



NATURE SCIENCES SANTÉ



LE CHROME & L'INSULINE, UN DUO INDISPENSABLE À L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

> P. 13/18



SUREAU NOIR
DE L'USAGE TRADITIONNEL
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/07

ALOPÉCIE ANDROGÉNIQUE, L'INTÉRÊT DE LA MICRONUTRITION

> P. 19/23





LE CHROME & L'INSULINE, UN DUO INDISPENSABLE À L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

.....

Indispensable à l'utilisation et au métabolisme cellulaires du glucose, le chrome est un minéral qui semble avoir une action importante pour la prévention des états dans lesquels l'insulinorésistance joue un rôle crucial. C'est notamment le cas du syndrome métabolique, de l'obésité, du diabète ou des maladies cardiovasculaires. Cependant, les mécanismes impliqués dans son action sont encore mal connus.



LA GLYCÉMIE

La glycémie, le taux de sucre dans le sang, est sujette à des variations. À jeun, sa valeur normale tourne en moyenne autour de 1 g/L. Au cours de la première heure qui suit un repas, c'est-à-dire pendant la phase d'absorption intestinale, elle peut augmenter jusqu'à 1,4 g/L. C'est l'hyperglycémie postprandiale. Ses valeurs reviennent à la normale environ deux heures après le repas. Entre les repas, et en cas de jeûne prolongé ou d'activité physique intense, la glycémie peut passer en dessous de 1 g/L.

L'INSULINE, LA SEULE HORMONE HYPOGLYCÉMIANTE

L'insuline, un polypeptide hormonal, est sécrétée, dans le pancréas, par les cellules β des îlots de Langerhans, en réaction à une élévation de la glycémie. Plus précisément, c'est l'entrée du glucose dans les cellules β qui déclenche sa sécrétion. Dans une moindre mesure, les acides aminés, l'arginine et la lysine, les acides gras et les corps cétoniques la stimulent également.

L'insuline régule le taux de glucose dans le sang en contrôlant sa production par le foie et son utilisation par les tissus. Elle s'oppose ainsi à la montée de la glycémie par différents mécanismes. En se liant à un récepteur membranaire spécifique, elle déclenche en effet toute une cascade de réactions chimiques. Ce récepteur est exprimé principalement sur la membrane des cellules du foie, des muscles et des tissus adipeux qui sont les principales cibles de l'insuline.

Le glucose voyage dans la circulation sanguine grâce à un transporteur, le GLUT-4 (glucose transporter 4). La liaison de l'insuline à son récepteur stimule la translocation de ce transporteur à la membrane cellulaire dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, favorisant ainsi l'entrée du glucose dans la cellule. Les muscles utilisent à eux seuls 80 % du glucose circulant.

Par ailleurs, elle stimule le stockage du glucose dans les différents tissus sous forme de glycogène en activant l'enzyme glycogène synthase. Enfin, lorsque le glucose est très abondant, comme après un repas, l'insuline inhibe la production de glucose par le foie et son relargage.

L'INSTALLATION D'UNE RÉSISTANCE À L'INSULINE

La résistance à l'insuline se traduit d'abord par une diminution de la captation du glucose par les tissus cibles qui répondent moins bien à son action. Au niveau du foie, la production de glucose augmente.

Au début, l'organisme, pour contrer la diminution de la sensibilité des cellules à l'insuline, augmente la sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas. Cela a pour résultat un état d'hyperinsulinémie et une stimulation excessive de certaines cellules restées sensibles à l'insuline. Au fil du temps, le pancréas peut aussi échouer à produire suffisamment d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Un déséquilibre se produit dans la relation insuline/glycémie. Une perturbation de la tolérance au glucose peut apparaître et elle est susceptible d'évoluer en diabète de type II.

L'INSULINORÉSISTANCE, UNE QUESTION DE COMMUNICATION ?

Des chercheurs de l'Inserm ont déterminé qu'un défaut de communication entre deux organites présents dans les cellules, les mitochondries et le réticulum endoplasmique, serait impliqué dans l'apparition de la résistance des cellules musculaires à l'insuline.

En 2014, ils ont montré, sur des cellules du foie, que les interactions entre ces deux organites jouaient un rôle prépondérant pour l'équilibre glycémique. Ils ont également observé qu'en cas d'insulinorésistance, ces interactions étaient perturbées.

Travaillant sur des myotubes humains en culture primaire, des cellules musculaires obtenues par biopsie de personnes obèses, présentant ou non un diabète, et de personnes minces en bonne santé, les chercheurs ont montré que le nombre d'interactions

entre les organites est corrélé au degré de sensibilité à l'insuline. Plus les organites communiquent, plus les cellules y sont sensibles, et inversement. Ensuite, en altérant les échanges entre les deux organites, ils ont pu induire une insulinorésistance de la cellule. À l'inverse, lorsqu'ils ont créé une insulinorésistance en traitant les cellules avec du palmitate, ils ont observé un défaut d'interaction entre les deux organites. En restaurant artificiellement cette interaction, ils ont amélioré la sensibilité à l'insuline.

La prochaine étape de recherche sera de tester s'il est possible de restaurer *in vivo* la sensibilité à l'insuline, en agissant sur la communication entre mitochondries et réticulum endoplasmique ⁽¹⁾.

(1) Tubbs E et al., Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans. *Diabetes*, 2018 Jan 11.



L'origine de l'insulinorésistance n'est pas totalement élucidée. Néanmoins, elle est favorisée notamment par la sédentarité et par l'excès de poids. L'absence d'activité physique entraîne en effet une diminution du lit capillaire musculaire qui gêne la circulation et la diffusion de l'insuline. D'autre part, la sévérité de la résistance à l'insuline est corrélée à l'importance de l'excès pondéral. Présents dans ces cas en quantité trop importante, les lipides, en se déposant au niveau des organes périphériques perturbent le travail de l'insuline. L'obésité et l'excès de poids peuvent être synonymes de présence d'une inflammation de bas grade. Dans les tissus adipeux, les molécules inflammatoires inhibent l'expression de l'adiponectine qui, normalement, augmente la sensibilité à l'insuline.

LE CHROME TRIVALENT PRÉSENT DANS L'ALIMENTATION

Le chrome est un élément-trace décrit initialement comme nécessaire à la régulation des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques par l'insuline. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués dans ses effets ne sont pas encore clairement mis en évidence chez l'homme et l'animal. Le chrome possède également des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

Des déficits en chrome se traduisent notamment par une insulínémie et une glycémie élevées, une élévation du cholestérol total et du cholestérol-LDL, ainsi que par une baisse du cholestérol-HDL.

Dans l'alimentation et les compléments alimentaires, le chrome est sous forme trivalente. C'est également son état le plus stable dans les systèmes biologiques.

LE CHROME POTENTIALISATEUR DE L'INSULINE

Le chrome semble renforcer l'action de l'insuline en agissant par différents mécanismes. Des études *in vitro* indiquent qu'il augmente le nombre des récepteurs spécifiques à l'insuline. Ces récepteurs sont présents dans

QUELQUES POINTS DE REPÈRE

- 1790, Nicolas Louis Vauquelin isole le chrome et l'étudie.
- Années 1950, des chercheurs constatent que lorsqu'ils administrent de la levure de bière à des rats souffrant d'intolérance au glucose, leur état s'améliore.
- 1977, une malade alimentée par voie parentérale avec une préparation exempte de chrome développe les symptômes du diabète. La prise d'insuline, même à haute dose, n'a aucun effet. Par contre, lorsque du chrome est ajouté aux préparations, les symptômes disparaissent.
- 1996, le chrome trivalent est officiellement reconnu essentiel en nutrition humaine.
- 2000, les résultats d'études cliniques permettent d'identifier le chrome trivalent comme cofacteur indispensable à l'action de l'insuline.
- 2010, l'Efsa, l'autorité européenne de sécurité des aliments, approuve deux allégations de santé pour le chrome :
 - contribue au maintien de taux de glucose sanguins normaux ;
 - contribue au métabolisme normal des macronutriments.
- 2021, l'Anses et l'Efsa, en l'absence de données supplémentaires justifiant l'essentialité des apports en chrome chez le sujet sain, ont décidé de ne pas établir de référence nutritionnelle pour le chrome.



pratiquement toutes les cellules mais leur nombre peut varier de 40 dans les érythrocytes à plus de 200 000 dans les adipocytes et les hépatocytes. Un modèle d'étude suggère que le fait que l'insuline se lie à son récepteur stimulerait l'entrée du chrome dans la cellule.

Par ailleurs, le chrome serait également le collecteur d'une protéine appelée chromoduline ou L'PMP (low-molecular weight chromium). Une fois entré dans la cellule, le chrome se lie à l'apochromoduline, une forme de chromoduline sans chrome. Ensuite, la chromoduline pourrait à son tour se lier au récepteur de l'insuline. Là, elle régulerait à la hausse les molécules de signalisation de l'insuline. À terme, par ce biais, le chrome augmenterait la translocation du transporteur du glucose à la membrane cellulaire des cellules cibles⁽¹⁾.

D'autres mécanismes sous-tendent probablement les effets du chrome sur la sensibilité à l'insuline. C'est notamment le cas de sa capacité à réduire les marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. Tous deux sont effectivement connus pour contribuer à l'insulinorésistance.

LE CHROME ET L'ÉTAT PRÉDIABÉTIQUE

Le prédiabète est un état intermédiaire entre une régulation normale de la glycémie et le diabète de type 2 avéré. Il est défini par :

- une hyperglycémie modérée à jeun : entre 1,10 g/L et 1,26 g/L, après un jeûne de huit heures, et vérifiée à deux reprises ;
- ou/ou une intolérance au glucose : une glycémie qui est comprise entre 1,4 g/L et 1,99 g/L, deux heures après un test de charge orale de 75 g de glucose.

L'intolérance au glucose est une conséquence de l'insulinorésistance progressive de la résistance à l'insuline. Pour faire face à cette perte de sensibilité, le pancréas s'efforce de produire davantage d'insuline pour ramener la glycémie à une valeur normale. Peu à peu, la capacité du pancréas à compenser la perte de sensibilité à l'insuline diminue.

Quelques études montrent un niveau sérique de chrome plus faible chez des personnes diabétiques ou pré-diabétiques⁽²⁻⁴⁾. Cependant, la concentration sérique de chrome n'est pas le reflet exact de celle dans les tissus.

Plusieurs études ont examiné les effets d'une supplémentation en chrome sur des personnes pré-diabétiques et

ont donné des résultats divergents. Ainsi, la prise quotidienne de 500 à 1 000 µg de chrome par des personnes à risque de diabète n'a pas amélioré la résistance à l'insuline ni le trouble du métabolisme du glucose⁽⁵⁾. Dans un autre essai, la prise quotidienne pendant trois mois de 200 µg de chrome a normalisé la glycémie de personnes présentant une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hyperglycémie modérée. Par contre, elle n'a pas eu d'effet sur celles dont le glycémie était normale⁽⁶⁾.

Plusieurs études montrent une amélioration de la résistance au glucose chez des personnes âgées à risque d'hyperglycémie postprandiale avec la prise de chrome. Ces résultats ont été obtenus avec plusieurs semaines, voire quelques mois de supplémentation⁽⁷⁻⁹⁾. Par contre, chez des personnes âgées sans risque d'hyperglycémie postprandiale, le chrome n'a pas eu d'effet. Celui utilisé était, dans ces cas, sous forme de levure enrichie en chrome ou de chrome⁽¹⁰⁾.

POURQUOI CES DIVERGENCES ?

Les effets d'une supplémentation en chrome sur la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose ne sont pas uniformes. En particulier chez des personnes qui ne sont pas déficitaires en chrome, une supplémentation n'a généralement pas d'effet. Il semble en être de même chez celles sans signe de résistance à l'insuline et dont le métabolisme du glucose est normal. Par contre, elle aurait des effets bénéfiques dans certains états pré-diabétiques.

LE CHROME CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Comme dans l'état pré-diabétique, les différentes études de supplémentation donnent des résultats divergents. Ainsi, la prise pendant deux semaines de 400 µg de chrome, sous forme de levure enrichie, par des diabétiques a été associée à une diminution significative de la glycémie à jeun⁽¹¹⁾. L'analyse des données provenant de dix essais contrôlés portant sur un total de 509 diabétiques de type 2 conclut qu'une supplémentation en chrome peut réduire, dans une certaine mesure, l'hémoglobine glyquée, un reflet de la glycémie moyenne des trois derniers mois précédant la prise de sang. Cependant, aucun effet sur la glycémie à jeun n'a été constaté⁽¹²⁾. Une autre méta-analyse a examiné les effets d'une supplémentation en chrome dans vingt-huit essais cliniques contrôlés portant

(1) Zhang et al. Effects of low molecular weight chromium on the metabolism in diabetes. *Met Res* 2005 ; 2 : 1-12.

(2) Sirtori CR et al. Trace elements in the metabolism of lipids and lipoproteins. In: *Diabetes and its complications and type 2 diabetes: how to prevent it, diagnosis and treatment*. 2nd edn. In: *Endocrine system and diabetes*. In: *Textbook of diabetes*. Vol. 2. 2005. pp 1-21-40.

(3) Sirtori CR. Chromium and metabolism in diabetes in type 2 diabetes. *Met Res* 2005 ; 2 : 1-12.

(4) Sirtori CR. Chromium effect on glucose tolerance and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Nutr* 2007 ; 10 : 101-103.

(5) Sirtori CR et al. Chromium supplementation in the elderly subjects: effect on glucose metabolism and lipid profile. *Diabet Nutr* 2007 ; 10 : 101-103.

(6) Sirtori CR et al. Chromium supplementation in the elderly subjects: effect on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Met Res* 2005 ; 2 : 1-12.

(7) Sirtori CR et al. Chromium effect on glucose tolerance and insulin sensitivity in elderly subjects. *Diabet Nutr* 2007 ; 10 : 101-103.

(8) Sirtori CR et al. The effect of chromium on glucose tolerance and insulin sensitivity in elderly subjects. *Diabet Nutr* 2007 ; 10 : 101-103.

(9) Sirtori CR. Effects of chromium supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *Met Res* 2005 ; 2 : 1-12.

(10) Sirtori CR et al. Effects of chromium supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. A pilot study. *Met Res* 2005 ; 2 : 1-12.



CHROME ET DIABÈTE GESTATIONNEL

Chez une femme enceinte, il est normal qu'une résistance à l'insuline s'installe à partir du second trimestre de grossesse. C'est physiologique. Certaines hormones produites dans le placenta ont en effet freiné l'action de l'insuline pour orienter le glucose vers le placenta. Pour compenser la baisse de l'efficacité de l'insuline dans son organisme, le pancréas de la mère doit alors en produire beaucoup plus pour tenter de réguler la glycémie. Chez certaines femmes, il arrive qu'il n'y parvienne pas. Une hyperglycémie de sévérité variable peut alors apparaître.

On parle de diabète gestationnel lorsque les résultats au test d'hyperglycémie provoquée indiquent une glycémie supérieure à 1,80 g/L une heure après la charge orale en glucose ou supérieure à 1,33 g/L deux heures après.

Le diabète gestationnel ne doit pas être pris à la légère, car il représente un danger pour la mère comme pour l'enfant. Pour la mère, la complication la plus grave est la survenue d'une prééclampsie. Pour l'enfant, le glucose en excès chez la mère est transmis au fœtus. Cette réserve calorique excédentaire peut notamment provoquer un poids et une croissance accrus de l'enfant à naître.

Certaines études montrent des concentrations plus basses de chrome chez des femmes présentant un diabète gestationnel⁽¹⁾, d'autres non⁽²⁾. Ces différences peuvent notamment être dues à l'utilisation de méthodes d'évaluation différentes. Des différences ethniques entre les populations suivies peuvent également entrer en ligne de compte.

Très peu d'études ont examiné l'intérêt d'une supplémentation en chrome dans le cas du diabète gestationnel. Dans l'une d'entre elles, la prise quotidienne pendant huit semaines de 4 µg de chrome par voie de bouche a significativement amélioré la tolérance au glucose et abaissé la glycémie postprandiale⁽³⁾.

sur des diabétiques de type 2. Elle conclut que la prise de chrome conduit à une réduction significative :

- de la glycémie à jeun ;
- des concentrations sériques d'insuline ;
- de l'hémoglobine glyquée ;
- du HOMA-IR, un indicateur de la résistance à l'insuline⁽⁴⁾.

POURQUOI CES DIVERGENCES ?

D'abord, la réponse à une supplémentation en chrome dépend du statut initial de la personne. Mais pas seulement. La forme de chrome administrée joue également

un rôle. Dans les compléments alimentaires, le chrome existe sous forme de leucre enrichi en chrome, de picolinate de chrome et de chlorure de chrome. Leurs biodisponibilités sont très différentes et celle de la leucre est par exemple 10 à 12 % plus élevée que celle des deux autres.

Les doses utilisées et la durée de supplémentation interviennent également et des études ont montré des effets dose-dépendants. En outre, tous les sujets ne répondent pas de la même façon. Ainsi, certaines personnes diabétiques ou intolérantes au glucose peuvent ne pas répondre à une dose de 250 µg par jour, mais obtenir des améliorations avec 400 ou 600 µg⁽⁵⁾.

(1) Sirtori CR et al. Serum chromium levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1041-1042.

(2) Meek CL et al. Serum chromium and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 101-102.

(3) Jovanovic L et al. Chromium supplementation in women with gestational diabetes. *Diabetes of Asia Journal of Endocrinology* 1995; 21: 10-12.

(4) Jaggi CS et al. Effect of chromium supplementation on glucose control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pharmacopuncture Research* 2017; 16: 10-18.

(5) Jovanovic L. Chromium and insulin resistance. *Diabetes Research* 1995; 20: 201-205.



CHROME, SATIÉTÉ ET PRISE DE POIDS

Les taux d'insuline circulante sont corrélés à la masse grasse et l'excès de poids favorise la résistance à l'insuline. Par ailleurs, un statut optimal en chrome favorise la satiété, diminue les envies irrépressibles de sucre et la prise alimentaire. Des données suggèrent que le chrome agit sur des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation du comportement alimentaire, de l'humeur et des fringales alimentaires.

Chez des femmes souffrant de dépression atypique, la prise quotidienne de 600 µg par jour de chrome pendant huit semaines a réglé leur appétit et réduit leurs fringales de sucre⁽¹⁾. Chez des femmes en surpoids, la prise de 1 000 µg par jour pendant huit semaines a diminué leur appétit, leur consommation alimentaire et leurs envies de sucre et d'aliments gras sans pour cela augmenter leur sensation de faim⁽²⁾.

Le chrome pourrait par ailleurs avoir un effet bénéfique en aidant à diminuer la masse grasse et/ou en préservant la masse maigre. Mais cet effet n'a pas été observé dans toutes les études et reste controversé. La réponse au chrome étant la encore conditionnée par de nombreux facteurs incluant le statut en chrome, la sensibilité à l'insuline ou la glycémie, ses effets ne sont pas toujours observés chez des personnes qui ne sont ni en surpoids ni intolérantes au glucose.

ÉVOLUTION DU STATUT EN CHROME AVEC L'ÂGE

En 2005, les apports nutritionnels conseillés en chrome étaient de 50 à 70 µg par jour. Le groupe de travail «Nutrition des personnes âgées» de la CEDAP, composé de gérontes conseillers, pour les personnes âgées, un apport quotidien de 125 µg. Une étude réalisée en 2007 montre que, chez des sujets âgés autonomes, ces apports sont d'environ 40 µg, soit moins des deux tiers de cette recommandation. Aujourd'hui, il n'existe plus de consensus concernant les apports quotidiens en chrome et donc pas de référence nutritionnelle.

UN STATUT QUI BAISSÉ AVEC LES ANNÉES

Des chercheurs ont déterminé, à partir de plus de 40 000 images que les taux de chrome semblaient baisser avec les années et que cette diminution serait plus marquée chez les hommes⁽³⁾. Avec le vieillissement, plusieurs facteurs y concourent. Tout d'abord, la réduction des apports alimentaires. Ensuite, les changements d'habitudes alimentaires qui privilégient plus de produits transformés et de sucres rapides. Le vieillissement du système gastro-intestinal diminue l'absorption du chrome, ce que les sucres rapides aggravent encore plus. L'élimination urinaire augmente également avec les années.

UNE ALIMENTATION FAUVRE EN CHROME

L'alimentation des pays industrialisés est pauvre en chrome trivalent et les apports recommandés qui avaient été définis en 2005 sont rarement atteints.

Les principales sources alimentaires de chrome sont la viande, les matières grasses, le pain, les céréales, le poisson, les légumineuses et les épices. Le chrome a par ailleurs une très faible biodisponibilité. De plus, si la prise ou la présence de vitamine C renforce son absorption, celle notamment de phytates, de calcium ou de manganèse la diminue. C'est également le cas du glucose, du fructose ou du saccharose.



(1) Sirtori CR et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of chromium picolinate in obese depressed outpatients. *Psychiatr Pharm* 2005; 19: 557-65.

(2) Allen LM et al. Effect of chromium picolinate on bodyweight and appetite. *Appetite* 2006; 47: 461-67.

(3) Sirtori CR et al. Age-related changes in chromium levels in 10 000 men: novel and novel samples from 40 000 subjects. *Implications for the prevention of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus*. *Metabolism* 2007 May; 56(5): 468-72.



NATURE SCIENCES SANTÉ

☐ **Oui**, je désire m'abonner pour un an.
6 NUMÉROS + 2 HORS-SÉRIES



Nom : Prénom :

Société :

Adresse :

NPA / Code postal : [][][][][][] Ville :

Pays :

Tél. : [][][][][][][][][][][] E-mail :

	Quantité	Frais de port	Total € / CHF
☐  VERSION PAPIER 38 € / CHF 40* * Pour tout paiement par chèque, merci d'ajouter 5 € pour les frais administratifs.	 x 38 € x CHF 40	 x 10,20 € x CHF 10,50	
☐  VERSION ÉLECTRONIQUE 34 € / CHF 36* * Pour tout paiement par chèque, merci d'ajouter 5 € pour les frais administratifs.	 x 34 € x CHF 36		
☐  AU NUMÉRO 5 € / CHF 5,5* * Pour tout paiement par chèque, merci d'ajouter 5 € pour les frais administratifs. ○ 01 ○ 02 ○ 03 ○ 04 ○ 05 ○ 06 ○ 07 ○ 08 ○ 09 ○ 10 ○ 11 ○ 12 ○ 13 ○ 14 ○ 15 ○ 16 ○ 17 ○ 18 ○ 19 ○ 20 ○ 21	 x 5 € x CHF 5.50	 x 4 € x CHF 4.50	
☐  AU NUMÉRO 6 € / CHF 6,5* * Pour tout paiement par chèque, merci d'ajouter 5 € pour les frais administratifs. ○ 22 ○ 23 ○ 24 ○ 25 ○ 26 ○ 27 ○ 28 ○ 29 ○ 30 ○ 31	 x 6 € x CHF 6.50	 x 4 € x CHF 4.50	
☐  VERSION PAPIER   VERSION ÉLECTRONIQUE 55 € / CHF 58	 x 55 € x CHF 58	 x 10,20 € x CHF 10,50	
Sous-total € / CHF			
Règlement par chèque: 5 €			
Total € / CHF			

MODE DE RÈGLEMENT

☐ **Par virement**

Banque			
BANQUE POPULAIRE Alsace / Lorraine / Champagne			
Code banque	Code guichet	N° de compte	Clé RIB
14707	00709	31721135080	88
IBAN		BIC	
FR76 1470 7007 0931 7211 3508 088		CCBPPRPPMTZ	

☐ **Par chèque**

À l'ordre de
Nature Sciences Santé Éditions S.A.R.L.

* Pour tout paiement par chèque, merci d'ajouter 5 € pour les frais administratifs.

NATURE SCIENCES & SANTÉ ÉDITIONS S.A.R.L.



C.K. - 35, rue de Bellefond
75009 Paris - FRANCE