

Le bore n'a rien d'ennuyeux

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Résumé

Le bore, oligo-élément, est un micronutriment qui intervient dans la synthèse de diverses biomolécules, telles que la S- adénosylméthionine (SAM-e), et qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme, ce qui en fait, avec le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺), indispensables à la santé des plantes, des animaux et des humains, et comme l'a démontré une étude récente (10), le bore pourrait avoir des effets préventifs et thérapeutiques, voire jouer un rôle dans l'évolution de la vie sur Terre. Comme le montre le présent article, le bore s'est révélé être un oligo-élément important car il et ; et (11) pourrait contribuer à atténuer les effets indésirables

(1) est essentiel à la croissance et au maintien de la masse osseuse ; effets des agents chimiothérapeutiques traditionnels. Dans aucun (2) améliore considérablement la cicatrisation des plaies ; (3) a un effet bénéfique sur l'utilisation par l'organisme de l'œstrogène, de la testostérone et du bore, mais les effets bénéfiques du bore n'apparaissent qu'à des apports supérieurs à 3 mg/j. Aucune vitamine D ; (4) stimule l' l'absorption du magnésium ; besoins moyens estimés (BME) ou apport alimentaire (5) réduit les taux de biomarqueurs inflammatoires, tels que la protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) ; (6) augmente les taux d'enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, l' t la glutathion peroxydase ; (7) protège contre le stress oxydatif induit par les pesticides et la toxicité des métaux lourds ; (8) améliore l'activité électrique du cerveau, les performances cognitives et la mémoire à court terme chez les personnes âgées ; (9) influence la formation et l'activité de l' , de l'arthrose (OA) ou du cancer du sein, de la prostate ou du poulmon.

Lara Pizzorno, titulaire d'une maîtrise en théologie (MDiv) et d'une maîtrise en lettres (MA), ainsi que d'un diplôme de massothérapeute agréée (LMT), est rédactrice médicale principale chez Integrative Medicine Advisors, LLC, à Seattle, dans l'État de Washington.

Auteur correspondant : Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Adresse e-mail : laraup@salugeneicists.com

T Le bore, oligo-élément, est un micronutriment qui joue des rôles divers et d'une importance vitale dans le métabolisme, ce qui le rend indispensable à la santé des plantes, des animaux et

et, peut-être, comme le suggèrent des recherches récentes, pour l'évolution de la vie sur Terre. La présente revue se concentre principalement sur les effets les plus marquants du bore sur la santé humaine, notamment son impact sur le développement et la régénération osseuse, la cicatrisation des plaies, la production et le métabolisme des stéroïdes sexuels et de la vitamine D, ainsi que l'absorption et l'utilisation du calcium et du magnésium. De plus, le bore possède des effets anti-inflammatoires qui peuvent

contribue à soulager l'arthrite et à améliorer les fonctions cérébrales, et a démontré des effets anticancéreux si significatifs que les composés boratés sont désormais utilisés dans le traitement

de plusieurs types de cancer. Résumé des données

Des arguments en faveur de la prise en compte du bore en tant que micronutriment essentiel sont présentés, ainsi que ses principales sources alimentaires et les recommandations en matière d'apport.

Effets notables

Croissance et maintien osseux

Les scientifiques savent depuis de nombreuses années que le bore est essentiel à la santé des os. En 1985, le ministère américain de l'Agriculture (USDA) a mené une expérience dans laquelle des femmes ménopausées (n = 12), ayant suivi un régime pauvre en bore (0,25 mg/j pendant 119 jours), ont reçu une supplémentation de 3 mg/j de bore au cours de deux essais de 28 jours. Dans l'une des phases, l'apport en magnésium était faible ; dans l'autre, il était adéquat. Grâce à la supplémentation en bore, l'excrétion urinaire quotidienne de calcium chez ces femmes a été réduite

de 44 %. La réduction de la perte de calcium résultant de la supplémentation en bore était de 52 mg/j lorsque les femmes présentaient une carence en magnésium et de 22 mg/j lorsque les taux de magnésium étaient adéquats.¹

Le bore joue un rôle important dans l'ostéogenèse, et il a été démontré qu'une carence en bore avait des effets néfastes sur le développement et la régénération osseux.² Le bore influence la production et l'activité des hormones stéroïdes, mécanismes par lesquels cet oligo-élément contribue à la prévention de la perte de calcium par le squelette. Il a été démontré à plusieurs reprises que la supplémentation en bore réduit considérablement l'excrétion urinaire de calcium et de magnésium et augmente les taux sériques d'estradiol ainsi que l'absorption du calcium chez les femmes en périménopause et postménopausées.^{1,3} Le bore a également des effets bénéfiques sur

l'utilisation de la vitamine D. La supplémentation en bore stimule la croissance osseuse chez les animaux présentant une carence en vitamine D et atténue les dysfonctionnements du métabolisme minéral caractéristiques d'une carence en vitamine D.⁴ Des études animales publiées en 2008⁵ et 2009⁶ ont montré que la cicatrisation de l'os alvéolaire — une crête d'os compact qui contient les alvéoles dentaires au niveau du maxillaire et de la mandibule (c'est-à-dire les os qui soutiennent les dents) — a été inhibée chez les rats présentant une carence en bore. Par rapport aux rats ayant un apport adéquat en bore (3 mg/kg/j de bore dans l'alimentation) lors des évaluations à 7 et 14 jours, les animaux présentant une carence en bore (0,07 mg/kg/j de bore dans l'alimentation) ont présenté des réductions significatives de la surface ostéoblastique (57 % et 87 % à 7 et 14 jours, respectivement), accompagnées d'augmentations de la surface quiescente (respectivement 120 % et 126 % aux 7 et 14 jours), ce qui indique qu'une carence en bore peut entraîner une altération de la consolidation osseuse due à une réduction marquée de l'ostéogenèse.

En 2010, Hakki et al⁽⁷⁾ ont publié une étude portant sur les mécanismes sous-jacents aux effets du bore sur l'ostéogenèse. Il a été démontré que le bore induisait la minéralisation des ostéoblastes en régulant l'expression de gènes liés à la minéralisation tissulaire ainsi que l'action d'hormones clés (17 β -estradiol [E₂], testostérone et vitamine D) impliquées dans la croissance et le renouvellement osseux. L'induction de la minéralisation tissulaire par le bore est également à l'origine des effets bénéfiques de ce dernier sur la cicatrisation des plaies.

Cicatrisation

Depuis 1990, il a été démontré que le bore améliorait considérablement la cicatrisation des plaies. L'application d'une solution d'acide borique à 3 % sur des plaies profondes a permis de réduire de deux tiers la durée du séjour en soins intensifs.⁸ En 2000, des recherches *in vitro* menées sur des fibroblastes humains ont montré qu'une solution d'acide borique favorisait la cicatrisation des plaies en agissant sur la matrice extracellulaire.⁹ D'autres études *in vitro* publiées en 2002 ont révélé que ces effets bénéfiques du bore étaient dus à des actions directes sur des enzymes spécifiques présentes dans les fibroblastes : l'élastase, les enzymes de type trypsine, la collagénase et la phosphatase alcaline.¹⁰ Dans les cellules courantes du tissu conjonctif animal, les fibroblastes synthétisent la matrice extracellulaire et le collagène et jouent un rôle essentiel dans la cicatrisation des plaies. Le bore facilite l'activité de ces enzymes clés dans les fibroblastes, améliorant ainsi le renouvellement de la matrice extracellulaire.

Expression des protéines de la matrice extracellulaire

Hakki et al⁽⁷⁾ ont approfondi la compréhension des mécanismes sous-jacents aux effets du bore, en montrant que celui-ci régule l'expression de l'ARN messager (ARNm) d'un large éventail de protéines de la matrice extracellulaire, non seulement celles impliquées dans la réparation des plaies, mais aussi les protéines associées aux tissus minéralisés, telles que le collagène de type 1 (COL1), l'ostéopontine (OPN), la sialoprotéine osseuse (BSP) et l'ostéocalcine (OCN). Les effets combinés de ces actions stimulent la viabilité, la prolifération et la morphologie des ostéoblastes ainsi que la minéralisation des cellules osseuses.

Des recherches complémentaires menées par d'autres chercheurs sur les cellules stromales de la moelle osseuse humaine ont confirmé les découvertes antérieures concernant les mécanismes par lesquels le bore stimule la différenciation ostéogénique et ont continué à enrichir cette liste. Il a également été démontré que le bore augmentait l'expression de l'ARNm de la phosphatase alcaline et des protéines morphogénétiques osseuses (BMP).¹¹ Plusieurs autres chercheurs ont désormais confirmé que le bore régule les taux de protéines de BMP clés — BMP-4, BMP-6 et BMP-7 — ainsi que l'expression de l'ARNm du facteur de transcription 2 lié à Runt (RUNX2).

Les BMP sont des facteurs de croissance multifonctionnels appartenant à la superfamille des facteurs de croissance transformants β (TGF- β), et plusieurs d'entre elles induisent la formation de nouveau cartilage et de nouveaux os. Parmi les 20 membres de la famille des BMP qui ont été identifiés et caractérisés à ce jour,^{12,13} les BMP-2, BMP-4, BMP-6 et BMP-7, dont la transcription et l'activité sont toutes régulées par le bore, se sont révélées nécessaires pour induire la différenciation ostéoblastique dans les cellules souches mésenchymateuses humaines primaires.^{14,15}

Il a également été établi que le bore régule la production de RUNX2, également connu sous le nom de sous-unité α -1 du facteur de liaison au noyau (CBF- α 1). RUNX2 est essentiel à la différenciation ostéoblastique, à la formation osseuse et au maintien de l'os. Il s'agit d'un facteur de transcription qui agit en synergie avec les BMP pour stimuler l'expression des gènes ostéoblastiques et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes, et il reste actif dans les ostéoblastes matures. Lorsque les taux de RUNX2 actif sont réduits, l'expression des gènes codant pour les principales protéines de la matrice osseuse diminue, notamment ceux de la BSP, de l'OCN, de l'OPN et du COL1.¹⁶⁻¹⁹

Régulation des hormones sexuelles

Une augmentation des taux d'hormones sexuelles a été observée tant chez les hommes que chez les femmes après une supplémentation en bore.^{1,20} En 1987, Nielsen et al⁽¹⁾ ont rapporté que la supplémentation alimentaire en bore chez des femmes ménopausées (n = 13), qui suivaient auparavant un régime pauvre en bore, avait considérablement augmenté leurs taux sériques d'estradiol (E₂) et de testostérone, en particulier chez celles dont l'apport alimentaire en magnésium était faible. Chez les femmes suivant un régime pauvre en magnésium, l'E₂ a presque doublé, passant d'une moyenne de 21,1 pg/mL à 41,4 pg/mL. La testostérone a plus que doublé, passant d'une moyenne de 0,31 ng/mL à 0,83 ng/mL. Des augmentations similaires ont été observées chez les femmes suivant un régime alimentaire adéquat en magnésium : l'E₂ est passé d'une moyenne de 15,5 pg/mL à 38,0 pg/mL, et la testostérone

est passée de 0,38 ng/mL à 0,65 ng/mL. En 1997, Naghii et al.⁽²¹⁾ ont publié les résultats d'une augmentation similaire des taux sériques d'E₂ chez des hommes en bonne santé (n = 18) après 4 semaines de supplémentation alimentaire en bore.

Après seulement une semaine de supplémentation en bore à raison de 6 mg/jour, une autre étude menée par Naghii et al.⁽²⁰⁾ auprès d'hommes en bonne santé (n = 8) a révélé (1) une augmentation significative de la testostérone libre, qui est passée d'une moyenne de 11,83 pg/mL à 15,18 pg/mL ; et (2) des baisses significatives de l'E₂, dont le taux est passé de

42,33 pg/mL à 25,81 pg/mL. Tous les biomarqueurs inflammatoires qui ont été mesurés ont également diminué :

- (1) l'interleukine (IL) 6, passant de 1,55 pg/mL à 0,87 pg/mL ;
- (2) la protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP) d'environ 50 %, soit une baisse remarquable, passant de 1 460 ng/mL à 795 ng/mL ; et
- (3) le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) d'environ 30 %, passant de 12,32 à 9,97 pg/mL. Les taux de dihydrotestostérone, de cortisol et de vitamine D ont légèrement augmenté.

La baisse significative de l'E₂ plasmatique chez les hommes après une semaine de supplémentation en bore suggère un taux de conversion plus élevé de la testostérone totale (T) en testostérone libre (FT) dans la voie métabolique de la testostérone. À l'appui de cette hypothèse, les rapports FT/T, T/E₂ et FT/E₂ ont tous augmenté de manière significative, indiquant que le bore avait des effets amplificateurs d'androgènes :

- (1) FT/T (pg/mL/ng/mL) est passé de 3,62 à 4,66 ;
- (2) T/E₂ (ng/mL) a augmenté de 91,68 à 148 ; et
- (3) FT/E₂ (ng/mL) de 0,31 à 0,67.

On sait que près de 98 % des molécules de testostérone sont liées à des protéines dans le sang, principalement à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), et qu'elles ne sont pas biodisponibles, car les hormones liées ne peuvent pas quitter les capillaires.²² Ainsi, l'augmentation de la testostérone libre non liée observée lors d'une supplémentation en bore pourrait avoir des effets bénéfiques significatifs, en particulier chez les hommes vieillissants chez qui, généralement, les taux de SHBG augmentent et ceux de testostérone libre diminuent.²³

Prévention de la carence en vitamine D

Il a été démontré que le bore augmente les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D₃ (25[OH]D₃) dans des études animales^{4,24} et chez des personnes présentant une carence en vitamine D dans des études humaines.^{25,26} Dans

un essai clinique²⁵ dans lequel des hommes et des femmes d'âge moyen (n = 15) ont suivi pendant 63 jours un régime pauvre en bore, qui présentait également des apports marginaux en magnésium et en cuivre (0,23 mg de bore pour 2 000 kcal), le taux de 25(OH)D₃ a augmenté de manière significative après une supplémentation en bore (3 mg/j sous forme de borate de sodium) pendant 49 jours supplémentaires. Les taux de 25(OH)D₃ sont passés d'une moyenne de 44,9 nM après les 63 jours de privation de bore à

62,4 nM après 49 jours de supplémentation en bore, soit une augmentation de 39 %. Des résultats similaires ont été observés dans une étude pilote ouverte menée auprès de personnes d'âge moyen

(n = 13) chez lesquelles une carence en vitamine D avait été préalablement établie (taux sérique de 25[OH]D₃ < 12 ng/mL). Les taux de 25(OH)D₃ ont été étudiés pendant une supplémentation en bore de 6 mg/j pendant 60 jours à l'aide de fructoborate de calcium,

Ca([C₆H₁₀O₆]₂B₂·4H₂O), un complexe contenant du bore qui est présent à l'état naturel dans les fruits.²⁶ L'étude a été menée en

Serbie avec une supplémentation en débutant en octobre et

se terminant en janvier ; en d'autres termes, l'étude s'est déroulée pendant la transition de l'automne à l'hiver, une période où l'on s'attendrait à ce que le statut en vitamine D se détériore. Pourtant, grâce à la supplémentation en bore, les taux de 25(OH)D₃ ont augmenté de manière significative, avec une hausse moyenne de 20 %²⁷

Comment le bore exerce-t-il ses effets hormonaux ? En résumé, le bore augmente la demi-vie biologique et la biodisponibilité de l'E₂ et de la vitamine D.

Le bore augmente la demi-vie et la biodisponibilité des hormones sexuelles et de la vitamine D. Les effets bénéfiques du bore sur le métabolisme osseux sont dus en partie au rôle qu'il joue à la fois dans la production d'E₂ et dans l'augmentation de sa demi-vie biologique ainsi que de celle de la vitamine D. En ce qui concerne le 17 β -estradiol, la voie de production la plus simple et la plus privilégiée est la réduction du groupe cétonique de l'estrone par un sel de tétrahydroborate, le borohydrure de potassium.²⁸

En ce qui concerne la vitamine D, Miljkovic et al.⁽²⁷⁾ ont proposé, dans un excellent article publié dans *Medical Hypotheses*, que le bore inhibe l'activité de la 24-hydroxylase, l'enzyme microsomale principalement responsable du catabolisme de la 25(OH)D₃. Un certain nombre d'articles récents, qui sont abordés dans le texte suivant, ont fourni des preuves à l'appui de cette hypothèse.

L'hypothèse avancée par Miljkovic et al.⁽²⁷⁾ explique également l'effet bien connu du bore sur l'augmentation des taux de 17 β -estradiol chez les femmes, y compris chez les femmes ménopausées suivant un traitement hormonal substitutif, car le catabolisme du 17 β -estradiol est également assuré par des enzymes microsomaux catalysant des hydroxylations vicinales (par exemple, la 24-hydroxylase). Cela suggère une hypothèse plus générale : le bore alimentaire peut inhiber toute une série d'enzymes microsomaux qui insèrent des groupes hydroxyles à proximité d'hydroxyles existants dans les stéroïdes, parmi lesquelles figurent les enzymes qui catabolisent le 17 β -estradiol, la 25(OH)D₃ et la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (1 α ,25[OH]₂D₃).²⁹ Comme l'ont noté Miljkovic et al.²⁷ :

Le bore forme facilement des complexes covalents avec des composés dihydroxy cis-vicinaux. Il est donc concevable qu'il puisse former un tel complexe avec la 24,25-dihydroxyvitamine D, produit final de la réaction de la 25(OH)D₃ avec la 24-hydroxylase. Ce complexe hypothétique pourrait soit agir comme un inhibiteur compétitif de la réaction de la 24-hydroxylase, soit, à défaut, contribuer à réguler à la baisse l'expression de l'enzyme. Une autre possibilité est que le bore soit un inhibiteur direct de l'enzyme à des concentrations très faibles ; en effet, le bore peut inhiber de nombreuses enzymes...

Par conséquent, les effets hormonaux bénéfiques du bore sont probablement le résultat de son impact général sur les hydroxylations vicinales des stéroïdes.

En chimie, le terme « vicinal » désigne deux groupes fonctionnels liés à deux atomes de carbone adjacents. L'hydroxylation est l'ajout d'un groupe hydroxyle (-OH). La particularité des acides boroniques réside dans leur capacité à former des complexes covalents réversibles avec des molécules contenant des groupes hydroxyles vicinaux

Désactivation de la vitamine D

Le cholécalciférol (vitamine D_2) est à la fois activé et dégradé par hydroxylation. La synthèse de la vitamine D commence dans la peau par un processus non enzymatique : l'absorption des rayons ultraviolets B (UVB) du soleil entraîne la conversion du 7-déhydrocholestérol, un métabolite du cholestérol stocké dans la peau, en précholécalciférol. Le précholécalciférol est immédiatement converti en cholécalciférol (vitamine D_3) et transporté vers le foie où il subit une hydroxylation par la 25-hydroxylase. En réalité, 75 % de la $25(OH)D_3$ sérique provient de l'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 24-hydroxylase (CYP2R1), et une enzyme, non encore identifiée, est responsable des 25 % restants de l'hydroxylation en 25-hydroxy de la cholécalciférol.³⁰

Cette 25-hydroxylation aboutit à la formation du calcidiol ($25(OH)D_2$). Une deuxième hydroxylation a lieu dans les reins, où le calcidiol est hydroxylé par la 1 α -hydroxylase (CYP27B1) en position C-1 pour former le métabolite hormonal le plus actif, le calcitriol ($1,25(OH)_2 D_3$). La 24-hydroxylation du $25(OH)D_3$ et du calcitriol, qui est accomplie par la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 24-hydroxylase (CYP24A1), conduit à la dégradation de ces métabolites de la vitamine D.³¹

Le bore pourrait améliorer les effets de la supplémentation en vitamine D chez les « non-répondeurs »

Des recherches récentes, qui ont étudié la relation entre les niveaux de méthylation de l'ADN du CYP24A1, une enzyme 24-hydroxylase, et du CYP2R1, une enzyme 25-hydroxylase, ainsi que la capacité des femmes ménopausées à augmenter leur taux sérique de $25(OH)D_3$ en réponse à une supplémentation en vitamine D, suggèrent que le bore pourrait avoir des effets bénéfiques sur les taux de vitamine D.³²

Les chercheurs ont réparti au hasard 446 femmes blanches ménopausées des femmes à un traitement à base de calcium et de vitamine D, à raison de 1 100 UI par jour, pendant au moins 12 mois. Parmi ces participantes, 18 d'entre elles, celles ayant présenté la plus forte augmentation de la $25(OH)D_3$ sérique sur 12 mois, ont été sélectionnées comme « répondeuses », et 18 autres, celles ayant présenté la plus faible augmentation de la $25(OH)D_3$ sérique sur 12 mois, ont été sélectionnées comme « non-répondeuses ». Les niveaux de méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des deux groupes ont été comparés.

La méthylation inhibe ou bloque l'activité de ces sites CpG ; ainsi, une méthylation plus importante entraîne une diminution de la production de l'hydroxylase. Les répondeurs présentaient des niveaux de base de méthylation de l'ADN significativement plus faibles dans la région promotrice du CYP2R1 — une 25-hydroxylase qui active la vitamine D — que les non-répondeurs, respectivement 8 % contre 30 %. Ce résultat indiquait une production plus importante de 25-hydroxylase et, par conséquent, un potentiel d'activation de la vitamine D plus élevé.

Les répondeurs présentaient également des niveaux de méthylation de l'ADN de base plus faibles dans la région promotrice du CYP24A1, une 24-hydroxylase qui dégrade la vitamine D, que les non-répondeurs, soit 13 % contre 32 %, respectivement. Ce résultat indique peut-être un équilibre dans la capacité des répondeurs à la fois à activer puis à dégrader la vitamine D. Bien que les niveaux de méthylation de l'ADN du CYP24A1 aient été plus élevés chez les non-répondeurs, on ignore si les enzymes 24-hydroxylase qu'ils produisaient avaient un taux d'activité supérieur à la moyenne. Le bore n'a pas été inclus dans cette étude, mais il aurait été pertinent d'évaluer l'apport en bore et les taux sériques des sujets, car le bore inhibe l'activité de la 24-hydroxylase.

groupes. Les acides boroniques agissent comme des acides de Lewis, c'est-à-dire des substances capables d'accepter une paire d'électrons isolée provenant d'une autre molécule afin de compléter la configuration stable de l'un de leurs propres atomes. Par exemple, H⁺ est un acide de Lewis car il peut accepter une paire d'électrons isolée, complétant ainsi sa forme stable, qui nécessite 2 électrons. La définition actuelle d'un acide de Lewis est la suivante :

... une entité moléculaire (et l'espèce chimique correspondante) qui est un accepteur de paire d'électrons et qui est donc capable de réagir avec une base de Lewis pour former un adduit de Lewis en partageant la paire d'électrons fournie par la base de Lewis. Une base de Lewis est toute espèce qui donne une paire d'électrons à un acide de Lewis pour former un adduit de Lewis.³³

Comme indiqué précédemment, les concentrations sériques de $25(OH)D_3$ et de 17 β -estradiol augmentent lors d'une supplémentation en bore. Cet effet étant observé chez les femmes ménopausées suivant un traitement hormonal substitutif, il résulte d'une diminution du catabolisme de E_2 , plutôt que d'une augmentation de sa synthèse. Chacune des principales voies de catabolisme de E_2 implique des hydroxylations (c'est-à-dire l'introduction d'un groupe hydroxyle vicinal en position 2, 4 ou 16 du 17 β -estradiol), qui est déjà hydroxylé en positions 3 et 17. Cette addition indique que le bore est un puissant inhibiteur des enzymes microsomaux qui catalysent l'insertion de groupes hydroxyles vicinaux aux groupes hydroxyles existants dans les stéroïdes.

Deux exemples spécifiques de ce processus sont les E_2 hydroxylases et la 24-hydroxylase, les enzymes qui catalysent la conversion de la $25(OH)D_3$ et de la 1,25-dihydroxyvitamine D_3 ($1,25(OH)_2 D_3$) en produits 24-hydroxylés, qui constituent les produits de dégradation de la molécule de vitamine D. Résumé de l'activation et de la désactivation de la vitamine D.³⁴

Absorption du magnésium

Le bore améliore considérablement l'absorption et le dépôt du magnésium dans les os, ce qui constitue un autre effet bénéfique de l'inhibition par le bore de la dégradation du 17 β -estradiol. Ainsi, le bore est un facteur contribuant aux innombrables effets bénéfiques du magnésium. L'importance du magnésium, rien que pour les os, illustre les ramifications généralisées d'une insuffisance en bore.

Environ 60 % du magnésium présent dans le corps humain se trouve dans les os, où il agit comme cofacteur d'enzymes essentielles qui régulent le métabolisme du calcium. La majeure partie du magnésium osseux se trouve dans l'os cortical, dont il fait partie intégrante de la structure du cristal d'apatite.³⁵ Outre son rôle structurel dans les cristaux d'apatite, le magnésium est indispensable aux ostéoblastes et aux ostéoclastes, ainsi qu'à toutes les cellules vivantes, au sein desquelles il est fondamental pour la production d'adénosine triphosphate (ATP) et sert de cofacteur à plus de 300 enzymes impliquées dans la synthèse des lipides, des protéines et des acides nucléiques. En raison de sa charge positive, le magnésium stabilise les membranes cellulaires, équilibre l'action du calcium et agit comme transducteur de signal.³¹

Effets anti-inflammatoires

Plusieurs études ont montré que le bore réduit les taux de biomarqueurs inflammatoires.^{20,36,37} Dans un essai clinique récent mené chez des volontaires masculins en bonne santé (n = 8), une augmentation significative des concentrations plasmatiques de bore a été observée 6 heures après une supplémentation de 11,6 mg de bore, accompagnée d'une baisse significative des taux de hs-CRP et de TNF- α . Une semaine de supplémentation en bore à raison de 10 mg/j a entraîné une diminution de 20 % de la concentration plasmatique de TNF- α , passant de 12,32 à 9,97 pg/mL, ainsi que des baisses remarquables (environ 50 %) de la concentration plasmatique de hs-CRP, passant de 1 460 à 795 ng/mL, et de l'IL-6, de 1,55 à 0,87 pg/mL.

Un apport suffisant en bore est-il important ? Il convient de noter qu'un taux élevé de hs-CRP est associé à un risque accru de cancer du sein,³⁸ d'obésité et de syndrome métabolique (MetS) chez les enfants,³⁹ l'athérosclérose, l'angine instable, l'insulinorésistance, le diabète de type 2,^{40,41} la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD),^{42,43} le cancer de la prostate métastatique,⁴⁴ le cancer du poumon,⁴⁵ la dépression chez l'adulte, la dépression chez l'enfant et la psychose chez le jeune adulte,^{46,47} les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux.⁴⁸⁻⁵¹

Effets anti-inflammatoires dans l'arthrose

Des données épidémiologiques, des rapports de cas et des études contrôlées chez l'animal et l'homme ont fourni des preuves de l'utilisation du bore comme traitement sûr et efficace de l'arthrose (OA).⁵²⁻⁵⁴ En examinant la relation entre l'apport en bore et la prévalence de l'arthrose à travers le monde, les chercheurs ont découvert que dans les régions où l'apport en bore est supérieur ou égal à 1 mg/j, l'incidence estimée de l'arthrite varie de 20 % à 70 %. En revanche, dans les régions où l'apport en bore est généralement compris entre 3 et 10 mg/j, l'incidence estimée de l'arthrite varie entre 0 % et 10 %.⁵⁵ Il a été constaté que la concentration en bore était plus faible dans les têtes fémorales, les os et le liquide synovial des patients atteints d'arthrose par rapport aux personnes ne souffrant pas d'arthrose.⁵⁶

L'analyse d'études menées sur des animaux, dans lesquelles des rats atteints d'arthrite induite ont bénéficié d'un apport en bore par voie orale ou intrapéritonéale, a révélé que le bore régule à la baisse la production et l'activité des enzymes protéases à sérine impliquées dans la réponse inflammatoire.⁵⁷ Des études menées chez l'homme sur la privation et la réapprovisionnement en bore ont montré que le bore augmente de manière significative l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) des érythrocytes. Dans une étude au cours de laquelle une carence en bore de 63 jours a été suivie d'une supplémentation en bore de 3 mg/j pendant 49 jours, la SOD est passée de 3 091 U/g Hb à 3 231 U/g Hb chez les hommes de plus de 45 ans, de 2 666 U/g Hb à 3 169 U/g Hb chez les femmes ménopausées, et de 2 520 U/g Hb à 3 327 U/g Hb chez les femmes ménopausées sous traitement œstrogénique.⁵⁸

Les premières preuves cliniques chez l'homme de l'utilisation du bore dans le traitement des patients atteints d'arthrose ont été fournies par un essai de supplémentation en double aveugle contrôlé par placebo mené en Australie, dans lequel une réponse significativement favorable a été observée avec un supplément de 6 mg de bore par jour (tétraborate de sodium

Effets cliniques de l'hypomagnésémie

Outre ses effets directs sur la structure et les cellules du squelette, le magnésium agit indirectement sur les os en influant sur l'homéostasie des deux principaux régulateurs de l'homéostasie calcique (à savoir l'hormone parathyroïdienne [PTH] et la 1,25[OH]₂D₃).⁵⁹ La signalisation de la PTH implique l'augmentation de l'AMPc par l'activation de l'adénylate cyclase, qui nécessite du magnésium.

L'hypomagnésémie altère la sécrétion de PTH et rend les organes cibles réfractaires à la PTH. Une sécrétion réduite de PTH ou une réponse périphérique altérée à l'hormone entraîne de faibles concentrations sériques de 25(OH)D₃. De plus, l'enzyme hydroxylase 25-hydroxycholecalciférol-1-hydroxylase, responsable de la production de la forme hormonale la plus active de la vitamine D, le calcitriol, a besoin de magnésium comme cofacteur. Par conséquent, une carence en magnésium altère la production de calcitriol.

L'hypomagnésémie favorise l'inflammation.⁶⁰ La substance P est libérée en quantités importantes en cas de carence en magnésium, et les taux de cytokines pro-inflammatoires — TNF- α , IL-1 et IL-6 — augmentent tant dans le sérum que dans la moelle osseuse. Le magnésium joue également un rôle important dans le métabolisme des glucides ; sa carence provoque et aggrave la résistance à l'insuline.

La résistance à l'insuline et les concentrations élevées de glucose qui en résultent (> 12 mM) modifient le processus de biominéralisation dans les cellules ostéoblastiques, de sorte que, bien qu'un certain nombre de facteurs favorisant l'activité ostéoblastique soient activés, le dépôt de calcium est réduit. Une glycémie élevée augmente l'expression de l'ARNm du ligand de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL), de l'OCN, de la BSP et du RUNX2, mais elle diminue l'expression du leurre du RANKL (c'est-à-dire l'ostéoprotégérine) et augmente l'expression de l'ARNm des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, l'IL-6, l'IL-10 et le TNF- α). Les cellules ostéoblastiques cultivées dans des conditions de glycémie normale présentaient un rapport Ca/P de 1,48 et 1,60 à 7 jours et 14 jours, respectivement. En revanche, les dépôts minéraux formés par les cellules ostéoblastiques cultivées avec des concentrations élevées de d-(+)-glucose présentaient des rapports Ca/P de 0,78 et 1,29 respectivement à 7 et 14 jours. Ces résultats ne représentent que quelques-uns des mécanismes par lesquels l'hypomagnésémie entraîne une perte osseuse accélérée. Un apport adéquat en bore de 3 mg/j peut aider à prévenir l'hypomagnésémie.

décahydraté) a été observée chez 20 sujets atteints d'arthrose ; 50 % des sujets recevant un supplément de bore ont vu leur état s'améliorer, contre seulement 10 % de ceux recevant le placebo.⁶¹

Des études *in vitro* ont montré les effets anti-inflammatoires du fructoborate de calcium — un complexe boron-glucide d'origine végétale présent dans la nature — sur des cultures cellulaires,⁶² et une étude pilote en ouvert (n = 20) a révélé que le fructoborate de calcium avait des effets très positifs sur les symptômes de l'arthrose.⁶⁶ Dans cette étude pilote de 8 semaines, les patients atteints d'arthrose ont été répartis en deux groupes : ceux présentant des formes légères à modérées d'arthrose et ceux présentant des cas sévères. Deux mesures d'évaluation ont été utilisées : l'indice d'arthrite des universités de Western Ontario et McMaster (WOMAC) et l'échelle de Newnham

Protéine C-réactive à haute sensibilité

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë produite par le foie en réponse à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires (par exemple, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α). La CRP est un facteur prédictif reconnu du risque de maladies cardiovasculaires (MCV), de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Des études ont également montré un lien clair entre des taux de CRP supérieurs à la normale et l'arthrose, les maladies parodontales et le risque de fracture. Au Japon, où les femmes présentent généralement des taux de CRP nettement inférieurs à ceux de leurs homologues caucasiennes, celles dont les taux de CRP étaient supérieurs à la normale pour les Japonaises présentaient un risque de fracture plus de deux fois supérieur : 2,22 si elles se situaient dans le quartile moyen et 2,40 si elles se situaient dans le quartile présentant les taux de CRP les plus élevés.⁶³

Deux tests permettent d'évaluer la CRP : la CRP et la hs-CRP. Ces deux tests mesurent la même molécule dans le sang. La CRP est le test standard et couvre une fourchette de taux de CRP beaucoup plus large et plus élevée que la hs-CRP, mais elle ne permet pas de bien détecter les taux les plus bas, qui sont pourtant importants pour déterminer la présence d'une inflammation chronique de faible intensité et qui peuvent constituer un facteur contribuant à l'évolution d'une maladie. Le test de la hs-CRP détecte avec précision les concentrations plus faibles de CRP. Les personnes présentant une inflammation chronique élevée (par exemple, celles souffrant d'arthrite ou de maladies parodontales) devraient subir le test de la CRP, et non celui de la hs-CRP. Leurs taux de CRP seront très élevés, souvent trop élevés pour être significatifs ou même mesurés à l'aide du test de la hs-CRP. Le test de la hs-CRP est le meilleur choix pour les personnes apparemment en bonne santé afin de déterminer si elles présentent une inflammation chronique de faible intensité. Le test de la hs-CRP mesure la CRP dans une fourchette comprise entre 0,5 et 10 mg/L. Le test standard de la CRP mesure la CRP dans une fourchette comprise entre 10 et 1 000 mg/L.

La hs-CRP est généralement prescrite dans le cadre d'un bilan de risque cardiovasculaire comprenant plusieurs examens, souvent en association avec des dosages du cholestérol et des triglycérides, car la meilleure façon de prédire le risque cardiovasculaire consiste à associer un bon marqueur de l'inflammation, tel que la hs-CRP, au profil lipidique. Des recherches ont désormais montré que les personnes en bonne santé dont les résultats de hs-CRP se situent dans la partie haute de la fourchette normale, au-dessus de 3,0 mg/L, présentent un risque 1,5 à 4 fois plus élevé de crise cardiaque que celles dont les valeurs de hs-CRP se situent dans la partie basse de la fourchette normale, à 1,0 mg/L ou moins.

Le test de la hs-CRP servant de marqueur de l'inflammation, il est important que le patient ne se remette pas d'un rhume, d'une grippe, d'une autre infection ou d'une blessure récente au moment où le test est effectué. Comme indiqué précédemment, la CRP est une protéine de phase aiguë ; ses taux augmentent donc considérablement en réponse à toute maladie, infection ou traumatisme récent, y compris les soins dentaires. Pour cette raison, toute inflammation aiguë augmentera le taux de CRP et donnera une estimation faussement élevée du risque. De plus, il convient d'informer les patients de ne pas prendre d'AINS, car ces médicaments font temporairement baisser les taux de CRP, tout comme les statines, ce qui donne une estimation faussement basse du risque.

Il a été démontré que les femmes suivant un traitement hormonal substitutif (THS) conventionnel (par exemple, Premarin ou Provera), mais pas celles suivant un traitement hormonal substitutif bio-identique (THSB), présentent des taux élevés de hs-CRP, ce qui constitue une raison supplémentaire d'envisager le recours au THSB plutôt qu'au THS.

critères. Les cas légers à modérés ont reçu 6 mg/j de supplément de bore ; les cas sévères ont reçu 12 mg/j. Chez les sujets atteints d'arthrose légère à modérée, la réduction moyenne de la douleur était de 62,5 % en 4 semaines et de 70,8 % en 8 semaines. Au cours des 4 premières semaines, 80 % des sujets atteints d'arthrose légère à modérée ont réduit ou arrêté leur consommation d'analgésiques (ibuprofène). Au bout de 8 semaines, 67 % avaient cessé de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La raideur articulaire a disparu chez la moitié des patients atteints d'arthrose légère à modérée au cours des 4 premières semaines et a diminué de 87,5 % en moyenne chez l'autre moitié. À la 8e semaine, tous les sujets atteints d'arthrose légère à modérée ne présentaient plus de raideur. La mobilité et la souplesse se sont considérablement améliorées chez 71,4 % des sujets au bout de 4 semaines et chez 77,8 % au bout de 8 semaines.

Dans le groupe présentant une arthrose sévère, la réduction moyenne de la douleur était de 47,9 % à 4 semaines et de 64,5 % à 8 semaines. Au cours des 4 premières semaines, 40 % des sujets atteints d'arthrose sévère ont réduit ou arrêté leur consommation d'analgésiques (ibuprofène). À la 8e semaine, 75 % avaient cessé de prendre leur AINS (ibuprofène). La raideur articulaire a disparu chez la moitié des patients atteints d'arthrose sévère au cours des 4 premières semaines. Chez l'autre moitié, la raideur articulaire a diminué de manière significative, avec une réduction moyenne de 50 %. La mobilité et la souplesse se sont considérablement améliorées chez 50 % des sujets atteints d'arthrose sévère à 4 semaines et chez 62,5 % à 8 semaines.

Sur la base des résultats d'études animales,⁶² les chercheurs ont émis l'hypothèse que les effets anti-inflammatoires du bore résultent de l'inhibition du pic oxydatif par les cellules piègeuses (leucocytes) et de l'activité excessive des neutrophiles (c'est-à-dire les globules blancs qui piègent les débris) et des envahisseurs en dehors du système circulatoire. Le bore stimule également la capture des radicaux libres en augmentant les taux d'un trio d'enzymes antioxydantes dans le sang et les cellules : la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase.

Scorei et al.⁽⁵⁴⁾ ont ensuite mené une étude pilote en double aveugle contrôlée par placebo afin d'évaluer les effets de différentes doses de fructoborate de calcium sur l'inflammation systémique et les marqueurs de dyslipidémie chez des personnes d'âge moyen atteintes d'arthrose primaire. Les participants à l'étude (n = 72) ont été répartis de manière aléatoire en 4 groupes : (1) le groupe 1 a reçu 1,5 mg de bore,

2 \times /j ; (2) le groupe 2 a reçu 3 mg, 2 \times /j ; (3) le groupe

3 a reçu 6 mg, 2 fois par jour ; et (4) le groupe 4 a reçu un placebo,

2 fois par jour. Une supplémentation alimentaire de quinze jours en fructoborate de calcium a entraîné une baisse des biomarqueurs inflammatoires — CRP, fibrinogène (FBR) et vitesse de sédimentation globulaire (VSG) — dans tous les groupes, à l'exception du groupe placebo ; aucun effet n'a été observé sur les lipides. Dans les groupes 1, 2 et 3 (c'est-à-dire ceux ayant reçu une supplémentation en bore sous forme de fructoborate de calcium), des baisses significatives des taux de VS ont été observées : une diminution de -10,25 %, -11,9 % et -8,5 % dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement, par rapport à la valeur de référence. Dans le groupe placebo, le taux de VS a augmenté de 36,36 %. La FBR a également baissé chez les personnes ayant reçu une supplémentation : -13,73 dans le groupe 1, -2,05 dans le groupe 2 et -4,18 dans le groupe 3. Dans le groupe placebo, le FBR a augmenté de 4,10. La CRP a également diminué dans tous les groupes ayant reçu une supplémentation : -60,25 dans le groupe 1, -26,66 dans le groupe 2 et -17,54 dans le groupe 3. Dans le groupe placebo, la CRP a augmenté de 5,47.

Plus récemment, il a été démontré que le fructoborate de calcium à raison de 110 mg deux fois par jour, qui apporte environ 3 mg de bore deux fois par jour ou 6 mg par jour, atténuait les douleurs au genou dès les 14 premiers jours de traitement. Dans cette étude, les participants ayant déclaré souffrir de douleurs au genou ($n = 60$) ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes, l'un recevant du fructoborate de calcium et l'autre un placebo.⁶⁴ À la fois au bout de 7 jours et de 14 jours, des réductions significatives des variations moyennes des scores chez les sujets, mesurées à l'aide de l'indice WOMAC et du questionnaire de douleur de McGill (MPQ), ont été observées dans le groupe ayant reçu une supplémentation en fructoborate de calcium par rapport au groupe placebo. Les différences estimées entre les traitements pour le score MPQ étaient

-5,8 et -8,9 aux jours 7 et 14, respectivement. Les différences estimées pour le score WOMAC étaient de -5,3 et -13,73 aux jours 7 et 14, respectivement. Les valeurs négatives indiquent une réduction plus importante de la gêne rapportée. Aucun changement des scores

WOMAC ou MPQ n'a été observé dans le groupe placebo.⁶⁵ Les taux de CRP sont généralement plus élevés chez les patients atteints d'arthrose que chez les témoins sains, et des taux de CRP supérieurs à 0,5 mg/dL chez les patients arthrosiques sont associés à la progression de la maladie.^{66,67} Comme indiqué précédemment, outre l'arthrose et les maladies cardiovasculaires, des taux élevés de CRP sont également associés à la stéatose hépatique non alcoolique, au syndrome métabolique, au diabète de type 2, à l'obésité, à la dépression, aux maladies rénales et à l'ostéoporose. Il a été démontré que le bore, associé à du calcium d'origine végétale sous forme de fructoborate de calcium, réduit significativement les taux sanguins de CRP chez l'être humain.⁶⁸

Protection contre le stress oxydatif induit par le malathion

Dans une étude récente, le bore a protégé des animaux exposés de manière chronique à de faibles concentrations de malathion, un pesticide largement utilisé qui provoque un stress oxydatif même aux faibles concentrations auxquelles les humains y sont exposés dans l'alimentation.⁶⁹ L'administration de malathion à raison de 100 mg/kg/j par gavage gastrique a augmenté les taux de malondialdéhyde, d'oxyde nitrique et de 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), ainsi que les marqueurs de lésions hépatiques. Elle a diminué l'acétylcholinestérase et réduit les activités du glutathion, de la superoxyde dismutase et de la catalase dans le sang, le foie, les reins et les tissus cérébraux. L'administration de bore à raison de 5, 10 et 20 mg/kg/j a inversé le stress oxydatif, la peroxydation lipidique et la suppression de l'activité des enzymes antioxydantes induites par le malathion. Le bore a réduit le stress oxydatif induit par le malathion, renforcé les mécanismes de défense antioxydants et régénéré les tissus hépatiques, rénaux et cérébraux endommagés chez les rats.

Activation cérébrale et fonction psychologique

Des études sur l'activité électrique cérébrale menées tant chez l'animal que chez l'homme ont montré qu'une carence en bore — à raison de 0,12 µg/g dans l'alimentation sous forme d'acide borique — entraîne une diminution de l'activité électrique cérébrale.⁷⁰ Chez les rats adultes, la carence en bore a été associée à une diminution de l'activité électrique cérébrale à haute fréquence et à une augmentation de celle à basse fréquence, ce qui correspond à une baisse de l'état d'éveil et suggère que le bore pourrait jouer un rôle important dans le maintien de l'activation cérébrale chez les animaux. Chez l'homme, une carence en bore (<0,3 mg/j) a entraîné une baisse des

des performances dans les tâches de vitesse et de dextérité motrices, d'attention et de mémoire à court terme. Une série d'expériences menées chez des hommes et des femmes âgés par ailleurs en bonne santé a révélé que des périodes relativement courtes, de 42 à 73 jours, de restriction de l'apport en bore affectaient négativement les fonctions cérébrales et les performances cognitives. Le résultat le plus constant de l'EEG était qu'un faible apport en bore entraînait un déplacement vers une activité accrue dans les basses fréquences et une activité réduite dans les hautes fréquences dominantes du spectre EEG, le même effet généralement observé en réponse à une malnutrition non spécifique et à une toxicité aux métaux lourds. Une activité accrue dans les basses fréquences est caractéristique des états de vigilance mentale réduite, est associée à une diminution de la capacité à effectuer des tâches de vigilance et psychomotrices, et a été mise en relation avec une altération des performances mémorielles.

Toxicité des métaux lourds

L'efficacité de certains composés du bore — acide borique, borax, colémanite et ulexite — sur la génotoxicité induite par des métaux lourds — trioxyde d'arsenic, subcitrate de bismuth colloïdal, chlorure de cadmium, chlorure de mercure et chlorure de plomb — a été évaluée dans des cultures de sang humain.⁷¹ Des tests d'échange de chromatides sœurs (SCE) et de micronoyaux (MN) ont été réalisés pour mettre en évidence des lésions de l'ADN dans les lymphocytes, et le stress oxydatif a été évalué en estimant les variations des activités des principales enzymes antioxydantes et des taux de glutathion total dans les érythrocytes. Les traitements aux métaux lourds ont augmenté la fréquence des SCE et des MN ainsi que les taux plasmatiques de malondialdéhyde, un marqueur du stress oxydatif, et ont diminué les activités enzymatiques antioxydantes et le taux de glutathion total par rapport aux témoins. Tous les composés testés avec du bore (5-20 ppm) ont réduit de manière significative tous les effets génotoxiques induits par de faibles doses de métaux lourds.

Production de biomolécules clés

Non seulement le bore est un inhibiteur de la 24-hydroxylase, mais il influence également la formation et l'activité des boroesters dans les biomolécules contenant des groupes cis-hydroxyles. Ces biomolécules contenant du bore comprennent celles qui contiennent du ribose (par exemple, la S-adenosylméthionine [SAM-e], les diadénosine phosphates et le nicotinamide adénine dinucléotide [NAD⁺]). Ces biomolécules jouent un rôle clé dans une multitude de processus biochimiques fondamentaux.^{72,73}

Commençons par examiner la SAM-e. Donneur de méthyle essentiel, la SAM-e est l'un des substrats enzymatiques les plus fréquemment utilisés dans le métabolisme humain.⁷⁴ Environ 95 % de la SAM-e est utilisée dans des réactions de méthylation qui influencent l'activité de l'ADN, de l'ARN, des protéines, des phospholipides, des hormones et des neurotransmetteurs. Les réactions de méthylation de la SAM-e entraînent la formation de S-adenosylhomocystéine, qui peut être hydrolysée en homocystéine. L'hypothèse selon laquelle la bioactivité du bore s'exerce en partie par un effet sur la formation et/ou l'utilisation de la SAM-e est étayée par des résultats montrant une augmentation de l'homocystéine plasmatique et une diminution de la SAM-e hépatique chez des rats nourris avec 0,05 à 0,15 mg/kg de bore, par rapport à des rats

à raison de 3 mg/kg dans leur alimentation.⁷⁵ Des taux élevés d'homocystéine circulante et une carence en SAM-e ont été associés à de nombreux troubles pouvant être favorablement influencés par un apport en bore supérieur ou égal à 3 mg/jour, notamment l'arthrite, l'ostéoporose, le cancer, le diabète et les troubles des fonctions cérébrales.

Le bore se lie fortement au NAD⁺ oxydé⁷⁶ et pourrait ainsi influencer les réactions dans lesquelles le NAD⁺ intervient, notamment la production d'ATP, la signalisation calcique et l'action des sirtuines, qui sont des désacétylases dépendantes du NAD. Le blocage de l'utilisation du NAD⁺, autre effet bénéfique du bore, augmente les niveaux^{de} NAD⁺, active les sirtuines et favorise un vieillissement en bonne santé.⁷⁷

Le bore forme également des complexes de boroesters avec les phosphoinositides, les glycoprotéines et les glycolipides. Les glycolipides sont des biomolécules qui agissent comme chélateurs du calcium et modifieurs redox et influencent l'intégrité et la fonction de la membrane cellulaire.⁷⁸ Les phosphoinositides participent à la régulation des lipides kinases.⁷⁹ Les glycoprotéines sont des protéines membranaires intégrales importantes, où elles jouent un rôle dans les interactions intercellulaires. Les glycolipides, présents à la surface externe de toutes les membranes cellulaires eucaryotes, s'étendent de la bicouche phospholipidique vers l'environnement aqueux à l'extérieur de la cellule et agissent comme site de reconnaissance pour des substances chimiques spécifiques, contribuent à maintenir la stabilité de la membrane et relient les cellules entre elles pour former des tissus. Par l'intermédiaire des complexes boroesters formés avec ces biomolécules, le bore influence toutes les actions susmentionnées.

Un inhibiteur potentiel de l'histone désacétylase ?

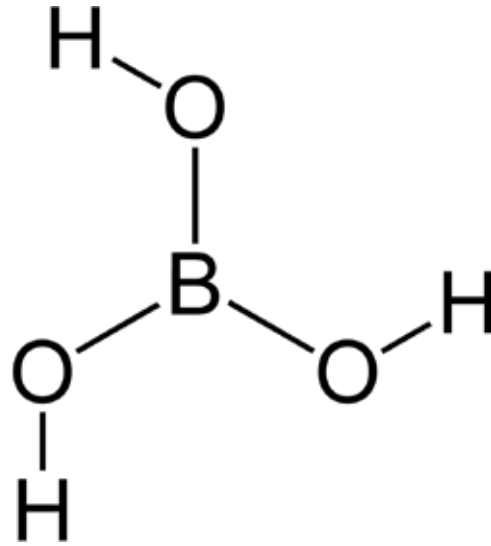
À mesure que la recherche sur la chimie des composés contenant du bore s'est développée, il a été démontré qu'ils constituaient de puissants agents anti-ostéoporotiques, anti-inflammatoires et antinéoplasiques, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Une explication potentielle de la diversité de ces effets bénéfiques est que certains composés boratés sont des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDI).

Les HDI constituent des agents thérapeutiques potentiels contre le cancer et les maladies neurologiques en raison de leur capacité à modifier l'expression génique, à induire l'arrêt de la croissance ou l'apoptose des cellules tumorales, et à stimuler la différenciation des cellules saines. Plusieurs HDI favorisent la maturation des ostéoblastes en renforçant l'activation transcriptionnelle dépendante de RUNX2, ce qui entraîne une augmentation des niveaux d'expression des gènes impliqués dans la maturation des ostéoblastes, du collagène de type 1, de l'OPN, de la BSP et de l'OCN.⁸⁰ Qu'ont en commun toutes ces augmentations ? Il a été démontré, comme indiqué précédemment, qu'il s'agit toutes d'activités du bore. Les HDI sont considérés comme une nouvelle classe d'agents anaboliques osseux pour le traitement des maladies associées à la perte osseuse, telles que l'ostéoporose et le cancer.

Effets anticancéreux

Un nombre croissant d'articles indiquent que le bore possède des propriétés anticancérogènes. Les régimes alimentaires riches en bore et les régions où le sol et l'eau sont riches en bore sont associés à un risque moindre de plusieurs types de cancer,

Figure 1. Structure de l'acide borique.



notamment les cancers de la prostate, du sein, du col de l'utérus et du poumon. Il a été démontré que les régimes alimentaires enrichis en bore entraînent une diminution significative du risque de cancer de la prostate et du col de l'utérus, ainsi qu'une réduction du risque de cancer du poumon chez les femmes fumeuses. Au cours des dernières années, l'utilisation de composés naturels et synthétiques contenant du bore comme agents anticancéreux s'est développée, en particulier pour les cancers inopérables et ceux présentant une forte malignité. Les composés contenant du bore interfèrent avec la physiologie et la reproduction des cellules cancéreuses par divers mécanismes, notamment l'inhibition des protéases à sérine, des NAD-déshydrogénases, de l'épissage de l'ARNm et de la division cellulaire, la mimique de la liaison aux récepteurs et l'induction de l'apoptose.⁸¹

Cancer de la prostate. L'apport alimentaire en bore est inversement proportionnel à l'incidence du cancer de la prostate.⁸² D'après les données de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) III, le risque de cancer de la prostate était inférieur de 52 % chez les hommes dont l'alimentation fournissait plus de 1,8 mg/j de bore, par rapport à ceux dont l'apport alimentaire en bore était inférieur ou égal à 0,9 mg/j. Une forte corrélation ($r = 0,63$) a été observée entre la concentration en bore dans les eaux souterraines et la répartition du cancer de la prostate au Texas.⁸³ L'analyse des données de la NHANES III a également révélé qu'une augmentation de l'apport alimentaire en bore était associée à une diminution du risque de cancer de la prostate, avec un profil dose-réponse. Le rapport de cotes ajusté était de 0,46 pour le quartile le plus élevé d'apport en bore par rapport au quartile le plus bas.⁸² Aucune corrélation avec la fréquence du cancer de la prostate n'a été observée lorsque la consommation de bore était inférieure à 1,17 mg/j.⁸⁴

L'acide borique inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate humaine *in vitro*.^{85,86} Dans une étude, l'acide borique a réduit la taille des tumeurs de la prostate chez la souris et a considérablement diminué les taux de facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) dans le tissu tumoral et de la protéine sérique spécifique de la prostate

antigène (PSA).⁸⁷ Dans cette étude, deux groupes de 10 animaux chacun ont reçu par gavage des solutions d'acide borique (1,7 et 9,0 mg de bore/kg/jour). Le groupe témoin n'a reçu que de l'eau. La taille des tumeurs a été mesurée chaque semaine pendant 8 semaines. La taille des tumeurs a diminué de 38 % et 25 %, respectivement, chez les souris exposées à des doses faibles et élevées d'acide borique. Les taux sériques de PSA pour les deux doses ont diminué de 88,6 % et 86,4 %, respectivement, par rapport au groupe témoin. Chez les animaux ayant reçu du bore, on a observé une incidence significativement plus faible de *figures mitotiques*, terme utilisé en pathologie cellulaire pour décrire l'aspect microscopique d'une cellule en cours de mitose. Les taux circulants d'IGF-1 ne différaient pas entre les groupes, mais l'expression de l'IGF-1 dans les tumeurs a été significativement réduite par le traitement au bore.

Le PSA est une sérine protéase (enzyme) régulée par les androgènes, produite à la fois par les cellules épithéliales prostatiques normales et cancéreuses⁸⁸ et reste le marqueur sérique le plus couramment utilisé pour le cancer de la prostate. Il a été démontré que l'acide borique inhibe l'activité du PSA.^{89,90}

POINTE CLINIQUE : Plusieurs modifications de la détection du biomarqueur PSA ont été suggérées pour améliorer sa sensibilité et sa spécificité, notamment la densité du PSA, le rapport PSA libre/total, la vitesse du PSA/temps de doublement et différentes isoformes du PSA. De plus, de nouveaux biomarqueurs, notamment des biomarqueurs génétiques et basés sur le sang ou l'urine, sont désormais disponibles. Le plus avancé est le gène 3 du cancer de la prostate, qui se trouve dans l'urine et a fait l'objet d'un test commercialisé en 2006.⁹¹

La voie de signalisation de l'IGF-1 favorise la progression du cancer ; sa régulation à la baisse est associée à une diminution du risque.⁹²

Barranco et al.^(93,94) apportent des éclaircissements supplémentaires sur les mécanismes cellulaires à l'origine des effets anticancéreux du bore sur la prostate : leurs travaux ont révélé que l'acide borique inhibe la croissance des cellules cancéreuses de la prostate à la fois en réduisant l'expression de la cycline A-E et par l'intermédiaire de l'influence du bore sur l'œstrogène et la testostérone. Les cellules traitées à l'acide borique ont également présenté une adhésion et une migration réduites, ce qui indique un potentiel métastatique diminué.^{21,95-97}

On a longtemps pensé que des taux élevés d'œstrogène étaient associés à un faible risque de cancer de la prostate⁹⁷, une hypothèse qui est à la base du traitement par inhibition de l'aromatase. Récemment, cependant, des articles ont commencé à paraître suggérant que le rôle des œstrogènes dans la prostate est compliqué par les actions différentielles des récepteurs des œstrogènes (ER), ER- α et ER- β . La stimulation de l'ER- α favorise une prolifération anormale, l'inflammation et une pathologie précancéreuse, tandis que l'activation de l'ER- β a des effets bénéfiques sur la prolifération cellulaire et joue un rôle protecteur contre la carcinogenèse.⁹⁸ La recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses débuts, mais il semble que les composés contenant du bore puissent

moduler favorablement les récepteurs d'œstrogènes en se liant sélectivement à l'ER- β .^{99,100}

Cancer du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, mais en Turquie, il n'occupe que la neuvième place, soit un taux 2 à 5 fois inférieur à celui observé en Europe et en Amérique du Nord.¹⁰¹ Bien que les raisons de cette différence reposent certainement sur une combinaison de facteurs, notamment des différences socioculturelles, l'absence de programmes de dépistage à l'échelle de la population ou un taux de prévalence plus faible du papillomavirus humain (HPV) en Turquie, il a été suggéré que la faible incidence du cancer du col de l'utérus en Turquie serait liée à la richesse en bore de son sol.¹⁰² Les HPV sont la principale cause du cancer du col de l'utérus. Les HPV-16 et HPV-18 sont responsables d'environ 95 % de tous les cancers du col de l'utérus, et le bore interfère avec le cycle de vie du HPV.

Les inhibiteurs de la sérine protéase réduisent la capacité d'immortalisation et de transformation de l'oncogène E7 du HPV.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Le bore est présent dans le corps humain principalement sous forme d'acide borique, un inhibiteur de la sérine protéase. Après avoir mené des recherches qui ont révélé une corrélation entre l'incidence des lésions histopathologiques liées au cancer du col de l'utérus et les zones riches ou pauvres en bore, Korkmaz et al.⁽¹⁰⁷⁾ ont suggéré qu'une teneur plus élevée en bore dans l'eau potable pourrait contribuer à inhiber la transformation par le HPV, réduisant ainsi l'incidence du cancer du col de l'utérus.

Dans cette étude, l'incidence des résultats cytologiques anormaux dans les frottis cervicaux a été évaluée chez 1 059 femmes issues de milieux socio-économiques défavorisés, vivant dans des régions riches en bore (472 femmes) et pauvres en bore (587 femmes) en Turquie. L'apport alimentaire moyen en bore était de 8,41 mg/j pour les femmes des régions riches en bore et de 1,26 mg/j pour celles des régions pauvres en bore. Aucune des femmes des régions riches en bore ne présentait de signes cytopathologiques de cancer du col de l'utérus ; des résultats cytopathologiques ont été observés chez 15 femmes des régions pauvres en bore.

Cancer du poumon. Le bore pourrait avoir des effets préventifs contre le cancer similaires à ceux du THS, dont on sait qu'il réduit le risque de cancer du poumon.^{108,109} Une étude menée sur 10 ans (1995-2005) au MD Anderson Cancer Center de l'université du Texas, à Houston, sur les effets combinés de l'apport en bore et du recours au THS sur le risque de cancer du poumon, a révélé que l'apport en bore était inversement associé au cancer du poumon chez les femmes. Les femmes dont l'apport en bore était faible et qui ne suivaient pas de THS présentaient un risque considérablement accru. Pour l'ensemble des femmes, une diminution de l'apport en bore était associée à une augmentation du risque de cancer du poumon correspondant à une hausse de 39 %, 64 % et 95 % par quartile d'apport décroissant. Par rapport aux femmes ayant un apport alimentaire élevé en bore et suivant un THS, le rapport de cotes pour le cancer du poumon chez celles ayant un faible apport alimentaire en bore et ne suivant pas de THS était de 2,07.¹¹⁰ Une explication proposée par les chercheurs pour la réduction du risque de cancer du poumon par le bore était que les femmes ménopausées ayant un apport alimentaire élevé en bore, ainsi que les utilisatrices de THS, présentent des taux plus élevés d'œstrogène entrant en compétition avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) issus des substances cancérigènes de la fumée de cigarette pour les récepteurs d'œstrogènes. Si cela s'avère exact, alors l'augmentation de l'apport en bore

pendant un THS réduirait également le potentiel cancérigène des HAP présents dans la fumée de cigarette.

Inhibition de l'angiogenèse induite par les tumeurs. Il a également été démontré que l'acide boronique et une série de dérivés de phénoxyacétanilide contenant du bore inhibaient fortement le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) 1.¹¹¹ Les HIF sont des facteurs de transcription hétérodimériques (α/β) et constituent des stimuli physiologiques majeurs pour l'expression des facteurs d'angiogenèse. L'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires existants de l'hôte, doit se produire pour que les tumeurs puissent croître au-delà d'une certaine taille critique. L'inhibition de l'angiogenèse induite par les tumeurs empêche la croissance de nombreux types de tumeurs solides et offre une nouvelle approche pour le traitement du cancer ; ainsi, le HIF-1 est une cible de la thérapie antinéoplasique.

Induction de l'apoptose des cellules cancéreuses. Les esters de sucre et de borate agissent comme des vecteurs de bore, augmentant la concentration de borate à l'intérieur des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. L'augmentation de la concentration intracellulaire de borate active non seulement les transporteurs de borate, mais conduit également à une inhibition de la croissance et à l'apoptose. Dans les cellules saines, ces deux effets destructeurs ne se produisent pas, car la quantité de borate présente dans une alimentation saine (1 à 10 mg/j) est facilement éliminée des cellules saines. Les cellules cancéreuses, en revanche, surexpriment généralement les transporteurs de sucre et/ou sous-expriment l'exportation du borate, ce qui fait des esters de sucre et de borate des agents chimiopréventifs prometteurs.¹¹²

Traitement du myélome multiple et du lymphome non hodgkinien. Des médicaments à base de bore sont actuellement en cours de développement pour servir d'agents thérapeutiques dotés d'activités anticancéreuses, antivirales, antibactériennes, antifongiques et d'autres actions spécifiques à certaines maladies. Le bortézomib (commercialisé sous le nom de Velcade par Millennium Pharmaceuticals et sous le nom de Cytomib par Venus Remedies), qui contient du bore comme élément actif, a été approuvé en tant qu'inhibiteur du protéasome pour le traitement du myélome multiple et du lymphome non hodgkinien,¹¹³ et plusieurs autres composés à base de bore se trouvent à différentes phases d'essais cliniques, avec l'espoir d'une efficacité et d'une puissance supérieures à celles des médicaments existants.¹¹⁴

Réduire les effets secondaires des agents chimiothérapeutiques traditionnels. Les agents chimiothérapeutiques traditionnels sont cytotoxiques (c'est-à-dire qu'ils agissent en détruisant les cellules à division rapide), une caractéristique essentielle de la plupart des cellules cancéreuses. Malheureusement, d'autres cellules à division rapide, notamment celles produites par la moelle osseuse, sont également détruites, ce qui entraîne une myélosuppression (c'est-à-dire une diminution de la production de cellules sanguines et, par conséquent, un certain nombre d'effets indésirables, dont l'immunosuppression).¹¹⁵ Une étude *in vitro* a montré que l'acide borique peut aider à protéger contre la génotoxicité et la cytotoxicité induites dans les lymphocytes par le paclitaxel, un médicament anticancéreux couramment utilisé pour traiter les cancers du sein, de l'ovaire et du poumon.¹¹⁶

Du paclitaxel (10 ou 20 $\mu\text{g/L}$) a été ajouté à des lymphocytes périphériques humains dans des hémocultures, et ses effets génotoxiques et cytotoxiques ont été évalués par des tests SCE et MN. Par rapport aux témoins, les fréquences des SCE et la formation de MN (c'est-à-dire les effets génotoxiques) étaient considérablement

La génotoxicité a augmenté, tandis que l'indice de division cellulaire (c'est-à-dire l'effet cytotoxique) a diminué dans les cultures de lymphocytes exposées au paclitaxel. L'ajout d'acide borique (2,5 ou 5 mg/L) a considérablement réduit les augmentations de génotoxicité induites par le paclitaxel, ramenant les niveaux à des valeurs proches de celles du groupe témoin et rétablissant complètement les indices de cytotoxicité à leurs valeurs de référence.⁸¹

La vie sur Terre

En raison de son importance dans ce qu'on appelle le monde des sucres, le bore a peut-être joué un rôle essentiel dans les origines prébiotiques du matériel génétique. Les borates (c'est-à-dire les composés du bore tels que l'acide borique) influencent la formation du ribofuranose à partir du formaldéhyde, qui alimente le cycle métabolique prébiotique. On pense que les borates, en formant des complexes avec des cis-diols organiques, ont fourni la stabilité thermique et chimique nécessaire au développement de la vie sur Terre.¹¹⁷

Le développement du monde de l'ARN, dans lequel l'ARN agissait à la fois comme catalyseur et comme macromolécule informationnelle, suppose une importante source prébiotique (pré-ARN) de ribose. Cependant, la synthèse prébiotique généralement admise du ribose, la réaction de Formose, produit de nombreux sucres sans aucune sélectivité, et même si le ribose était synthétisé de manière sélective, le ribose et les autres sucres sont instables. On a donc pensé que le premier matériel génétique ne pouvait pas contenir de ribose ou d'autres sucres en raison de leur instabilité.¹¹⁸

Néanmoins, au cours de l'évolution, le ribose a été sélectionné comme seul composant glucidique des acides nucléiques. Ce choix s'explique en examinant, à l'aide de modèles moléculaires, la structure chimique des aldopentoses (sucres courants) et en imaginant comment celles-ci s'intégreraient dans un modèle d'acide nucléique. Les comparaisons montrent que le ribose n'a pas été choisi au hasard, mais qu'il s'agissait du seul choix possible, car le β -D-ribose s'intègre le mieux dans la structure des formes physiologiques des acides nucléiques.¹¹⁹ Le ribose est le seul sucre présent à la fois dans la biochimie primitive à base d'ARN et dans la vie contemporaine à base d'ADN. Par conséquent, la stabilité du ribose est d'une importance fondamentale pour déterminer l'origine de la biochimie primitive à base d'ARN. Les borates stabilisent le ribose et peuvent former des nucléotides borate-ester.

Le borate augmente sélectivement la stabilité du ribose par rapport à tous les autres aldopentoses. Sans l'influence stabilisatrice du bore, le ribose est le moins stable de tous les aldopentoses produits par la réaction de Formose. Une théorie actuelle suggère que l'accumulation de ribose s'est produite dans des environnements riches en borate dans le monde pré-ARN, préparant le terrain pour le développement de nucléotides à base de ribose (ARN).¹²⁰ Cette formation de complexes borates aurait pu isoler le ribose des réactions d'isomérisation et de décomposition, entraînant ainsi sa stabilisation sélective. Ces résultats indiquent que le ribose aurait pu s'accumuler dans des environnements riches en borates sur la Terre primitive et suggèrent que les nucléotides à base de ribose, combinés à du phosphate et à des bases nucléiques, se sont formés de manière abiotique.

Apport typique en bore / Recommandations en matière de compléments alimentaires

Le tableau 1 répertorie la teneur en bore des sources alimentaires les plus riches. Malheureusement, ces chiffres sont considérés comme inexacts, leur estimation étant jusqu'à 3 à 4 fois supérieure aux valeurs obtenues par analyse chimique.¹²¹

Meacham et al.^(122,123) ont démontré que les bases de données logicielles actuellement disponibles, telles que Food Processor (ESHA, Salem, OR, États-Unis), surestiment considérablement la teneur en bore des aliments. Lorsqu'une analyse chimique des aliments a été comparée à l'analyse des registres alimentaires dans Food Processor, l'analyse chimique des denrées alimentaires consignées dans les registres alimentaires a révélé

1,2 mg/j de bore, alors que Food Processor indiquait une teneur en bore de 4,5 mg/j (version 7.32), 5,0 mg/j (version 8.1) et 5,3 mg/j (version 9.9). À l'aide de l'analyse chimique, les chercheurs ont rapporté la teneur en bore des 10 aliments les plus riches en bore (tableau 2).

Le bore fait partie de l'alimentation humaine normale, mais l'apport quotidien varie considérablement en fonction des proportions des différents groupes d'aliments dans le régime alimentaire et des concentrations de bore dans le sol.¹²⁴ Les valeurs rapportées pour l'apport global moyen en bore varient : de 1,7 à 7,0 mg/j aux États-Unis ; de 1,75 à 2,12 mg/j au Mexique ; de 0,8 à 1,9 mg/j dans l'Union européenne ; de 2,16 à 2,28 mg/j en Australie ; et d'environ 0,93 mg/j en Corée.^{125,126} Ces disparités sont en corrélation avec les différences régionales au niveau du sol et de la consommation d'aliments végétaux riches en fibres et en protéines.

On estime qu'une alimentation variée et riche en végétaux apporte environ 1,5 à 3 mg/j de bore.^{125,127} Les aliments d'origine végétale, en particulier les fruits, les légumes-feuilles, les fruits à coque et les légumineuses, sont riches en bore, tout comme les boissons fermentées d'origine végétale (c'est-à-dire le vin, le cidre et la bière). La viande, le poisson et les produits laitiers, en revanche, en sont de faibles sources. Les cacahuètes et le beurre de cacahuète, les autres fruits à coque, les raisins secs, le vin et l'avocat contribuent également de manière importante à l'apport en bore. Bien que le café et le lait soient pauvres en bore, ils fournissent 12 % de l'apport total en bore aux États-Unis en raison des quantités consommées et du fait que le régime alimentaire américain standard contient très peu de fruits, de légumes et de légumineuses.^{125,128} Aucun apport recommandé n'a été fixé pour le bore, seulement un apport maximal (UL) de 20 mg/j.¹²⁹

Bien que Rainey et al.⁽¹²⁵⁾ aient indiqué que « les apports en bore varient considérablement au sein de la population adulte américaine », pouvant atteindre 9 mg/j, les estimations des chercheurs concernant les apports moyens et au 95e percentile en bore aux États-Unis se situaient entre 1,17 et 2,42 mg/j pour les hommes et entre 0,96 et 1,94 mg/j pour les femmes. Il est important de noter que la population américaine consomme aujourd'hui moins d'aliments végétaux riches en bore qu'en 1998, date à laquelle la recherche menée par Rainey et al.⁽¹²⁵⁾ a été réalisée. Il semble probable que l'apport moyen en bore ait diminué.

Tableau 1. (Traitement alimentaire/surestimation) Teneur en bore des sources alimentaires les plus riches

Aliment	mg/100 g	mg par portion type
Avocat	2,06	2,06
Abricots (secs)	2,11	0,53
Groseilles	1,74	0,26
Raisins (rouges)	0,50	0,50
Pêche	0,52	0,57
Pruneaux	1,88	0,94
Raisins secs	4,51	0,67
Haricots rouges	1,4	1,82
Lentilles	0,74	0,96
Amandes	2,82	0,42
Noix du Brésil ^a	1,72	0,34
Noix de cajou	1,15	0,17
Noisettes	2,77	0,68
Beurre de cacahuète	1,92	0,38
Pistaches	1,20	0,18
Noix (Californie)	1,63	0,24
Vin (Shiraz Cabernet)	0,86	0,86

Remarque : Adapté de Naghii et al.¹²¹

^a Les noix du Brésil constituent la source alimentaire la plus riche en sélénium. La consommation de plus de 2 noix du Brésil par jour peut entraîner une intoxication au sélénium.

Tableau 2. Analyse chimique de la teneur en bore (mg/100 g) des 10 principaux aliments

Aliment	mg/100 g
Avocat	1,43
Beurre de cacahuète	0,59
Cacahuètes, sèches	0,58
Jus de pruneau	0,56
Chocolat en poudre	0,43
Vin rouge	0,36
Céréales au granola et aux raisins secs	0,36
Jus de raisin	0,34
Noix de pécan	0,26
Son aux raisins secs	0,26

Remarque : Adapté de Meacham et al.¹²²

Entre 1988 et 1994, seuls 27 % des adultes respectaient les recommandations de l'USDA concernant les fruits (au moins deux portions) et seuls 35 % respectaient celles concernant les légumes (au moins trois portions) ; entre 1999 et 2002, ces pourcentages s'élevaient respectivement à 28 % et 32 %. Seuls 11 % respectaient les recommandations de l'USDA pour les fruits et les légumes entre 1988 et 1994 et entre 1999 et 2002, ce qui indique une absence de changement dans la consommation.¹³⁰ Entre 1999 et 2002, seuls 40 % \pm 2 % de la population américaine respectaient la recommandation alors en vigueur de consommer en moyenne 5 portions ou plus de fruits et légumes par jour. Parmi les sous-populations, les pourcentages de personnes consommant au moins cette quantité variaient d'un minimum de 10 % \pm 3 % chez les filles âgées de 4 à 8 ans à un maximum de 60 % \pm 4 % chez les hommes âgés de 51 à 70 ans.

En 2006, les nouvelles quantités recommandées combinées de fruits et légumes variaient de 2 à 6,5 tasses. En supposant 2 portions par tasse, on estime que les proportions des sous-populations respectant les nouvelles recommandations combinées pour les fruits et légumes varient entre un minimum de 0,7 % \pm 0,4 % des garçons âgés de 14 à 18 ans, dont la recommandation combinée est de 5 tasses, et un maximum de 48 % \pm 4 % des enfants âgés de 2 à 3 ans, dont la recommandation combinée est de 1 tasse. Seules 17 % \pm 3 % des femmes âgées de 51 à 70 ans respectent leur recommandation combinée, et tous les autres groupes d'âge et de sexe comptent moins de 11 % de personnes qui la respectent.¹³¹

Les besoins en bore chez l'être humain restent mal définis. La seule recommandation disponible est une dose maximale tolérable (UL), qui est d'environ 20 mg/jour pour les adultes âgés de 18 ans et plus.¹³² L'auteur du présent article espère que l'approfondissement des connaissances sur les diverses fonctions biologiques du bore favorisera la prise de conscience de l'importance de définir ce qui constitue un apport adéquat, voire d'envisager ce qui pourrait être un apport optimal en bore. Bien qu'il ait été suggéré que les humains ont besoin d'au moins 0,2 mg/j de bore et que l'alimentation devrait en contenir environ 1 à 2 mg/j, de nombreux articles indiquent que le régime alimentaire américain standard n'en contient pas suffisamment, et les effets bénéfiques du bore sur les os,¹³³ les stéroïdes sexuels,²⁰ et la vitamine D²⁶ ne se manifestent pas avec des apports en bore inférieurs à 3 mg/j. Toutes les études chez l'homme montrant des effets bénéfiques de la supplémentation en bore évoquées dans cette revue ont utilisé une dose de bore supérieure ou égale à 3 mg/j. Des études menées auprès de populations vivant dans des régions du monde riches en bore ont indiqué que 3 mg/j est une quantité prudente qui produirait des bienfaits avec un risque très faible d'effets indésirables. Par exemple, en Turquie, l'apport quotidien en bore des travailleurs d'une usine de production d'acide borique était en moyenne de 12,6 mg/j, sans effet indésirable.^{134,135}

Conclusions

Il a été démontré que le bore est un oligo-élément important car il (1) est essentiel à la croissance et au maintien des os ; (2) améliore considérablement la cicatrisation des plaies ; (3) a un effet bénéfique sur l'utilisation par l'organisme de l'œstrogène, de la testostérone et de la vitamine D ; (4) favorise l'absorption du magnésium ; (5) réduit les taux de biomarqueurs inflammatoires, tels que la hs-CRP et le TNF- α ; (6) augmente les taux d'enzymes antioxydantes

telles que la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase ; (7) protège contre le stress oxydatif induit par les pesticides et la toxicité des métaux lourds ; (8) améliore l'activité électrique du cerveau, les performances cognitives et la mémoire à court terme chez les personnes âgées ; (9) influence la formation et l'activité de biomolécules clés, telles que la SAM-e et le NAD⁺ ; (10) a démontré des effets préventifs et thérapeutiques dans le traitement de plusieurs cancers, tels que les cancers de la prostate, du col de l'utérus et du poumon, ainsi que les lymphomes multiples et non hodgkiniens ; et (11) pourrait contribuer à atténuer les effets indésirables des agents chimiothérapeutiques traditionnels. L'apport alimentaire quotidien en bore des Américains était estimé à environ 1 mg/j en 1999.

Cependant, dans aucune des nombreuses études menées à ce jour, les effets bénéfiques du bore ne se manifestent à des apports inférieurs à 3 mg/jour. Aucun apport quotidien recommandé (EAR) ni aucun apport nutritionnel de référence (DRI) n'a été fixé pour le bore ; seule une limite supérieure d'apport (UL) de 20 mg/jour a été établie pour les personnes âgées de 18 ans et plus. L'absence d'études démontrant des effets néfastes, conjuguée au nombre important d'articles mettant en évidence des bienfaits, justifie d'envisager une supplémentation en bore de 3 mg/j pour toute personne ayant une alimentation pauvre en fruits et légumes ou présentant un risque d'ostéopénie, d'ostéoporose, d'arthrose ou de cancer du sein, de la prostate ou du poumon, ou souffrant déjà de ces affections.

Références

1. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effet du bore alimentaire sur le métabolisme minéral, œstrogénique et testostéronique chez les femmes ménopausées. *FASEB J*. 1987 ; 1(5) : 394-397.
2. Nielsen FH. Le bore a-t-il une importance nutritionnelle ? *Nutr Rev*. 2008 ; 66(4) : 183-191.
3. Beattie JH, Peace HS. Influence d'un régime pauvre en bore et d'une supplémentation en bore sur le métabolisme osseux, minéral et des stéroïdes sexuels chez les femmes ménopausées. *Br J Nutr*. 1993;69(3):871-884.
4. Hunt CD. Les effets biochimiques de quantités physiologiques de bore alimentaire dans des modèles de nutrition animale. *Environ Health Perspect*. 1994;102(suppl 7):35-43.
5. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. Étude histomorphométrique du remodelage et du remodelage de l'os alvéolaire chez des souris nourries avec un régime pauvre en bore. *Arch Oral Biol*. 2008;53(7):677-682.
6. Nielsen FH, Stoecker BJ. Le bore et l'huile de poisson ont des effets bénéfiques différents sur la résistance et la microarchitecture trabéculaire de l'os. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;23(3):195-203.
7. Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Le bore régule les protéines associées aux tissus minéralisés dans les ostéoblastes (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol*. 2010;24(4):243-250.
8. Blech MF, Martin C, Borrelly J, Hartemann P. Traitement des plaies profondes avec perte de tissu : intérêt d'une solution d'acide borique à 3 % [en français]. *Presse Med*. 1990;19(22):1050-1052.
9. Benderdour M, Van Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B. Effets des dérivés du bore sur la formation de la matrice extracellulaire. *J Trace Elem Med Biol*. 2000 ; 14(3) : 168-173.
10. Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mécanismes impliqués dans les effets du bore sur la cicatrisation des plaies. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(4):239-244.
11. Ying X, Cheng S, Wang W, et al. Effet du bore sur la différenciation ostéogénique des cellules stromales de la moelle osseuse humaine. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144(1-3):306-315.
12. Rosen V, Wozney JM. Protéines morphogénétiques osseuses. Dans : Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, éd. *Principes de biologie osseuse*. Vol. 2. 2e éd. San Diego, CA : Academic Press ; 2002 : 919-928.
13. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Protéines morphogénétiques osseuses. *Growth Factors*. 2004 ; 22(4) : 233-241.
14. Lavery K, Swain P, Falb D, Alaoui-Ismaïl MH. Les BMP-2/4 et BMP-6/7 utilisent différemment les récepteurs de surface cellulaire pour induire la différenciation ostéoblastique des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine. *J Biol Chem*. 2008;283(30):20948-20958.
15. Martinovic S, Borovecki F, Miljavac V, et al. Nécessité d'une protéine morphogénétique osseuse pour le maintien et la stimulation de la différenciation ostéoblastique. *Arch Histol Cytol*. 2006;69(1):23-36.
16. Phipphilai M, Zhao Z, Boules H, Roca H, Franceschi RT. La signalisation BMP est nécessaire à l'induction du phénotype ostéoblastique dépendante de RUNX2. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):637-646.
17. Franceschi RT, Ge C, Xiao G, Roca H, Jiang D. Régulation transcriptionnelle des ostéoblastes. *Cells Tissues Organs*. 2009;189(1-4):144-152.

18. Ducey P, Starbuck M, Priemel M, et al. Une voie génétique dépendante de Cbfa1 contrôle la formation osseuse au-delà du développement embryonnaire. *Genes Dev.* 1999;13(8):1025-1036.
19. Gersbach CA, Byers BA, Pavlath GK, Garcia AJ. Runx2/Cbfa1 stimule la transdifférenciation des myoblastes squelettiques primaires en un phénotype ostéoblastique minéralisant. *Exp Cell Res.* 2004;300(2):406-417.
20. Naghii MR, Mofid M, Asgari AR, Hedayati M, Daneshpour MS. Effets comparatifs d'une supplémentation quotidienne et hebdomadaire en bore sur les hormones stéroïdes plasmatiques et les cytokines pro-inflammatoires. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(1):54-58.
21. Naghii MR, Samman S. Effet d'une supplémentation en bore sur son excrétion urinaire et sur certains facteurs de risque cardiovasculaire chez des hommes en bonne santé. *Biol Trace Elem Res.* 1997;56(3):273-286.
22. Morgentaler A. Testostérone pour la vie : redynamisez votre vitalité, votre libido, votre masse musculaire et votre santé générale. New York, NY : McGraw-Hill ; 2009 : 65.
23. Chueh KS, Huang SP, Lee YC, et al. Comparaison entre l'échelle des symptômes liés au vieillissement masculin (AMS) et le questionnaire sur la déficience androgénique chez l'homme vieillissant (ADAM) pour détecter la déficience androgénique chez les hommes d'âge mûr. *J Androl.* 2012;33(5):817-823.
24. Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M, Brudevold AM. Effets du bore alimentaire chez des rats nourris avec un régime pauvre en vitamine D. *Environ Health Perspect.* 1994;102(suppl 7):55-58.
25. Nielsen FH, Mullen LM, Gallegher SK. Effet de la déplétion et de la réplétion en bore sur les indicateurs sanguins du statut calcique chez des humains suivant un régime pauvre en magnésium. *J Trace Elem Exp Med.* 1990;3:45-54.
26. Miljkovic D, Scorei RI, Cimpoiu VM, Scorei ID. Fructoborate de calcium : bore alimentaire d'origine végétale pour la nutrition humaine. *J Diet Suppl.* 2009;6(3):211-226.
27. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Effet régulateur à la hausse du bore sur la fonction de la vitamine D — reflète-t-il une inhibition de la 24-hydroxylase ? *Med Hypotheses.* 2004 ; 63(6) : 1054-1056.
28. Nuklear. Synthèse de l'estradiol. Sous licence CC BY-SA 4.0 via Wikimedia Commons, œuvre de Lara Pizzorno, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Estradiol_synthesis.svg#mediaviewer/File:Estradiol_synthesis.svg. Consulté le 8 juillet 2015.
29. Henry HL. La 25(OH)D(3)/1alpha,25(OH)(2)D(3)-24R-hydroxylase : une enzyme catabolique ou biosynthétique ? *Steroids.* 2001 ; 66(3-5) : 391-398.
30. DeLuca HF. Y a-t-il encore des choses à apprendre sur le métabolisme fonctionnel de la vitamine D [publié en ligne avant impression le 4 septembre 2014] ? *J Steroid Biochem Mol Biol.* Avril 2015 ; 148 : 3-6.
31. Stubbs JR, Zhang S, Friedman PA, Nolin TD. Diminution de la conversion de la 25-hydroxyvitamine D3 en 24,25-dihydroxyvitamine D3 après un traitement au cholécalférol chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 ; 9(11) : 1965-1973.
32. Zhou Y, Zhao LJ, Xu X, et al. Les niveaux de méthylation de l'ADN des gènes CYP2R1 et CYP24A1 prédisent la variation de la réponse à la vitamine D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:207-214. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.10.004.
33. Silberberg, MS. *Guide d'étude en ligne pour la chimie : La nature moléculaire de la matière et du changement.* ISBN : 9780077216504 (Google eBook).
34. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamine D-24-hydroxylase (CYP24A1) : son rôle important dans la dégradation de la vitamine D. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):9-18.
35. Zofková I, Nemicikova P, Matucha P. Oligo-éléments et santé osseuse. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(8):1555-1561.
36. Nielsen FH. L'importance nutritionnelle du bore tout au long du cycle de vie. *Nutrition.* 2000 ; 16(7-8) : 512-514.
37. Armstrong TA, Spears JW. Effet de la supplémentation en bore dans l'alimentation des porcs sur la production du facteur de nécrose tumorale alpha et de l'interféron gamma. *J Anim Sci.* 2003 ; 81(10) : 2552-2561.
38. Wang G, Li N, Chang S, et al. Étude prospective de suivi sur la relation entre la protéine C-réactive et le risque de cancer chez les femmes de la cohorte chinoise de Kailuan [publiée en ligne avant impression le 9 décembre 2014]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(2):459-465.
39. Chen F, Wang W, Teng Y, et al. Relation entre la protéine C-réactive à haute sensibilité et l'obésité/le syndrome métabolique chez les enfants [en chinois]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014;35(6):621-625.
40. Kaur R, Matharoo K, Sharma R, Bhanwer AJ. Polymorphisme G>C en position 1059 de la protéine C-réactive chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie coronarienne. *Meta Gene.* Novembre 2013 ; 1 : 82-92.
41. Svensson E, Mor A, Rungby J, et al. Mode de vie et facteurs cliniques associés à un taux élevé de protéine C-réactive chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un diabète sucré de type 2 : une étude transversale issue de la cohorte nationale DD2. *BMC Endocr Disord.* Août 2014 ; 14 : 74.
42. Hamirani YS, Katz R, Nasir K, et al. Association entre les marqueurs inflammatoires et la stéatose hépatique : l'étude multiethnique sur l'athérosclérose. *J Clin Exp Cardiol.* 2014 ; 5.
43. Zhao X, Luo J, Li B, Liu S, Li D. Association entre le taux sérique préopératoire de protéine C-réactive et la récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) — une étude rétrospective. *PLoS One.* 2015 ; 10(1) : e0116909.
44. Rocha P, Morgan CJ, Templeton AJ, Pond GR, Naik G, Sonpavde G. Impact pronostique de la protéine C-réactive dans le cancer de la prostate métastatique : revue systématique et méta-analyse. *Oncol Res Treat.* 2014;37(12):772-776.
45. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Valeur pronostique des taux de protéine C-réactive circulante chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules : revue systématique avec méta-analyse. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(suppl):C160-C166.
46. Au B, Smith KJ, Gariépy G, Schmitz N. Protéine C-réactive, symptômes dépressifs et risque de diabète : résultats de l'étude longitudinale anglaise sur le vieillissement (ELSA). *J Psychosom Res.* 2014 ; 77(3) : 180-186.
47. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association entre l'interleukine 6 et la protéine C-réactive sériques pendant l'enfance et la dépression et la psychose chez les jeunes adultes : une étude longitudinale basée sur la population. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(10):1121-1128.
48. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al ; Emerging Risk Factors Collaboration. Concentration de protéine C-réactive et risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité : une méta-analyse individuelle des participants. *Lancet.* 2010 ; 375(9709) : 132-140.
49. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Taux d'interleukine-6 à long terme et risque ultérieur de maladie coronarienne : deux nouvelles études prospectives et une revue systématique. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78.
50. Arkhipova SV, Zorin NA, Jankin Mlu, et al. Taux de cytokines et de marqueurs inflammatoires de phase aiguë chez les hommes ayant subi un infarctus du myocarde [en russe]. *Klin Med (Mosk).* 2009;87(12):20-23.
51. Gustafson B. Tissu adipeux, inflammation et athérosclérose. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(4):332-341.
52. Newnham RE. Le rôle essentiel du bore pour la santé des os et des articulations. *Environ Health Perspect.* 1994;102(suppl 7):83-85.
53. Newnham R. À la découverte d'un remède contre l'arthrite. *Nutr Health.* 2004 ; 17(4) : 281-284.
54. Scorei R, Mitruț P, Petrisor I, Scorei I. Étude pilote en double aveugle contrôlée par placebo visant à évaluer l'effet du fructoborate de calcium sur l'inflammation systémique et les marqueurs de dyslipidémie chez les personnes d'âge moyen atteintes d'arthrose primaire. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144(1-3):253-263.
55. Korkmaz M, Sayli U, Sayli BS, et al. Estimation de l'exposition quotidienne au bore chez l'homme dans une région riche en bore. *Br J Nutr.* 2007;98(3):571-575.
56. Helliwell TR, Kelly SA, Walsh HP, et al. Analyse élémentaire de l'os fémoral chez des patients présentant une fracture du col du fémur ou une arthrose. *Bone.* 1996;18(2):151-157.
57. Hunt CD, Idso JP. Le bore alimentaire en tant que régulateur physiologique de la réponse inflammatoire normale : revue et état d'avancement de la recherche. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(3):221-233.
58. Nielsen FH. Conséquences biochimiques et physiologiques d'une carence en bore chez l'être humain. *Environ Health Perspect.* 1994;102(suppl 7):59-63.
59. Castiglioni S, Cazzaniga A, Alibisetti W, Maier JA. Magnésium et ostéoporose : état actuel des connaissances et orientations futures de la recherche. *Nutrients.* 2013;5(8):3022-3033.
60. García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarría I, Rojo R, Moreno-Fierros L. Des concentrations élevées de glucose altèrent le processus de biominéralisation dans les cellules ostéoblastiques humaines. *Bone.* 2012;50(1):276-288.
61. Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bore et arthrite : résultats d'une étude pilote en double aveugle. *J Nutr Environ Med.* 1990;1(2):127-132.
62. Scorei RI, Ciofrangeanu C, Ion R, et al. Effets in vitro du fructoborate de calcium sur la production de médiateurs inflammatoires par des macrophages RAW 264.7 stimulés par le LPS. *Biol Trace Elem Res.* 2010;135(1-3):334-344.
63. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, et al. La protéine C-réactive permet de prédire les fractures chez les femmes âgées japonaises vivant à domicile : l'étude Muramatsu. *Osteoporos Int.* 2011 ; 22(7) : 2145-2150.
64. Scorei RI, Rotaru P. Le fructoborate de calcium : un agent anti-inflammatoire potentiel. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1223-1238.
65. Pietrzakowski Z, Phelan MJ, Keller R, Shu C, Argumedo R, Reyes-Izquierdo T. Efficacité à court terme du fructoborate de calcium chez des sujets souffrant de douleurs au genou : une étude clinique comparative, en double aveugle et contrôlée par placebo. *Clin Interv Aging.* Juin 2014;9:895-899.
66. Wolfe F. La protéine C-réactive, mais pas la vitesse de sédimentation des érythrocytes, est associée à la gravité clinique chez les patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1486-1488.
67. Pearle AD, Scanzello CR, George S, et al. Des taux élevés de protéine C-réactive à haute sensibilité sont associés à des signes inflammatoires locaux chez les patients atteints d'arthrose. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 ; 15(5) : 516-523.
68. Scorei ID, Scorei RI. Le fructoborate de calcium aide à contrôler l'inflammation associée à une santé osseuse altérée. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(3):315-321.
69. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Le bore atténue le stress oxydatif induit par le malathion et l'inhibition de l'acétylcholinestérase chez le rat [publié en ligne avant impression le 24 octobre 2014]. *Drug Chem Toxicol.*
70. Penlad JG. L'importance de l'apport en bore pour les fonctions cérébrales et psychologiques. *Biol Trace Elem Res.* 1998 ; 66(1-3) : 299-317.
71. Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I. Les effets de certains composés du bore contre la toxicité des métaux lourds dans le sang humain. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64(1-2):93-101.
72. Nielsen FH. Le point sur les effets du bore sur la santé humaine. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4):383-387.
73. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Pourquoi le bore ? *Plant Physiol Biochem.* 2004 ; 42(11) : 907-912.
74. Loenen WA. S-Adénosylméthionine : touche-à-tout et maître en tout ? *Biochem Soc Trans.* Avril 2006 ; 34(pt 2) : 330-333.

75. Nielsen FH. La carence en bore diminue les taux de S-adenosylméthionine et de spermidine dans le foie et augmente les taux plasmatiques d'homocystéine et de cystéine chez le rat. *J Trace Elem Med Biol*. 2009;23(3):204-213.
76. Ralston NV, Hunt CD. Diadénosine phosphates et S-adenosylméthionine : nouvelles biomolécules liant le bore détectées par électrophorèse capillaire. *Biochim Biophys Acta*. 2001 ; 1527(1-2) : 20-30.
77. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Auwerx J. Métabolisme du NAD⁺ : une cible thérapeutique pour les maladies métaboliques liées à l'âge. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(4):397-408.
78. Wimmer MA, Lochnit G, Bassil E, Mühling KH, Goldbach HE. Protéines associées à la membrane et interagissant avec le bore, isolées par chromatographie d'affinité au boronate. *Plant Cell Physiol*. 2009 ; 50(7) : 1292-1304.
79. Grabon A, Khan D, Bankaitis VA. Protéines de transfert du phosphatidylinositol et régulation instructive de la biologie des kinases lipidiques [publié en ligne avant impression le 12 janvier 2015]. *Biochim Biophys Acta*. doi:10.1016/j.bbali.2014.12.011.
80. Schroeder TM, Westendorf JJ. Les inhibiteurs d'histone désacétylase favorisent la maturation des ostéoblastes. *J Bone Miner Res*. 2005;20(12):2254-2263.
81. Scorei RI, Popa R Jr. Les composés contenant du bore comme agents préventifs et chimiothérapeutiques contre le cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010;10(4):346-351.
82. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Apport alimentaire en bore et risque de cancer de la prostate. *Oncol Rep*. 2004;11(4):887-892.
83. Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Évaluation des effets écologiques et in vitro du bore sur le risque de cancer de la prostate (États-Unis). *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):71-77.
84. Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. Apport en bore et risque de cancer de la prostate. *Cancer Causes Control*. 2007 ; 18(10) : 1131-1140.
85. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Wine RN, Brunssen SH, Chapin RE. Inhibition de l'activité enzymatique de l'antigène prostatique spécifique par l'acide borique et l'acide 3-nitrophénylboronique. *Prostate*. 2003 ; 54(1) : 44-49.
86. Barranco WT, Eckhert CD. L'acide borique inhibe la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate humaine. *Cancer Lett*. 2004 ; 216(1) : 21-29.
87. Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, et al. La supplémentation en bore inhibe la croissance et l'expression locale de l'IGF-1 dans les tumeurs d'adénocarcinome de la prostate humaine (LNCaP) chez la souris nue. *Toxicol Pathol*. 2004;32(1):73-78.
88. Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ. Biologie de l'antigène prostatique spécifique. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):383-391.
89. Smoun R, Rubinstein A, Dembitsky VM, Srebnik M. Composés contenant du bore comme inhibiteurs de protéases. *Chem Rev*. 2012;112(7):4156-4220.
90. Diederich WE, Wegscheid-Gerlach C. La chimie médicinale des inhibiteurs de protéase. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(3):231.
91. Artibani W. Les repères du diagnostic du cancer de la prostate : les biomarqueurs. *BJU Int*. 2012;110(suppl 1):8-13.
92. Arnaldez F, Helman LJ. Cibler le récepteur 1 du facteur de croissance analogue à l'insuline. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(3):527-542.
93. Barranco WT, Eckhert CD. Modifications cellulaires dans les cellules cancéreuses de la prostate DU-145 traitées à l'acide borique. *Br J Cancer*. 2006;94(6):884-890.
94. Barranco WT, Kim DH, Stella SL Jr, Eckhert CD. L'acide borique inhibe la libération du Ca²⁺ stocké dans les cellules cancéreuses de la prostate DU-145. *Cell Biol Toxicol*. 2009;25(4):309-320.
95. Black A, Pinsky PF, Grubb RL III, et al. Métabolisme des hormones stéroïdes sexuelles en relation avec le risque de cancer de la prostate agressif. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2374-2382.
96. Carruba G. (Estrogènes et cancer de la prostate : une vérité occultée dans un contexte dominé par les androgènes. *J Cell Biochem*. 2007;102(4):899-911.
97. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Étude prospective sur les taux d'hormones sexuelles et le risque de cancer de la prostate. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1118-1126.
98. Ellem SJ, Risbridger GP. L'aromatase et la régulation du rapport œstrogène/androgène dans la prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118(4-5):246-251.
99. Hirata M, Inada M, Matsumoto C, et al. Un nouvel analogue du carborane, le BE360, doté d'un cluster de bore polyédrique contenant du carbone, est un nouveau modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques pour les os. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(2):218-222.
100. Ohta K, Ogawa T, Kaise A, Endo Y. Sélectivité accrue pour le récepteur bêta des œstrogènes (ERβ) des modulateurs des récepteurs des œstrogènes contenant du carborane fluoré. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(24):6555-6558.
101. Groupe turc de recherche sur le cancer du col de l'utérus et la cytologie cervicale. Prévalence des anomalies cytologiques cervicales en Turquie. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):206-209.
102. Simsek A, Velioglu YS, Coskun AL, Sayli BS. Concentrations en bore dans certains aliments provenant de régions productrices de borates en Turquie. *J Sci Food Agric*. 2003;83(6):586-592.
103. Drubin DA, McLaughlin-Drubin ME, Clawson GA, Meyers C. Un inhibiteur de protéase inhibe spécifiquement la croissance des kératinocytes infectés par le HPV. *Mol Ther*. 2006;13(6):1142-1148.
104. Stöppler H, Stöppler MC, Adduci A, Koval D, Schlegel R. Les inhibiteurs de protéases à sérine TLCK et TPCK interagissent avec le domaine de liaison à RB de la protéine E7 du HPV-18 et suppriment sa capacité à se lier à RB. *Virology*. 1996 ; 217(2) : 542-553.
105. Stöppler H, Koval D, Schlegel R. Les inhibiteurs de protéases à sérine TLCK et TPCK inhibent l'immortalisation in vitro de kératinocytes humains primaires par l'ADN du HPV-18. *Oncogene*. 1996;13(7):1545-1548.
106. Wise-Draper TM, Wells SI. Les protéines E6 et E7 du papillomavirus et leurs cibles cellulaires. *Front Biosci*. Janvier 2008;13:1003-1017.
107. Korkmaz M, Uzgören E, Bakirdere S, Aydin F, Ataman OY. Effets du bore alimentaire sur la cytopathologie cervicale et sur la fréquence des micronoyaux dans les cellules buccales exfoliées. *Environ Toxicol*. 2007;22(1):17-25.
108. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Utilisation d'hormones et risque de cancer du poumon : une analyse groupée de l'International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer*. 2013 ; 109(7) : 1954-1964.
109. Yao Y, Gu X, Zhu J, Yuan D, Song Y. Le traitement hormonal substitutif chez les femmes peut réduire le risque de cancer du poumon : une méta-analyse. *PLoS One*. 2013;8(8):e71236.
110. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. Le bore alimentaire et le traitement hormonal substitutif comme facteurs de risque de cancer du poumon chez les femmes. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1070-1080.
111. Shimizu K, Maruyama M, Yasui Y, Minegishi H, Ban HS, Nakamura H. Dérivés de phénoxyacétanilide contenant du bore comme inhibiteurs du facteur inductible par l'hypoxie (HIF)-1α. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010 ; 20(4) : 1453-1456.
112. Scorei RI, Popa R. Esters de sucre et de borate : agents chimiques potentiels dans la chimioprévention du cancer de la prostate. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(6):901-909.
113. Genadieva-Stavric S, Cavallo F, Palumbo A. Nouvelles approches de la prise en charge du myélome multiple. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(2):157-170.
114. Das BC, Thapa P, Karki R, et al. Composés chimiques à base de bore dans le diagnostic et la thérapeutique. *Future Med Chem*. 2013;5(6):653-676.
115. Javed A, Ashraf M, Riaz A, Ghafoor A, Afzal S, Mukhtar MM. Le paclitaxel et le système immunitaire. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38(4):283-290.
116. Turkez H, Tatar A, Hacimuftuoglu A, Ozdemir E. L'acide borique comme protecteur contre la génotoxicité du paclitaxel. *Acta Biochim Pol*. 2010;57(1):95-97.
117. Scorei R. Le bore est-il un élément prébiotique ? Une brève revue de l'essentialité du bore pour l'apparition de la vie sur Terre. *Orig Life Evol Biosph*. 2012;42(1):3-17.
118. Larralde R, Robertson MP, Miller SL. Taux de décomposition du ribose et d'autres sucres : implications pour l'évolution chimique. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(18):8158-8160.
119. Banfalvi G. Pourquoi le ribose a été choisi comme composant glucidique des acides nucléiques. *DNA Cell Biol*. 2006 ; 25(3) : 189-196.
120. Furukawa Y, Horiuchi M, Kakegawa T. Stabilisation sélective du ribose par le borate. *Orig Life Evol Biosph*. 2013;43(4-5):353-361.
121. Naghii MR, Wall PM, Samman S. Teneur en bore de certains aliments et estimation de l'apport quotidien chez des sujets en milieu naturel. *J Am Coll Nutr*. 1996;15(6):614-619.
122. Meacham S, Karakas S, Wallace A, Altun F. Le bore et la santé humaine : données étayant les recommandations alimentaires et les politiques publiques. *Open Miner Process J*. 2010;3(1):36-53.
123. Naghii MR, Samman S. Effet du bore sur la testostérone plasmatique et les lipides plasmatiques chez le rat. *Nutr Res*. 1997;17(3):523-531.
124. Nielsen FH. Le bore : un élément négligé d'importance nutritionnelle potentielle. *Nutr Today*. 1988 ; 23(1) : 4-7.
125. Rainey C, Nyquist L. Estimation de l'apport alimentaire en bore dans plusieurs pays. *Biol Trace Elem Res*. 1998;66(1-3):79-86.
126. Kim MH, Bae YJ, Lee YS, Choi MK. Estimation de l'apport en bore et de sa relation avec la densité minérale osseuse chez des femmes coréennes vivant en milieu communautaire. *Biol Trace Elem Res*. 2008 ; 125(3) : 213-222.
127. Richold M. Exposition au bore provenant des produits de consommation. *Biol Trace Elem Res*. 1998;66(1-3):121-129.
128. Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Apport quotidien en bore dans le régime alimentaire américain. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(3):335-340.
129. Groupe d'experts sur les micronutriments, sous-comités sur les limites supérieures de référence des nutriments et sur l'interprétation et l'utilisation des apports nutritionnels de référence ; Comité permanent sur l'évaluation scientifique des apports nutritionnels de référence ; Conseil de l'alimentation et de la nutrition ; Institut de médecine. *Apports nutritionnels de référence pour la vitamine A, la vitamine K, l'arsenic, le bore, le chrome, le cuivre, l'iode, le fer, le manganèse, le molybdène, le nickel, le silicium, le vanadium et le zinc*. Washington, DC : National Academy Press ; 2002.
130. Casagrande SS, Wang Y, Anderson C, Gary TL. Les Américains ont-ils augmenté leur consommation de fruits et légumes ? Les tendances entre 1988 et 2002. *Am J Prev Med*. 2007 ; 32(4) : 257-263.
131. Guenther PM, Dodd KW, Reedy J, Krebs-Smith SM. La plupart des Américains consomment bien moins que les quantités recommandées de fruits et légumes. *J Am Diet Assoc*. 2006 ; 106(9) : 1371-1379.
132. Comité de l'alimentation et de la nutrition. Institut de médecine. Académie nationale, apports nutritionnels de référence (ANR) : apports recommandés pour les individus, vitamines, 2001.
133. Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Effets d'une supplémentation en bore sur la densité minérale osseuse et sur les concentrations alimentaires, sanguines et urinaires de calcium, de phosphore, de magnésium et de bore chez des athlètes féminines. *Environ Health Perspect*. 1994 ; 102(suppl. 7) : 79-82.
134. Başaran N, Duydu Y, Bolt HM. Toxicité reproductive chez les travailleurs exposés au bore à Bandirma, en Turquie. *Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):165-167.
135. Cöl M, Cöl C. Contamination environnementale par le bore dans les eaux de la région de Hisaricik, dans la province de Kutahya, en Turquie. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(10):1417-1420.