 28,7

Réponse d'après les bases de données du programme  
de médicalisation des systèmes d'information – PMSI  
(Garofoli R et al)

- 16.3%  
femmes

En réalité le taux d'incidence  
brute des fractures  
de hanche a baissé !

- 5.4%  
hommes

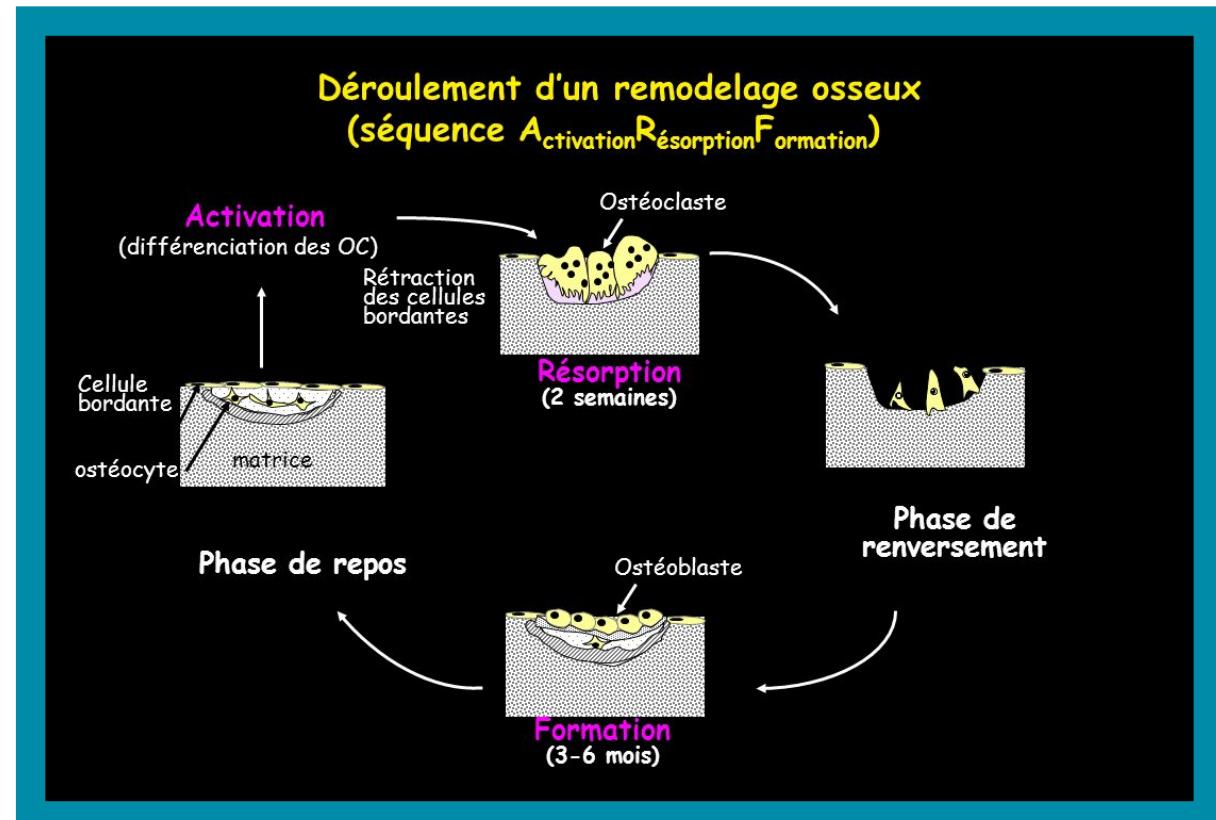
# L'os, un tissu vivant en remodelage permanent

- **Les ostéoclastes** résorbent l'os
- **Les ostéoblastes** rebouchent les « trous »
- **Les hormones** transmettent des messages à ces cellules pour résorber ou construire l'os

*Leur fonctionnement est couplé dans l'espace et le temps...*

À partir de l'âge de 20-30 ans, la perte osseuse est plus importante que le renouvellement et l'os s'affaiblit

Chez la femme, cette tendance s'accélère encore à la ménopause, parallèlement à la chute des hormones féminines



# Les traitements

Effet	Molécules	Inconvénients / Risques
Stimulant de la formation osseuse	Fluor	<i>Fragilisation de l'os, perte de souplesse abandonné</i>
Inhibiteur de la résorption osseuse	<p>1) Biphosphonates</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALEDRONATE : <i>Fosamax®</i>, <i>Fosavance®</i>,</li> <li>• RISEDRONATE : <i>Actonel®</i></li> <li>• ACIDE ZOLEDRONIQUE : <i>Aclasta® 5 mg I.V /an</i></li> <li>• ETIDRONATE : <i>Didronel®</i></li> <li>• IBANDRONATE : <i>Bonviva</i></li> </ul> <p>2) (SERM°) Inhibiteurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RALOXIFENE : <i>Evista ®</i>, <i>Optruma®</i></li> <li>• BAZEDOXIFENE : <i>Conbriza®</i></li> </ul> <p>3) Ranélate de strontium</p>	<p><i>Ostéonécrose de la mâchoire, fractures atypiques, altération de la fonction rénale</i></p> <p><i>Prévention des fractures non vertébrales non démontrée</i></p> <p><i>Efficacité seulement sur les fractures vertébrales. Sur-risque d'accident thromboembolique veineux, Flush, crampes.</i></p> <p><i>syndrome d'hypersensibilité avec atteinte systémique grave DRESS); thrombo-embolie veineux et artériel, Accidents cardio-vasculaires</i></p>
Les traitements anaboliques	<p>DENOSUMAB : <i>PROLIA ®</i></p> <p>ROMOSOZUMAB : <i>AC anti sclérotine</i></p> <p>TERIPARATIDE</p>	<p><i>Effet rebond important</i></p> <p><i>Élévation des évènements cardio-vasculaires</i></p> <p><i>Anémie, hypercalcémie, hypotension, nausées, membres douloureux, céphalées et sensations vertigineuses</i></p>

# Les traitements

**Les inhibiteurs  
de la résorption  
osseuse**

**Les  
biphosphonates**



# Durées de traitement

- **DENOSUMAB** relais obligatoire pendant 6 à 12 mois par biphosphonate oral ou injectable

Début 2018, à l'hôpital de Lausanne, 46 personnes ayant arrêté le Prolia présentent des fractures, avec jusqu'à 11 fractures pour certaines. Le système de pharmacovigilance suisse annonce un total de 115 notifications consécutives à l'arrêt de ce traitement.

« Les études révélaient qu'à l'arrêt du traitement, les marqueurs sanguins de la résorption osseuse subissaient un rebond, allant même au-dessus des valeurs initiales pendant plusieurs mois. »



Olivier Lamy et col: Dénosumab en routine clinique: précautions à prendre avant, pendant et après. Rev Med Suisse 2017; volume 13.863-866

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

L'ANSM rappelle que le risque de fractures vertébrales à l'arrêt du traitement avait fait l'objet d'une analyse par l'Agence européenne du médicament initiée en 2016. Cette dernière avait alors conclu en 2017 que les données disponibles n'étaient pas suffisantes et ne permettaient pas d'établir un lien!!!

# Un traitement contesté par PRESCRIRE

**RAYON DES NOUVEAUTÉS EN SOINS AMBULATOIRES**



**dénosumab (PROLIA®) et ostéoporose masculine**  
À écarter chez les hommes comme chez les femmes

**PAS D'ACCORD**

chez les hommes, les fractures ostéoporotiques sont moins fréquentes que chez les femmes, mais leurs conséquences sont plus graves. La prévention repose sur des mesures pour réduire les chutes, une activité physique régulière, une limitation de la consommation de tabac, d'alcool et de caféine, une exposition régulière à la lumière du soleil, un apport adéquat en calcium et en vitamine D (1,2).

**dénosumab solution injectable SC PROLIA®**  
• 60 mg de dénosumab par seringue préremplie de 1 ml (1 seringue préremplie avec aiguille + dispositif de mise en sécurité de l'aiguille après l'injection)

Angen  
traitement de l'ostéoporose ; anticorps monoclonal IgG2 anticytokine

**Nouvelle indication :** (...) les hommes à risque élevé de fractures (...) - [AMM européenne centralisée]

**Vale-Hôpital**  
Liste I  
Non remb. Séc. soc. et non agréé collect. dans la nouvelle indication (65 % et collect. uniquement dans l'ostéoporose postménopausique) (a)  
1 seringue ..... 188,56 €

*et... Selon l'avis de la Commission de la transparence, pour la nouvelle indication de la date du 29 octobre 2014, le remb. n'est pas autorisé par le remboursement (...) dans cette nouvelle indication.*

**Extraits de la recherche documentaire Prescrire.**  
La firme Amgen, que nous avons interrogée, nous a fourni deux publications.

- 1- Prescrire Rédaction. *Randomisé de dénosumab et ostéoporose masculine : plus dangereux qu'utile?* *Prescrire* 2013 ; 33 (354) : 256.
- 2- Prescrire Rédaction. *29-2. Patients ayant une ostéoporose postménopausique et sous supplémentations médicamenteuses.* *Prescrire* 2013 ; 33 (354) : 257.
- 3- Prescrire Rédaction. *Dénosumab-PROLIA® : leu syndrome en termes de sécurité, beaucoup trop de risques?* *Prescrire* 2011 ; 31 (329) : 168-172.
- 4- EMA. EMEA/H/C/001/120/H/00010/001. *Prescrire* 2014 ; 62 pages.
- 5- Australian Goods Administration. *Australian public assessment report for denosumab* 28 janvier 2014 ; 34 pages.
- 6- EMA. EMEA/H/C/001/120/H/00010/001. Minutes of the meeting on 6-9 January 2015. EMA/PRAC/5477/2015/12 février 2015 ; 73 pages.
- 7- EMA. EMEA/H/C/001/120/H/00010/001. Minutes of the meeting on 9-12 March 2015. EMA/PRAC/257790/2015/10 avril 2015 ; 89 pages.

PAGE 806 • LA REVUE PRESCRIRE NOVEMBRE 2015/TOME 35 N° 385



**En pratique. En prévention des fractures ostéoporotiques, chez les hommes comme chez les femmes, le dénosumab a une balance bénéfices-risques défavorable en raison de l'absence d'efficacité clinique prouvée, et d'un profil d'effets indésirables de plus en plus chargé avec le recul.**

**CPrescrire**



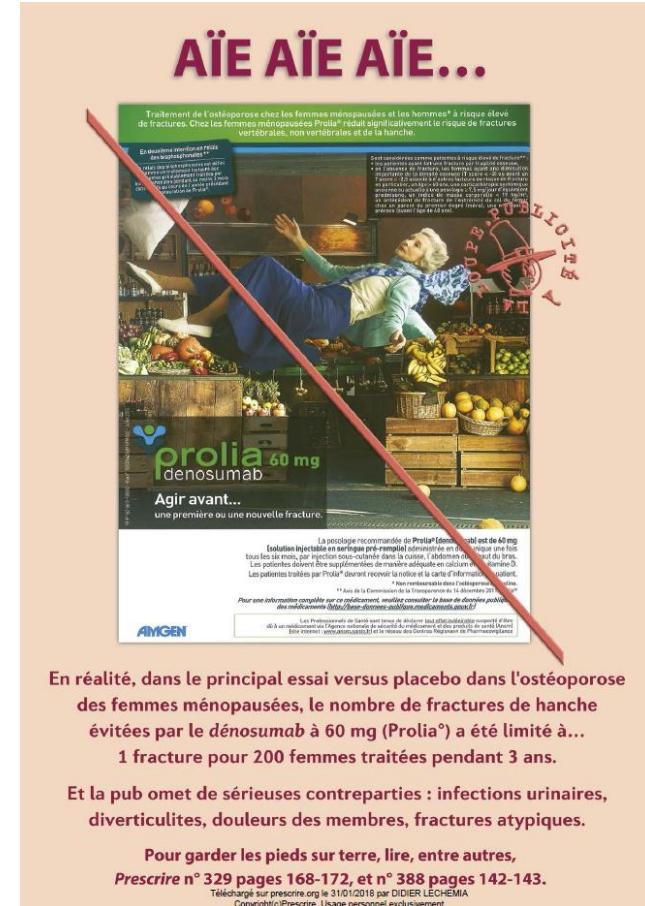
# Un traitement contesté par PRESCRIRE



**Ostéoporose.** Plusieurs médicaments autorisés dans l'ostéoporose sont à écarter car leur efficacité est au mieux modeste, alors qu'ils exposent à des effets indésirables graves. Dans cette situation, quand les moyens non médicamenteux et l'apport de calcium et de vitamine D sont d'efficacité insuffisante, l'*acide alendronique* (Fosamax<sup>®</sup> ou autre), ou le *raloxifène* (Evista<sup>®</sup> ou autre) en alternative, ont une meilleure balance bénéfices-risques, malgré les limites importantes de ces médicaments.

• Le *dénosumab* dosé à 60 mg dans l'ostéoporose (Prolia<sup>®</sup>) a une efficacité très modeste en prévention des fractures dans l'ostéoporose et n'a pas d'efficacité clinique démontrée dans la "perte osseuse" au cours du cancer de la prostate. Il expose à des effets indésirables disproportionnés : des douleurs dorsales et musculosquelettiques, et des infections graves (dont des endocardites) liées aux effets immunodépresseurs de cet anticorps monoclonal (n° 329 p. 168-172 ; n° 362 p. 901 ; n° 385 p. 806). Dans la "perte osseuse", on ne connaît pas de médicament satisfaisant (b).

• Le *ranélate de strontium* (Protelos<sup>®</sup>) a une efficacité modeste en prévention des récidives de fractures vertébrales. Ses effets indésirables sont disproportionnés : des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiovasculaires dont des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, des infarctus du myocarde, des morts d'origine cardiovasculaire ; des hypersensibilités dont des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité multi-organique (alias Dress) (n° 338 p. 902 et 910 ; n° 354 p. 256 et 267 ; n° 357 p. 512 ; n° 361 p. 820 ; n° 365 p. 185 ; n° 372 p. 743).



En réalité, dans le principal essai versus placebo dans l'ostéoporose des femmes ménopausées, le nombre de fractures de hanche évitées par le *dénosumab* à 60 mg (Prolia<sup>®</sup>) a été limité à...  
1 fracture pour 200 femmes traitées pendant 3 ans.

Et la pub omet de sérieuses contreparties : infections urinaires, diverticulites, douleurs des membres, fractures atypiques.

Pour garder les pieds sur terre, lire, entre autres,  
Prescrire n° 329 pages 168-172, et n° 388 pages 142-143.

Télécharge sur prescrire.org le 31/01/2018 par DIDIER LECHEVALIER

Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement



# Evaluation du risque fracturaire

- **Antécédent personnel de fracture**
- **Densitométrie osseuse (DMO)**
- **Age**
- **Risque de chute**

Perte physiologique annuelle

:  
**1 à 2%**  
**après 50 ans**

- **FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)**
- **Trabecular bone score TBS**
- **Marqueurs de remodelage osseux MRO**

## 1. LA CLINIQUE, absence ou non de fracture

## 2. MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX, MRO

- **CTX (crosslaps)** : *marqueur de résorption osseuse, à dose le matin à jeun, 3 à 12 mois après début traitement*
- **Phosphatases alcalines osseuses (PAL)** : *marqueur de formation*
- **P1NP** : *Propeptide N-terminal du Procollagène de type I total*
- **Ostéocalcine** : *pas un marqueur mais un lien avec le syndrome métabolique*

## 3. DMO

- *2 à 3 ans après le début du traitement*
- *pour les biphosphonates, pas de relation franche entre gain densitométrique et protection anti-fracturaire*

- |                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| - 1,5 < T- score .....        | DMO normale         |
| - 1,5 < T- score < - 2,5..... | Ostéopénie          |
| - 2,5 < T- score < -3,5.....  | Ostéoporose         |
| - 3,5 < T- score.....         | Ostéoporose majeure |

Prévention  
&  
Prise en charge  
de  
l'OSTEOPOROSE



# L'activité physique

- **Privilégier les activités en charge** : marche prolongée, jogging, tennis, gymnastique...
- **Les impacts transmis au squelette, principalement au niveau des os porteurs (fémur, tibia, rachis lombaire) exercent un effet stimulant direct sur les activités de formation osseuse.**
- **Cyclisme et natation peuvent au contraire être délétères**



Guillaume G, Chappard D, Audran M: *Evaluation of the bone status in high-level cyclists.*  
*J Clin Densitom* 2012 Jan-Mar; 15 (1) : 103-7

Odilon Abrahina et col: *Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review.* *Rev Bras Reumatol.* 2016; 56 (4) : 345-51

# La diététique

Légumes &  
Légumineuses

Régime  
Méditerranéen

Eviter l'excès  
de produits acides

Choisir des aliments  
à index glycémique bas

Eaux riches en calcium

- Consommer beaucoup de végétaux suffit généralement à assurer les besoins en calcium
- Il peut réduire le taux de perte osseuse chez les personnes âgées atteintes d'ostéoporose Surtout au niveau du col du fémur  
*The American Journal of Clinical Nutrition, 2018; Vol 108 (3) : 633–640*
- Ils acidifient notre organisme et augmentent la perte de masse osseuse. Ceci n'est pas validé scientifiquement
- Eviter toute nourriture qui possède un trop fort indice glycémique, les sucres, les sodas la production d'ostéocalcine est diminuée en cas de glycémie élevée .
- Taliens, Hepar, Courmayer, Contrex, Chateldon..

# Les produits laitiers : 3 par jour ?

**Cohorte suédoise de 71240 femmes, nées entre 1914 et 1948,  
suivi moyen 22 ans**

- Toute consommation supplémentaire d'1 verre de lait (200 ml) est à l'origine d'une augmentation du risque de fracture de hanche
- A contrario, si le lait est remplacé par des produits laitiers fermentés (yaourt), la relation est inverse
- Le risque de fracture de hanche diminue lorsque la consommation en fruits et légumes augmente
- Apports élevés en lait et faibles en fruits et légumes = augmentation importante du risque de fracture de hanche



**ANSES 2017**  
**L'Anses reconnaît enfin  
l'absence de rôle  
protecteur des produits  
laitiers sur les fractures**

# Supplémenter en calcium : mauvais pour le cœur !



Les suppléments de calcium pourraient accroître le risque de polypes du côlon

- **La prise de compléments alimentaires de calcium augmente le risque de crise cardiaque de 31 %, le risque d'AVC de 20 % et de mort par toutes causes de 9 %**

*Bolland M et col Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis, BMJ, 2010; 341: c3691*
- **Prendre plus de 1 000 mg de calcium sous forme ce complément alimentaire est associé à 20 % de risques en plus de mourir d'une maladie cardio-vasculaire.**

*Xiao Q et col Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality. JAMA Network, 2013; 173 (8) : 639-646*

# Les vitamines D et K

## VITAMINE D

- 4000 UI/jour
- Faible dose dans certains aliments, poissons gras
- Au soleil, une dizaine de minutes par jour, entre 11 h et 15 h durant l'été

## VITAMINE K

- 45 µG/jour
- En quantité importante dans le persil, les crucifères, les épinards et plus généralement dans tous les légumes verts

## LE NATTO

- A base de haricots de soja fermentés
- Seul produit à contenir en très forte concentration une forme rare de vitamine K, nommée K2 MK-7
- Action sur les os 3 fois supérieure à celle de la vit K des végétaux



# Relancer le réflexe naturel de biominéralisation

## DIRTYOLONE® 500

Régulateur biomimétique



# L'algue *Padina pavonica* & EPP™

- Lointaine parente phylogénique, la **Padina Pavonica** nous offre le biorégulateur **EPP™**, sosie des molécules impliquées dans notre processus de biominéralisation
- **DICTYOLONE® 500** contient **l'EPP™** capable de **réinitialiser la biominéralisation** et de **rétablir l'intégrité de la trame organique** permettant la fixation du calcium et le maintien de la conformité des qualités biologiques des os, cartilages, muscles, vaisseaux, derme...

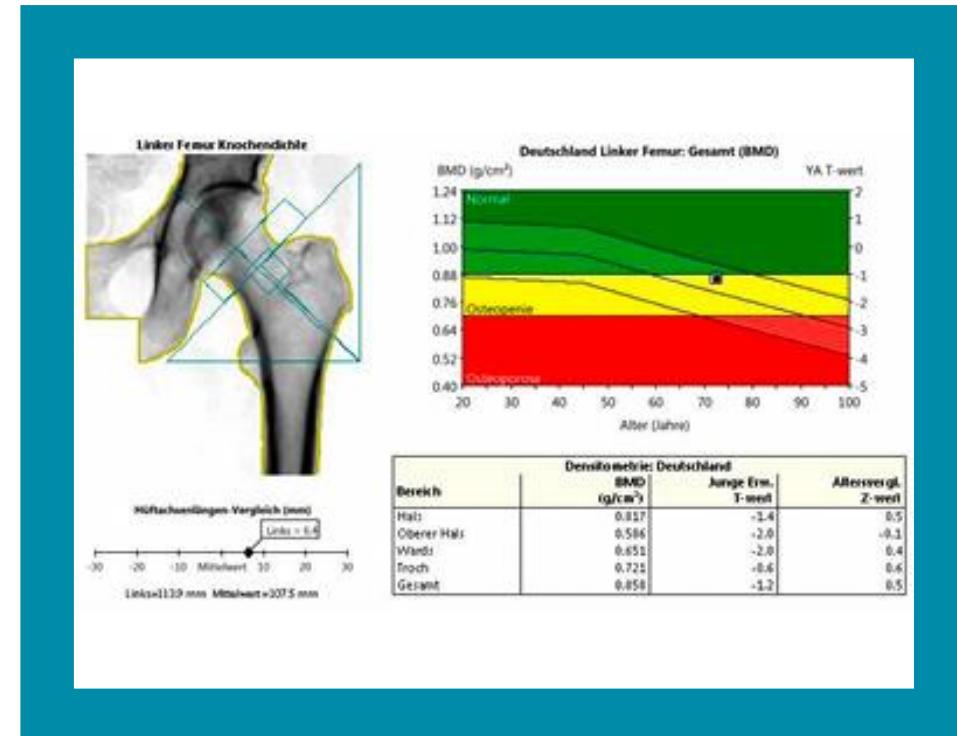


Les 2 organes cibles de **DICTYOLONE® 500** sont la **peau** et **l'os**

# Dictyolone® 500 : extrait de *Padina pavonica* (EPP™)

## Effets bénéfiques

- Restauration de la microarchitecture du tissu osseux (*bone composition homeostasis*)
- Augmentation de la DMO :
  - au niveau lombaire : + 1,8 %
  - surtout au niveau du col fémoral : + 4 %



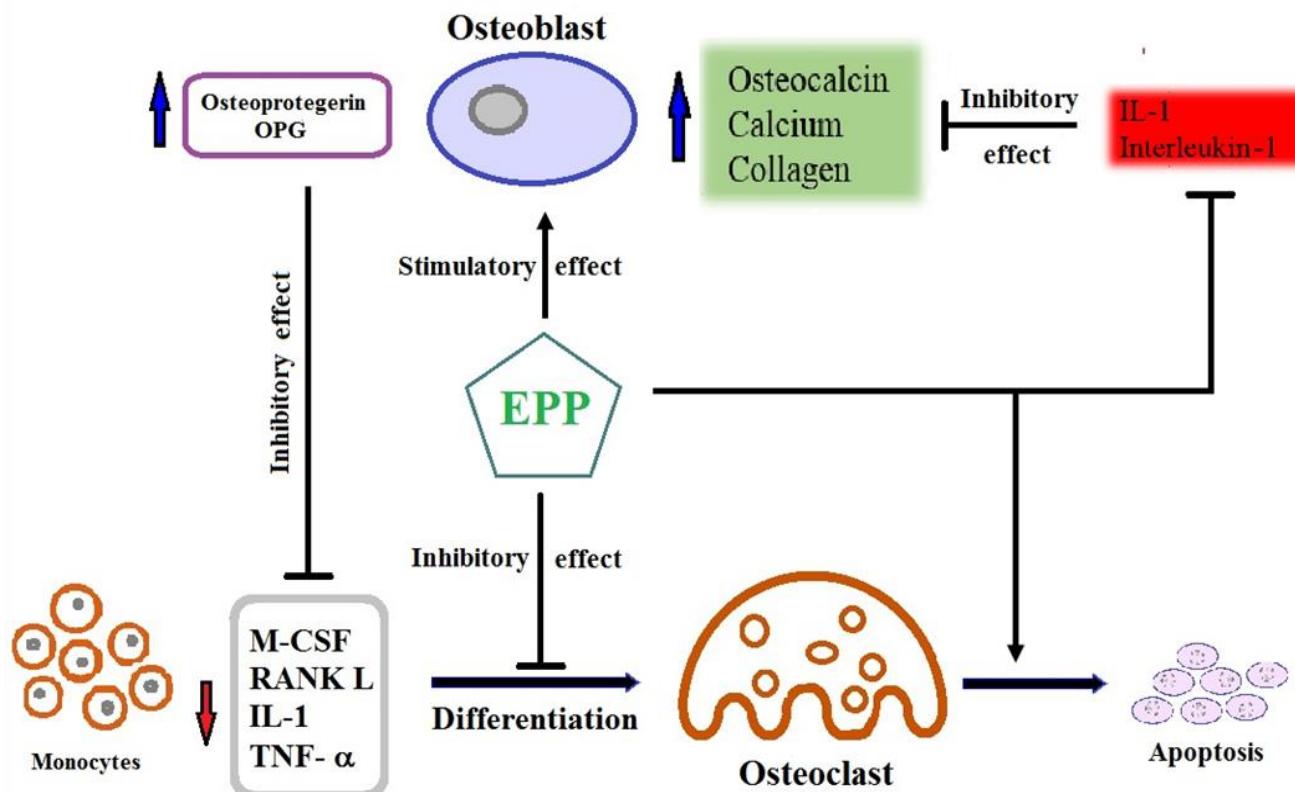
# Dictyolone® 500 : extrait de *Padina pavonica* (EPP™)

## Mécanismes d'action

1. Augmente la fixation du Calcium même en présence d'agents inflammatoires tels que IL1 ou d'inhibiteur calcique .
2. Améliore la composition de la matrice extracellulaire même en situation inflammatoire .
3. Stimulation du phénotype ostéoblastique
4. Induction de la synthèse de l'ostéoprotégérine par les ostéoblastes
5. Induction de l'adhésion des ostéoblastes et de leur différenciation
6. EPP rétablit l'activité de la phosphatase alkaline, enzyme responsable de la minéralisation
7. Inhibition de l'ostéoclastogenèse
8. Inhibition de l'activité des ostéoclastes matures
9. Promotion de l'apoptose des ostéoclastes
9. Activité inhibitrice de la phospholipase A2  
*Leila Ktari Thèse nouveau doctorat, 2000  
Université de Paris 06*

# Dictyolone® 500 : extrait de *Padina pavonica* (EPP™)

## EFFECT of EPP on BONE REMODELING



EPP (*Padina pavonica* extract) induces bone formation by :

- ❖ Increasing osteoblast activity
- ❖ Stimulating the production of OPG. The potent inhibitor of osteoclastogenesis
- ❖ Inhibiting the responsiveness of monocytes to RANK L, thus reducing their differentiation into osteoclasts
- ❖ Promoting osteoclastic apoptosis thereby reducing osteoclast population
- ❖ Suppressing the inhibitory effect of Interleukin -1 (inflammatory conditions)

M. Serrar et G. Gutierrez (Mars 2017)

# Conseils d'utilisation



**DICTYOLONE® 500** est habituellement consommé

- à la dose de 1 à 2 comprimés par jour
- en 1 à 2 prises matin et soir

pour améliorer rapidement l'état du tissu mésenchymateux  
(os, cartilage, peau...)

*Sa durée d'utilisation est fonction des besoins,  
de quelques semaines à plusieurs mois*

Aliment reconnu par le CEN  
(Comité Européen de Normalisation)

*Merci de votre  
attention...*

Dr Gérard GUILLAUME



# L'extrait (EPP<sup>TM</sup>) de Padine de Moorea en 2018

Une contribution pour une meilleure connaissance scientifique de l'intérêt de l'utilisation des extraits végétaux

⊗ Institute for Cellular Pharmacology Malta

\* ICP-Texinfine Lyon France

☒ Texinfine Tahiti Moorea Polynésie Française

✖ Teva I Uta

Serrar Mostafa\*

Gutierrez Gilles⊗ \* ☒

Le Coz Guillaume ☒

Tearii Alpha ✖

Biazzo Manuele⊗ \* ☒

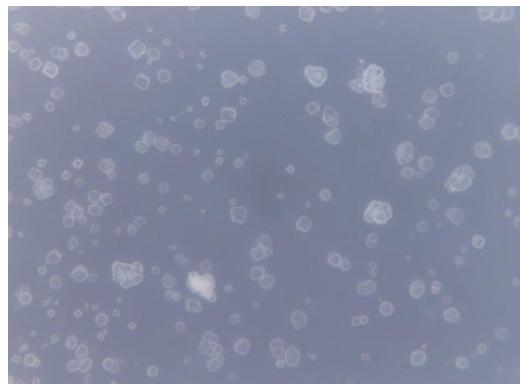
Guichert Christine\*

# *Padina pavonica* .



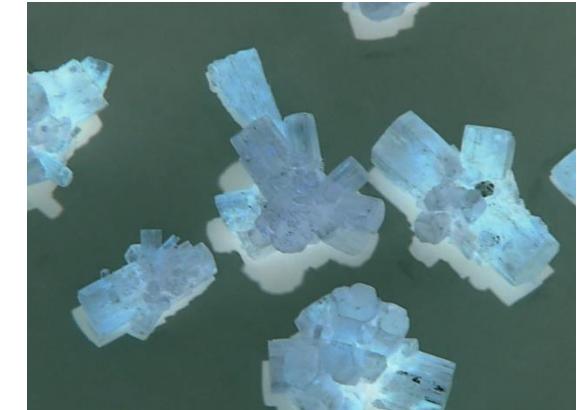
Les padines sont algues brunes dictyotales, (Phéophyceae). *Padina pavonica* est présente dans tout le bassin Méditerranéen, l'océan indien: la mer de Flores (Labuhanbajo) et dans le Pacifique (Wallis et Polynésie). Abondante à la surface et jusqu'à -30 m (quelques spécimens ont été observés par l'auteur à -60 m à Gozo.)

**Particularité:** *Padina pavonica* comme les autres padines sont des algues calcifiées avec des cristaux **d'aragonite** déposés sur ses frondes .



**L'aragonite** : cristal orthorhombique du carbonate de calcium différent de la calcite ou cristal rhomboédrique de  $\text{CaCO}_3$ . L'aragonite est le constituant minéral de la nacre comme l'hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  est le constituant minéral de l'os.

L'aragonite est le premier minéral dont la formation est en rapport avec la matière vivante observable chez les stromatolithes qui vivent depuis 3,5 milliards d'années.



# I /III Propriétés pharmacologiques de l'extrait de l'algue *Padina pavonica* sur la construction du tissu osseux :

En culture cellulaire l'extrait total de *Padina pavonica* ou EPP™ :

- Augmente la synthèse des collagènes de type I, II, III, IV, V, VII, IX.
- Restaure la production des collagènes I, II, III, en présence de médiateurs de l'inflammation comme l'Interleukine de type 1 (IL-1), Facteur de Nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ), la Prostaglandine E<sub>2</sub> (PgE2), le thromboxane (TXA<sub>2</sub>) et le leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>).
- Augmente la synthèse des glycosaminoglycanes (GAGs).
- Permet une meilleure fixation du calcium par les ostéoblastes sur la matrice extracellulaire (trame organique).
- Rétablit la fixation du calcium par les ostéoblastes dans les conditions inflammatoires (IL-1, PGE<sub>2</sub>) ou en présence d'un inhibiteur des canaux calciques (Verapamil, Diltiazem).

## II / III Propriétés pharmacologiques de l'extrait de l'algue *Padina pavonica* sur la réduction de la résorption osseuse.

En culture cellulaire l'extrait total de *Padina pavonica* ou EPP™ :

- Réduit la différenciation des cellules “précurseurs” en ostéoclastes actifs.
- Inhibe l'activité de TRAP (phosphatase acide), marqueur de différenciation.
- Diminue la synthèse de RANKL (activateur de la différenciation produits principalement par les ostéoblastes).
- Inhibe l'activité de la cathepsine K (métalloprotéinase spécifique du collagène osseux avec une affinité supérieure à celle de la MMP1).
- Augmente l'activité de la caspase 3 chez les ostéoclastes (inducteur de l'apoptose des ostéoclastes suite à l'activation des endonucléases) .

### III/ III Propriétés pharmacologiques de l'extrait de l'algue *Padina pavonica* :

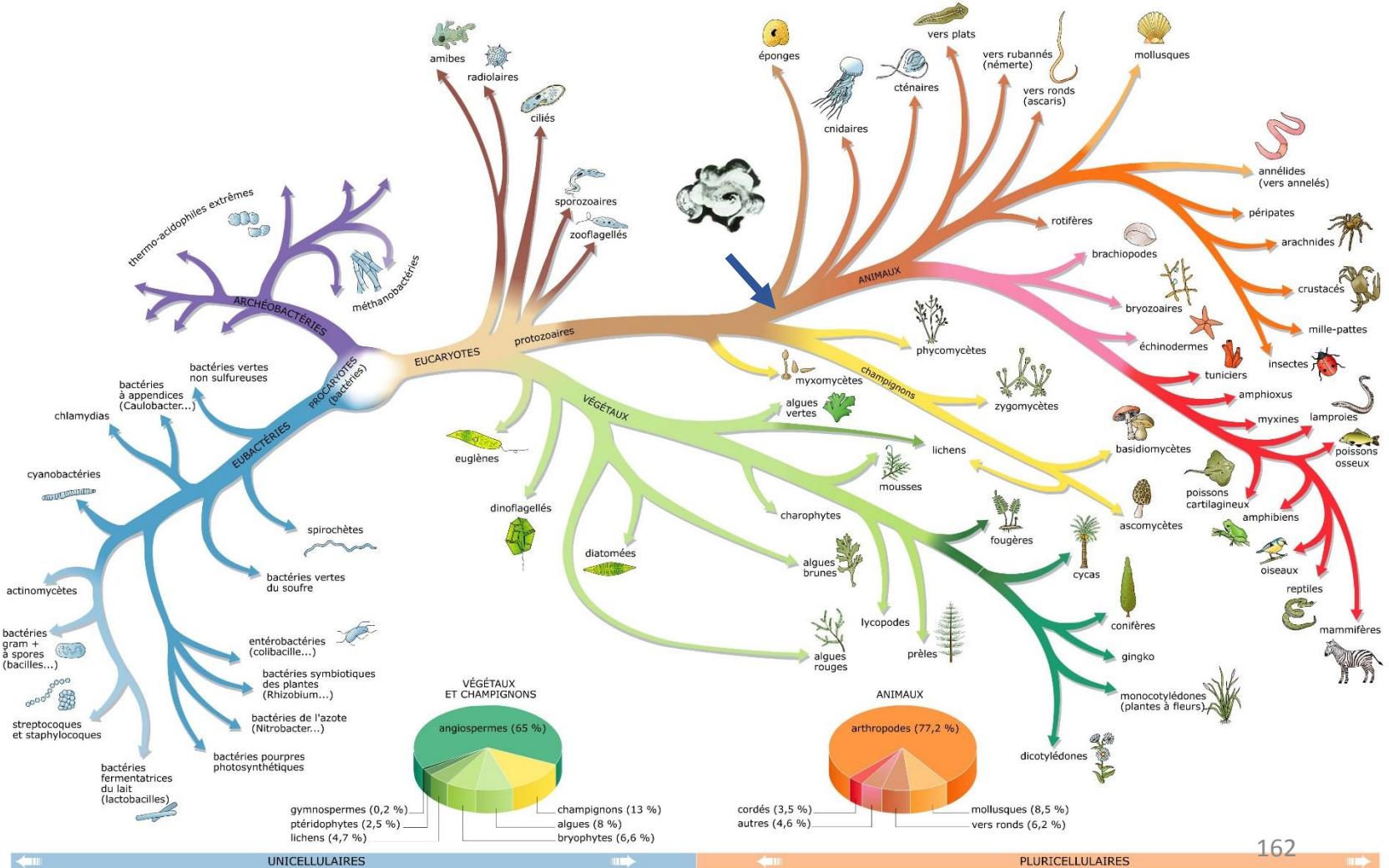
En culture cellulaire l'extrait total de *Padina pavonica* ou EPP<sup>TM</sup> :

- Agit **indépendamment des récepteurs aux estrogènes** sur la synthèse des collagènes de type I, II, III, V. L'EPP préserve la production des collagènes par des cellules osseuses après blocage des récepteurs estrogéniques (ER1 $\alpha\beta$ ) en présence d'anticorps spécifiques.
- L'EPP<sup>TM</sup> n'a pas d'interaction avec les enzymes responsables du métabolisme **des xénobiotiques** (la plupart des médicaments), isotypes du cytochrome P450 de la phase I (CYP 1A3, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6) et II (UDP-GT: conjugaison). Ces enzymes couvrent le processus de détoxification de la quasi-totalité des xénobiotiques (substance étrangère à l'économie de l'organisme).
- L'EPP<sup>TM</sup> inhibe la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B qui est responsable de la transcription des **gènes de l'inflammation** (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ...).

# La compatibilité phylogénique

## La phylogénèse.

- Les espèces vivantes partagent toutes les mêmes composants élémentaires et les mêmes activités fondamentales, ce qui contribue à établir le concept d'un **lien de parenté universel**
- Les organismes deviennent souvent de plus en plus complexes avec l'évolution.



# L'activité métabolique et la morphologie sont inscrites dans le génome.

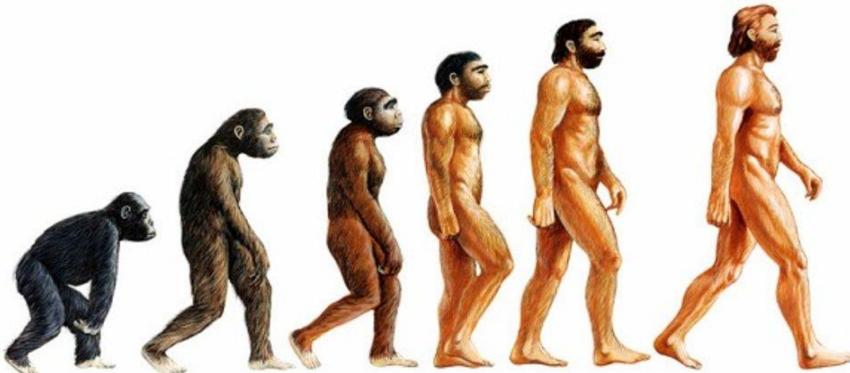
Nous avons observé puis émis les hypothèses suivantes :

- Deux **métabolismes semblables** sont codés de manière identique même chez des espèces différentes. L'écriture du génome des enzymes du cycles de Krebs est le même chez la bactérie, la plante et l'animal.
- Les mécanismes de régulation de la transcription (informations du génome transmises aux acteurs du métabolisme) sont donc **identiques**. Le régulateur d'un métabolisme (**Promoteur**) chez une plante activera un métabolisme similaire chez une autre espèce.
- Lorsqu'une altération d'un fonctionnement métabolique au cours du vieillissement apparaît, c'est toujours le dernier métabolisme codé par un gène de l'évolution qui est affecté. (Les gènes précédents n'étant plus utilisés, il ne sont pas altérés).
- Il est donc toujours possible de réactiver un gène ancestral en utilisant le régulateur fonctionnel qu'utilise un végétal pour qui, ce métabolisme est toujours en place: c'est la **Compatibilité phylogénique**.

# Notre Evolution...

Au cours de la phylogénèse ...

... notre adaptation n'a pu se faire que par la  
**sophistication des mécanismes biologiques**



Nos biorégulateurs initiaux ...

... ont donc été progressivement remplacés par d'autres, **plus sophistiqués** mais aussi plus vulnérables

... ont laissé une **empreinte définitivement inscrite** (mais non exprimée aujourd'hui) dans la mémoire de notre **patrimoine génétique**

# Mais ...

Pendant la vie fœtale ...

... nous revivons tous les processus majeurs ancestraux de notre phylogénèse

... nous les archivons sous une forme quiescente,  
sans les utiliser

En cas de défaillance...

... de nos voies métaboliques actuelles, notre organisme réveille ces voies ancestrales pour assurer ses fonctions vitales



# Exemple de la synthèse du collagène...

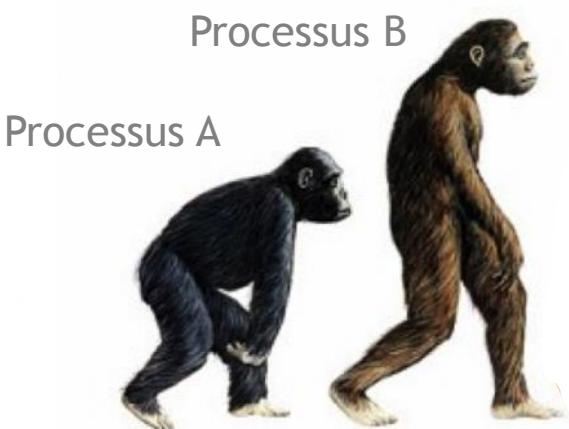
Au cours de notre Evolution, elle a fait appel à des processus de plus en plus sophistiqués, plus performants mais aussi plus vulnérables

Processus A



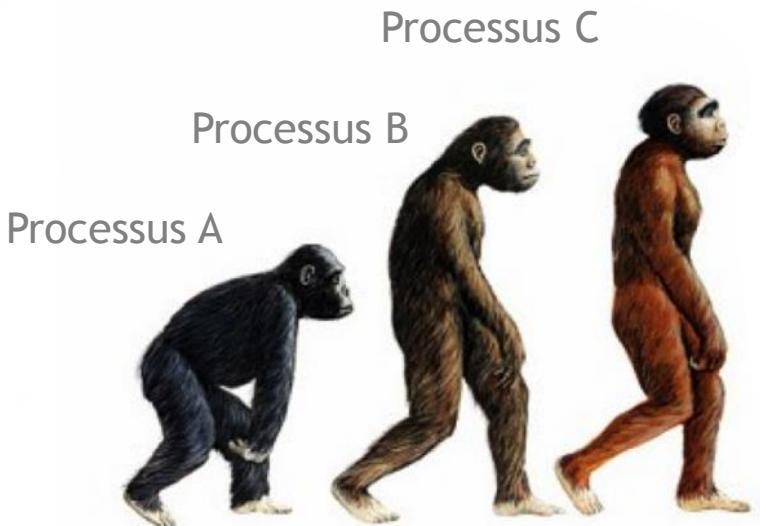
# Exemple de la synthèse du collagène...

Au cours de notre Evolution, elle a fait appel à des processus de plus en plus sophistiqués, plus performants mais aussi plus vulnérables



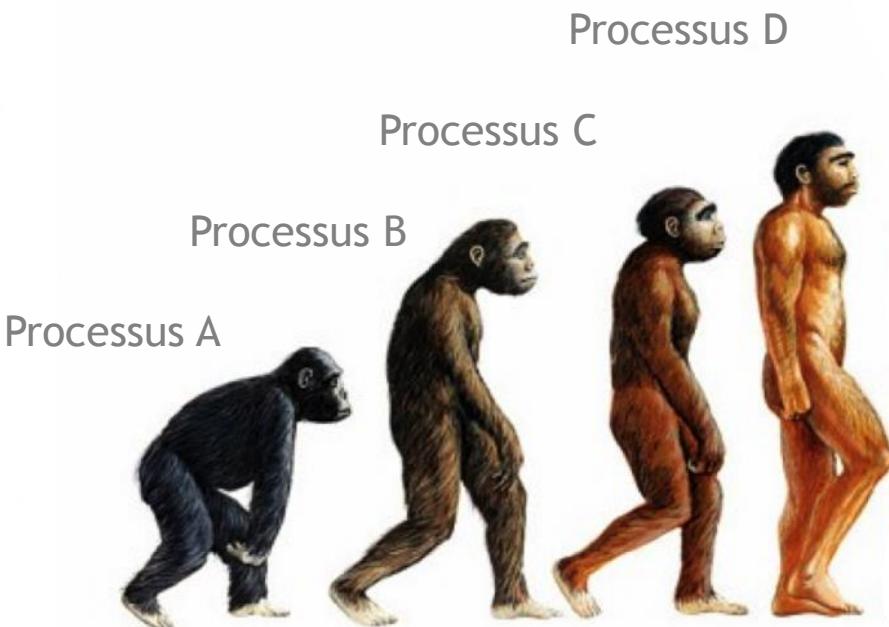
# Exemple de la synthèse du collagène...

Au cours de notre Evolution, elle a fait appel à des processus de plus en plus sophistiqués, plus performants mais aussi plus vulnérables



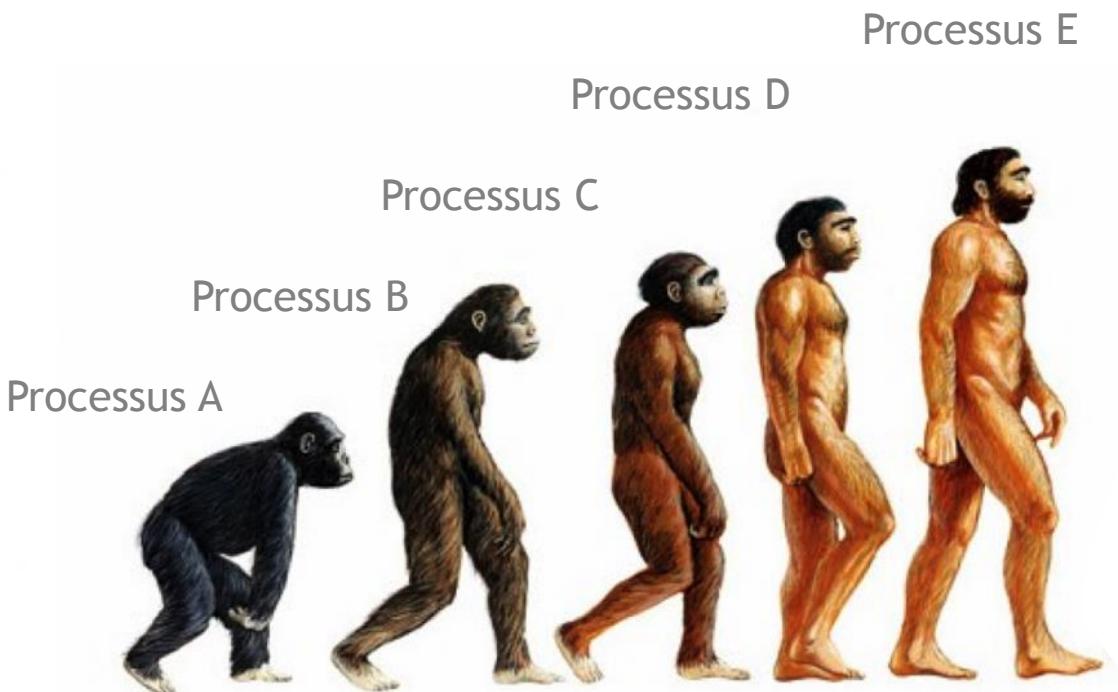
# Exemple de la synthèse du collagène...

Au cours de notre Evolution, elle a fait appel à des processus de plus en plus sophistiqués, plus performants mais aussi plus vulnérables

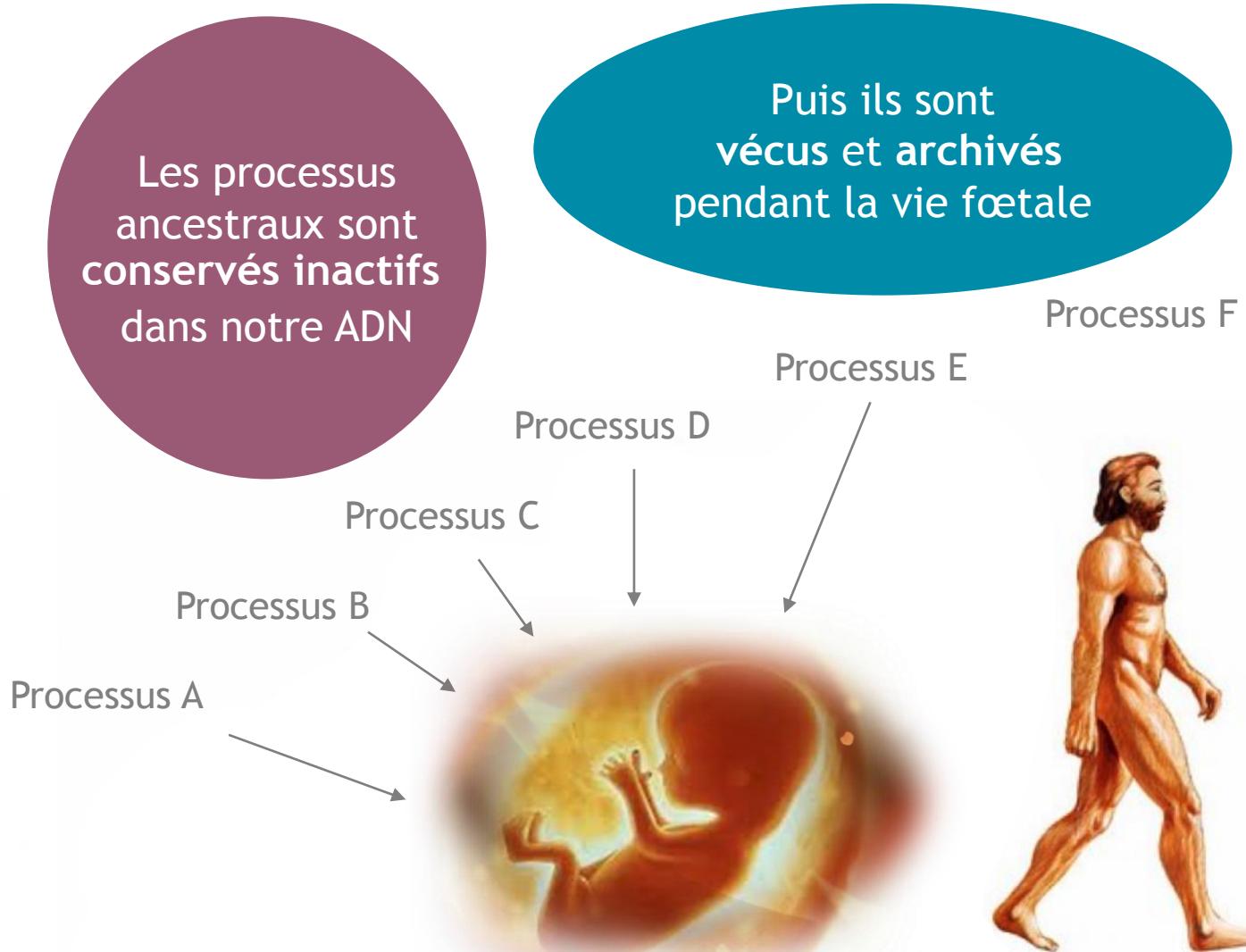


# Exemple de la synthèse du collagène...

Au cours de notre Evolution, elle a fait appel à des processus de plus en plus sophistiqués, plus performants mais aussi plus vulnérables



# Exemple de la synthèse du collagène...



# Exemple de la synthèse du collagène...

Nous avons notre propre système de régulation **actuel** qui est actif

Mais aussi ceux de nos ancêtres...

Processus F

... même s'ils sont dormants !

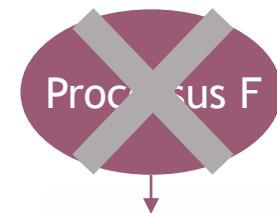
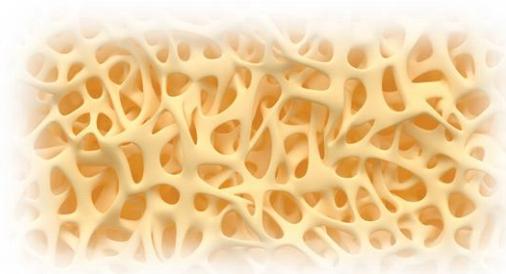


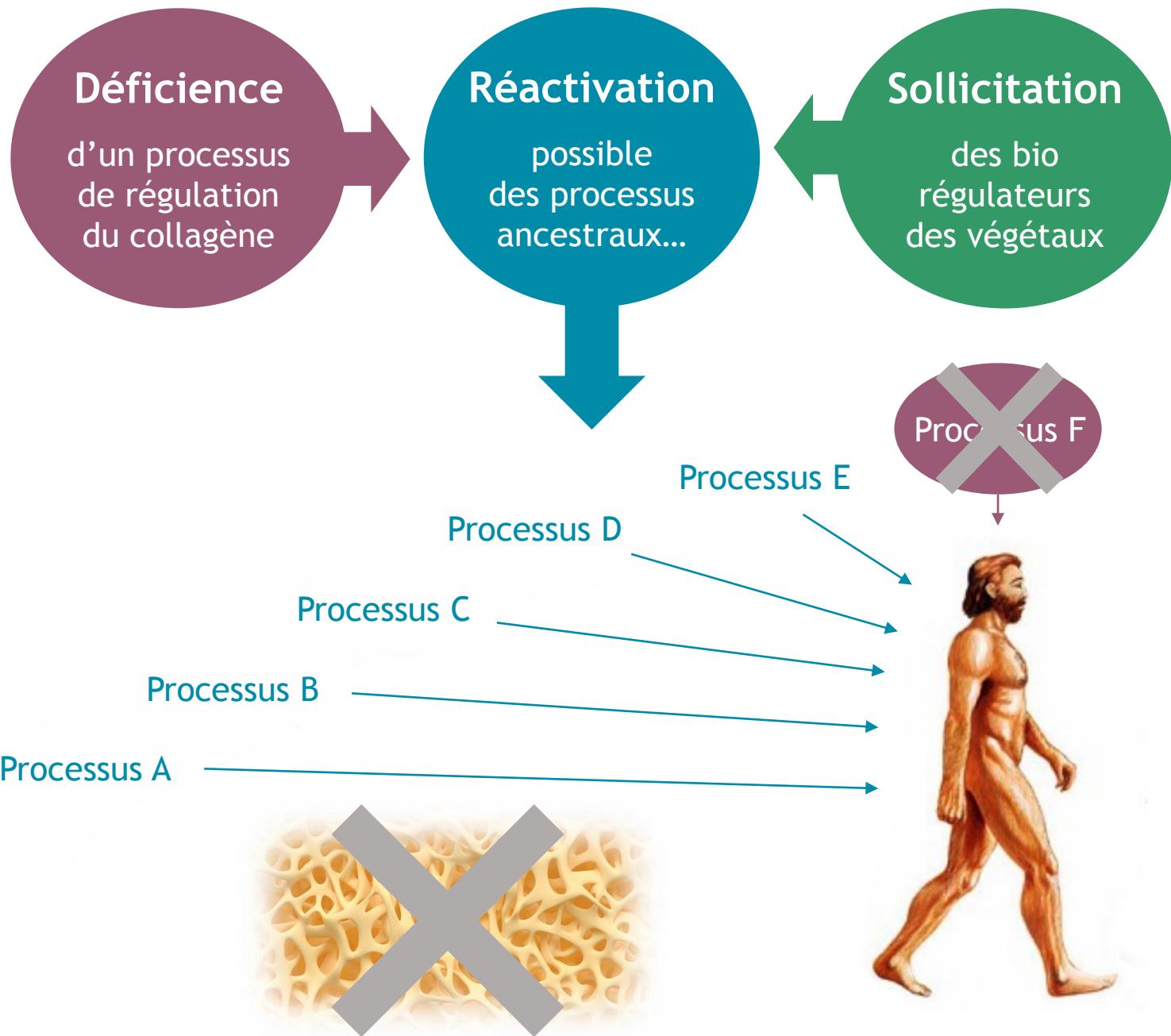
Déficience  
d'un processus  
de régulation  
du collagène

Réactivation  
possible  
des processus  
ancestraux...

Sollicitation  
des bio  
régulateurs  
des végétaux

## L'ostéoporose





# Pourquoi les biorégulateurs végétaux ?

## Dans l'arbre phylogénique ...

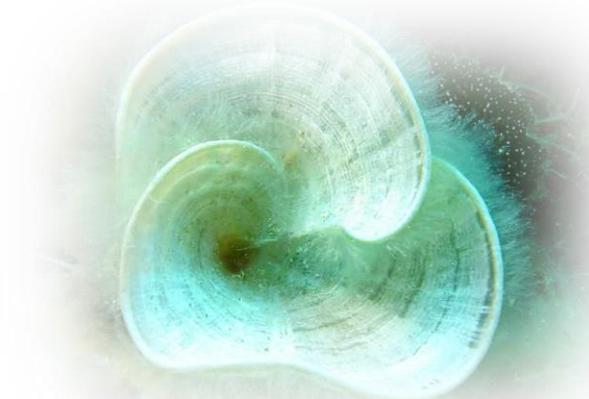
... les biorégulateurs des végétaux, sont dits « universels » car ils sont souvent **compatibles avec ceux d'autres espèces**

... ils sont donc naturellement **transférables** à notre organisme par **biomimétisme**

## Leurs mécanismes d'autorégulation ...

... ancestraux sont **simples, robustes et peu sensibles à la dérégulation**

... sont **conservés depuis toujours** par certains végétaux



# Les régulateurs biomimétiques®

Aident l'organisme ...

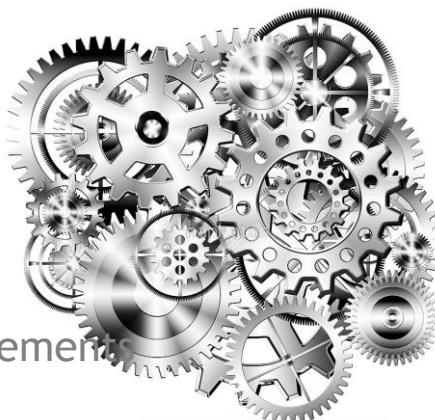
- à mobiliser ses régulateurs ancestraux
- à restaurer les voies d'autorégulation pour éviter la bioérosion

Chaque régulateur cible une **voie de régulation défaillante**

pour que l'organisme puise les modalités de son **autorégulation de « secours »** dans sa mémoire fonctionnelle

Ont une double indication ...

- la biorégulation prophylactique
- la biorégulation corrective de dysfonctionnement





**De Windows 1.0 à Windows 10**



- Windows 1
- Windows 2
- Windows 3
- Windows 95
- Windows 98
- Windows 2000
- Windows XP
- Windows Vista
- Windows 7
- Windows 8
- Windows 8.1



- Windows 1
- Windows 2
- Windows 3
- Windows 95
- Windows 98
- Windows 2000
- Windows XP
- Windows Vista
- Windows 7
- Windows 8
- Windows 8.1



Manip 8 / 14 Jrs de traitement			Manip 9 / 48h de traitement			
Position	C*	Fold Regulation	Gene Symbol	Fold Regulation	C*	Position
A01		5,70	ACP5	-3,35	B	A01
A02	A	-6,32	ADCY10			A02
A03		-2,15	ALOX12			A03
A04	A	-7,09	ALOX15			A04
A05	B	-6,82	ALOX5	-2,49	B	A05
A06		-2,49	ALPL			A06
A07		-2,04	AR			A07
A10		-3,97	BMP7			A10
A11		-2,23	CA2			A11
B05	A	-3,16	CNR2			B05
B06		-6,21	COL1A1			B06
B07		-12,13	COL1A2	-2,11		B07
B10		-5,66	CTSK			B10
B11			CYP17A1	-3,51	B	B11
B12			CYP19A1	3,20	A	B12
C02		-6,82	DKK1			C02
C04		-7,62	ESR1	2,44	A	C04
C05		-4,58	ESR2			C05
C07		-2,65	FGFR1			C07
C10	A	-16,85	HSD11B1			C10
C11		6,11	IGF1			C11
C12		-3,93	IGFBP2			C12
D01		2,31	IL15			D01
D02		72,50	IL6			D02
D03		2,35	IL6R			D03
D06		-3,47	LEP			D06
D07		-3,13	LEPRE1			D07
D09		-2,32	LRP5			D09
D11		-2,71	LTA	-3,64	B	D11
D12		-15,51	LTBP2			D12
E01		-2,42	MAB21L2			E01
E03	B	-2,17	MSTN	-6,00	A	E03
E06		15,73	NOG	2,45		E06
E07	B	2,02	NOS3	-2,70	B	E07
E08	A	-117,78	NPY	-2,12	B	E08
E12	A	7,94	PRL	-8,91	A	E12
F02		-24,00	PTH1R			F02
F04		-2,75	RUNX2			F04
F05	B	-4,50	SFRP1			F05
F06		-15,56	SFRP4			F06
F08	A	-6,50	SOST	-4,44		F08
F09		-4,39	SPARC			F09
F10			SPP1	2,19		F10
F12		-3,56	TGFB1			F12
G03		2,91	TNFRSF11A	-3,01		G03
G04		-2,44	TNFRSF11B			G04
G05		2,20	TNFRSF1B			G05
G06		-9,61	TNFSF11			G06
G07		-17,88	TSHR			G07
G09		-2,23	VDR			G09
G11		-3,19	WNT10B	-2,39		G11

TRAP

Alcaline phosphatase  
non spécifique

$\alpha$  1- collagène  
 $\alpha$  2- collagène

Aromatase

Estrogen récepteur

TNF bêta

RANK  
ostéopontine

RANKL

# I Notre hypothèse : existence de gènes plésiobolistes:

En fait nous savions déjà que des végétaux réalisaient la synthèse de métabolites transcompatibles entre espèce par exemple :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Fabaceae> :

« Cette caractéristique biologique (NDRL des fabacées) correspond à une particularité métabolique, la présence d'une hémoprotéine fixatrice de l'oxygène, la **léghémoglobine** (ou **LegHb**), très proche de l'hémoglobine des mammifères.

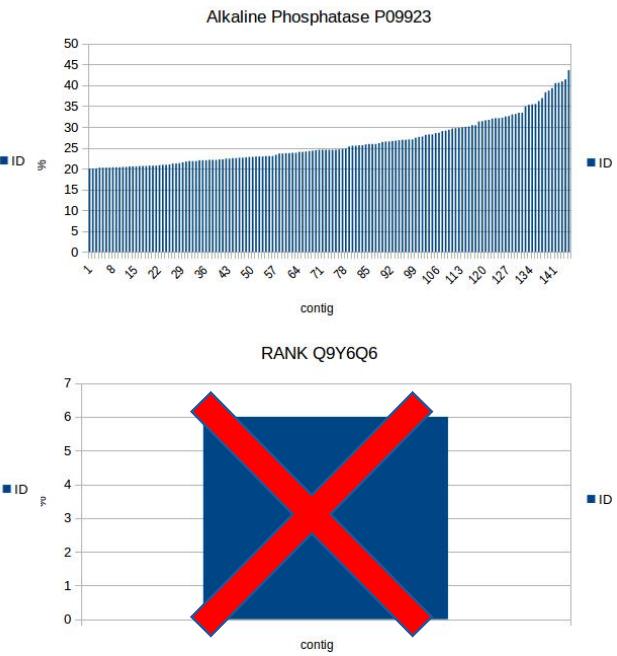
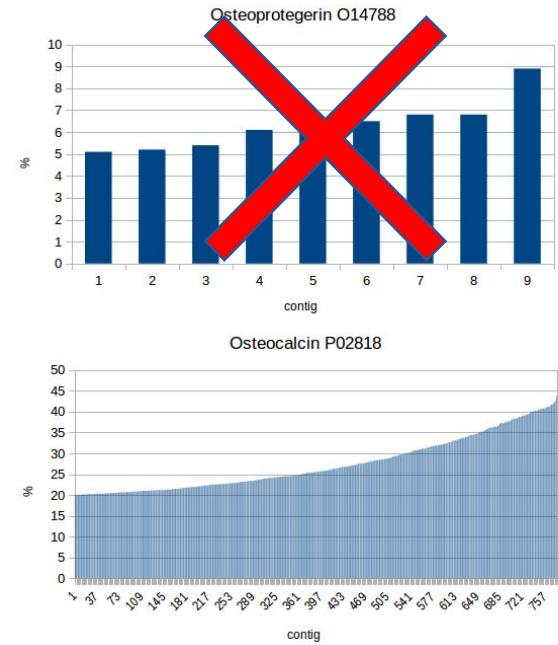
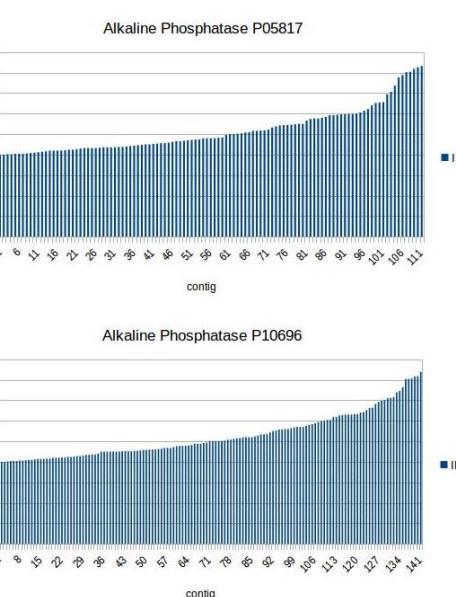
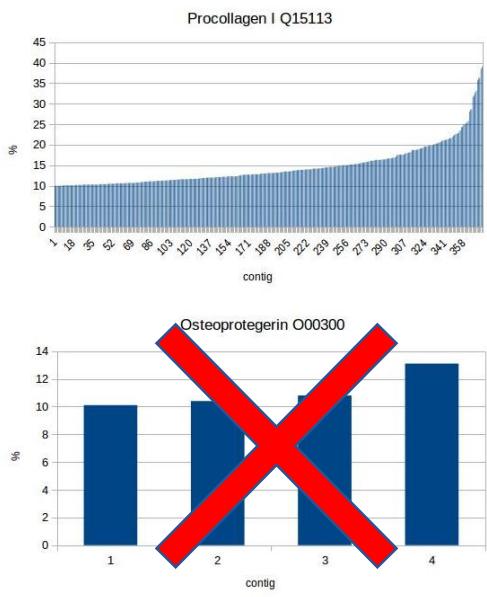
Nous avons donc recherché les ARNm (transcriptome) apparaissant lors d'un traitement par l'EPP™ d'une co-culture : ostéoblastes et monocytes humains (précurseurs des ostéoclastes).

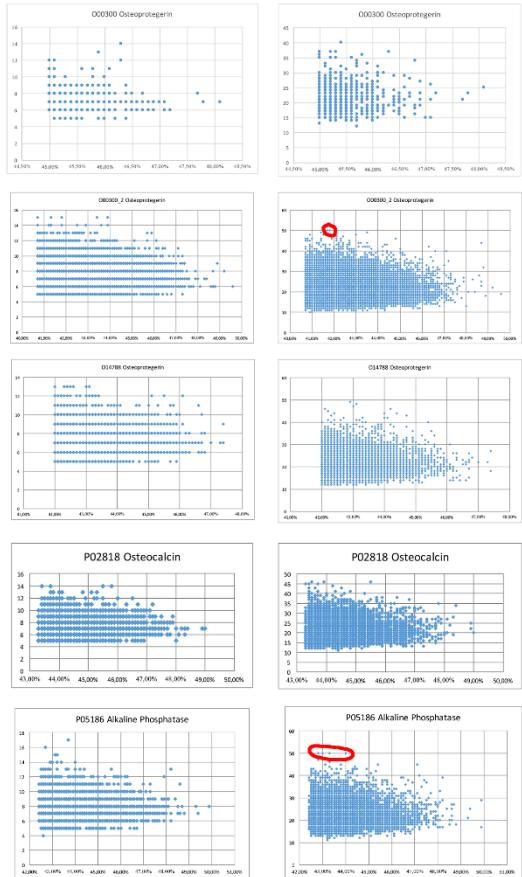
Exemple partiel des résultats obtenus car les gènes ne sont pas tous transcrits en même temps lorsque les cellules sont en présence d'EPP™.

## II Confirmation: recherche des gènes plésiobolistes exprimant le code non nécessairement exprimé d'une protéine commune à la plante et à l'homme.

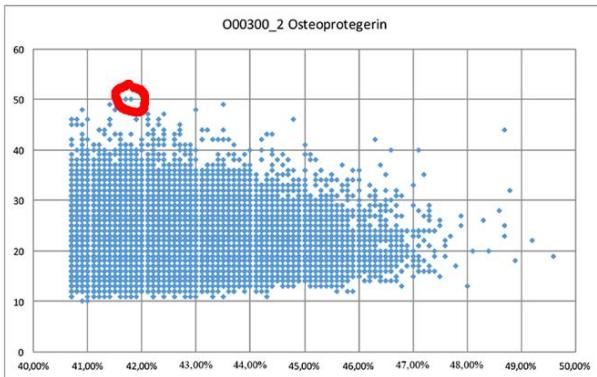
Pour cela nous avons séquencé la totalité du génome de la Padine. Nous avons fait plus particulièrement ciblé le génome de *Padina pavonica* et les gènes impliqués dans le remodelage osseux chez les humains.

# En résumé : alignement du génome de *Padina pavonica* avec celui du genre homo





## Ostéoprotégérine



## Phosphatase Alcaline



## Phosphatase Alcaline

## Phosphatase Alcaline

## Phosphatase Alcaline

## Rank1

## Pro collagène de type 1

Icp

Institute of Cellular Pharmacology Ltd.

```
#####
# Program: needle
# Rundat: Rundate: Thu 18 Oct 2018 04:37:52
# Commandline: needle
# -ga: -gapopen 10.0
# -ga: -gapextend 0.5
# [-a: [-asequence] /home/genomeup/lorenzo2/cds_geni/P60707_ACTB.fa
# [-b: [-bsequence] /home/genomeup/contig_div/contig_849777.fa
# -ou: -outfile P60707_ACTB.fa_contig_849777.fa
# Align_format: srspair
# Report_file: P60707_ACTB.fa_contig_849777.fa
#####
## Aligned_sequences: 2
# 1: P60709
# 2: NODE_897871_length_218_cov_2.032110
# Matrix: EDNAFULL
# Gap_penalty: 10.0
# Extend_penalty: 0.5
# Length: 1128
# Identity: 271/1128 (24.0%)
# Similarity: 271/1128 (24.0%)
# Gaps: 812/1128 (72.0%)
# Score: # Score: 1175.0
...
```

Rappel :

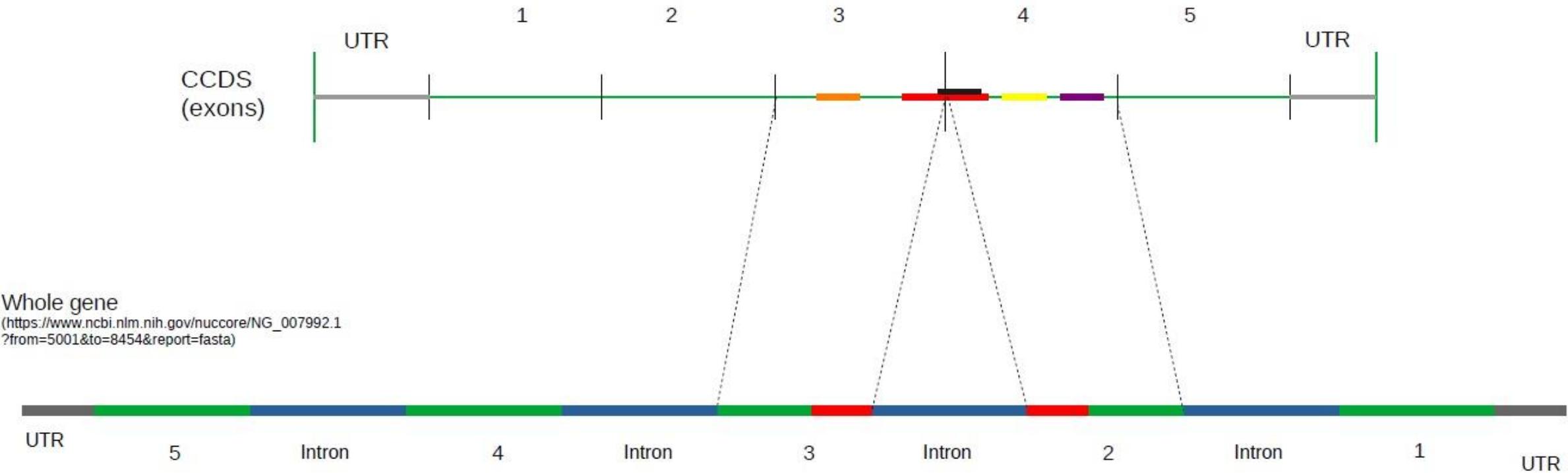
P 00709 ARN de la  $\beta$  actine humaine

Node : *Padina pavonica* Moorea

Le génome de la plante révèle l'existence de gènes extrêmement longs ayant peu d'intérêt dans le métabolisme de *Padina pavonica*. Ces gènes comprennent plus d'une centaines de bases communes.

P60709	1 ATGGATGATGATATGCCCGCTCGTCGACAAACGGCTCCGGCATGTG	50
NODE_897871_1	0 -----	0
P60709	51 CAAGGCCGGCTTCGCCGGCGACGATGCCCGGGCCGCTTCCCCTCCA	100
NODE_897871_1	0 -----	0
P60709	101 TCGTGGGCGCCCAAGGACCCAGGGCGTATGGTGGCATGGTCAGAAG	150
NODE_897871_1	0 -----	0
P60709	151 GATTCTATGTGGCGACGAGGCCAGAGCAAGAGAGGCATCCTCACCT	200
NODE_897871_1	0 -----	0
P60709	201 GAAGTACCCATCGAGCACGGCATCGTACCAACTGGGACGACATGGAGA	250
NODE_897871_1	1 GAAGTACCCATCGAGCACGGATTGCGACCAACTGGGATGACATGGAGA	50
P60709	251 AAATCTGGCACCACACCTCTACAATGAGCTGCGTGTGGCTCCGAGGAG	300
NODE_897871_1	51 AGATCTGGCACCACACCTCTACAACGAGCTCGTGTGGCTCCGAGGAG	100
P60709	301 CACCCCGTGTGCTGACCGAGGCCCTGAACCCCAAGGCCAACCGCGA	350
NODE_897871_1	101 CACCCCGTACTGCTCACGGAGGCGCCCTGAACCCCAAGGCGAACAGGA	150
P60709	351 GAAGATGACCCAGATCATGTTGAGACCTTCAACACCCCCAGCCATGTACG	400
NODE_897871_1	151 GCGTATGACCCAGATCATGTTGAGACCTTCAACGTCGGCCATGTACG	200
P60709	401 TTGCTATCCAGGCTGTGCTATCCCTGTACGCCCTGGCGTACCACTGGC	450
NODE_897871_1	201 TGAACATCCAGGCCGTGCTCTCCCTTACGCCCTGGCCGACCCGGT	250
P60709	451 ATCGTGATGGACTCCGGTACGGGTACCCACACTGTGCCATCTACGA	500
NODE_897871_1	251 TGCCTGCTCGACTCTGGTATGGTGTGTCACCCGTCGGCCATCTACGA	300
P60709	501 GGGGTATGCCCTCCCCATGCCATCCTGCGTCTGGACCTGGCTGGCGGG	550
NODE_897871_1	301 AGGGTACCCCTCCCC-----	316
P60709	551 ACCTGACTGACTACCTCATGAAGATCCTCACCGAGCGCGTACAGCTTC	600
NODE_897871_1	316 -----	316
P60709	601 ACCACCACGGCCGAGCGGGAAATCGTGCCTGACATTAAGGAGAAGCTGTG	650
NODE_897871_1	316 -----	316
P60709	651 CTACGTCGCCCTGGACTTCGAGCAAGAGATGCCACGGCTGCTTCAGCT	700

# ATCB - Actin, cytoplasmic 1 - P60709



## Aide :

UTR : un translate region. Limite du gène

CCDS : Consensus coding sequences

Introns et exons : Un gène pourvu d'introns est appelé gène mosaïque.

Le processus d'excision des introns s'appelle l'épissage. Les segments d'ARN qui sont conservés après épissage des introns sont appelés exons. Les exons codent la protéine. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Intron>

Nom du gène	fonction	similitudes	taille	Nombre de Combinaisons
A-CTB β-actine	Mobilité cellulaire	Humain : 99,99% Souris : 86,01%	317 bases	7,1288134650 *10 <sup>190</sup>
α 1- col1	Protéine de soutien (MEC vertébrés)	92,87 %	68	8,7112285931*10 <sup>40</sup>
<b>ALPP</b> <b>Phosphatase</b> <b>alcaline</b> <b>placentaire</b>	Phospho monoestérase spécifique du placenta genre homo.	99,99 %	103	1,0284403483 10 <sup>62</sup>
ROCK 1	Motilité cellulaire	99,99 %	113	1,07839786668*10 <sup>68</sup>
FHOD-1	Microtubules	99,97 %	79	3,6537540933*10 <sup>47</sup>
EVA-1A	Différenciation autophagie apoptose	99,99%	250	3,2733906078*10 <sup>150</sup>

Dans la Padine de Moorea, nous avons identifié le gène codant la **β actine humaine** qui comprend **317** bases dans la plante.

Mathématiquement : 4 possibilités pour positionner la première base, 16 possibilités pour écrire les deux premières bases; 64 (ou 4<sup>2</sup>) possibilités pour en positionner 3 bases successivement. Ainsi, pour écrire 317 bases dans le bon ordre, il existe 4<sup>317</sup> ou 7,12881346503468\*10<sup>190</sup> combinaisons possibles !

## Que représente un tel nombre ?

Si chaque cellule du corps de dix milliards d'humains mutait une fois par seconde, il faudrait  $10^{190}$  années.

Détaillons : il s'écoule  $5,25 \times 10^{15}$  secondes au cours de 150 millions d'années, dix milliard d'humains disposent de  $10^{24}$  cellules (Chaque corps humain dispose d'environ  $10^{14}$  cellules).

Une telle population, à raison d'une mutation par seconde ne pourrait faire que  $10^{39}$  mutations. Alors que **l'âge de l'univers** est d'environ  $10^{19}$  secondes. Il manquerait au alentours de  $10^{151}$  secondes ou  $10^{136}$  années pour réaliser la combinaison correcte de 317 bases correctement disposées.

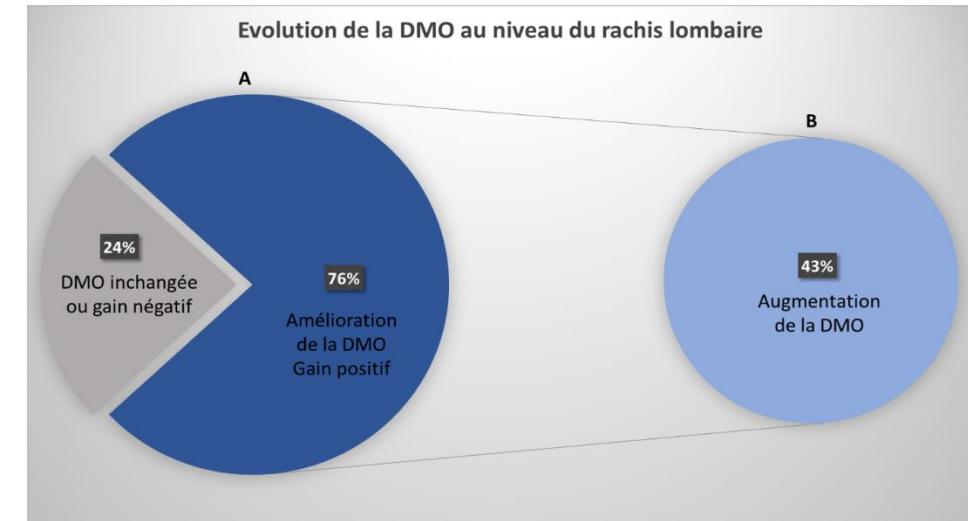


L'écriture des domaines de ce gène spécifiquement humain n'est donc pas dû au hasard mais à la nécessité pour les mammifères et les humains qui apparaîtront plus tard 60 millions d'année pour les premiers et 145 millions d'années pour les humains.

# En conclusion de nos premiers résultats sur la compatibilité phylogénique :

Il existe une parenté génomique entre certains domaines du génome de la padine et celui impliqué dans l'ostéogénèse des mammifères, et spécifiquement celui des humains.

Il est donc très probable que les résultats cliniques qui montrent 76% d'amélioration du statut osseux des personnes (n=310) sous traitement avec DICTYOLONE® 500 (EPP™), soient bien en relation avec cette parenté phylogénique.



Restent deux questions:

- 1) Comment poursuivre ces travaux et découvrir de nouvelles stratégies de soins et des substances thérapeutiques issues de plantes croissant en Polynésie française ?
- 2) Comment se fait-il que des plantes ont pu écrire des gènes codant un métabolisme concernant des êtres-vivants dont l'existence apparaîtra plus d'une centaine de millions d'année plus tard dans l'évolution ?

# Intérêts et perspectives de ce travail

## 1. Autorise des **découvertes thérapeutiques**

Les gènes plésiobolistes permettent de découvrir de nouveaux principes actifs agissant directement sur un gène ciblé et impliqué dans le métabolisme nécessaire à la guérison ou à l'amélioration du mieux-être.

## 2. Améliore nos **connaissances** sur le vivant et son évolution.

L'existence de gènes conservant une mémoire phylogénique du métabolisme permet une meilleure compréhension des interactions entre les plantes (règne végétal) et les humains (règne animal).

## 3. Permet une meilleure **protection intellectuelle** car les produits seront mieux caractérisés dans les brevets et les publications par leur spécificité métabolique (revendication d'application) et moléculaire (revendication de formulation)

Merci de votre attention



Merci à la Polynésie française.



Signed

*La Padine*