



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 27 janvier 2023 à POITIERS
par **Madame CORNUAULT Ophélie**

La micronutrition dans la prévention des infections virales

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame ANDREU Marie Laure, Pharmacien

Directeur de thèse : Monsieur LEVEQUE Nicolas, Professeur

Co-directeur de thèse : Monsieur BODET Charles, Maître de conférences



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 27 janvier 2023 à POITIERS
par **Madame CORNUAULT Ophélie**

La micronutrition dans la prévention des infections virales

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame ANDREU Marie Laure, Pharmacien

Directeur de thèse : Monsieur LEVEQUE Nicolas, Professeur

Co-directeur de thèse : Monsieur BODET Charles, Maître de conférences

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORLOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 1 an à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémie, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRICIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la

reproduction

- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Nicolas Lévêque et Charles Bodet d'avoir accepté d'être mes directeur et co-directeur de thèse. Merci pour votre accompagnement, vos conseils, vos réponses à mes interrogations et votre patience pour ce long travail.

Je souhaite également remercier Bernard Fauconneau et Marie Laure Andreu, président et membre du jury, d'avoir répondu présents pour la soutenance de cette thèse.

De même, je remercie l'ensemble de mes collègues de la pharmacie Saint-Louis dans laquelle j'ai travaillé en parallèle de mes études. Merci de m'avoir appris ce beau métier qui est la profession de pharmacien. Recevez toute ma reconnaissance pour vos réponses à mes nombreuses questions mais aussi votre patience et votre soutien lors des périodes d'examens. Merci pour votre bonne humeur et ces 3 dernières années où je me suis épanouie à vos côtés.

Par ailleurs, je tiens à remercier les professeurs de la faculté de pharmacie de Poitiers pour leur enseignement durant ces 6 années.

Enfin, mes remerciements reviennent à ma famille, mes proches et mes amis. Vous m'avez soutenu et encouragé pour donner le meilleur de moi-même dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'avoir cru en moi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

1. La micronutrition.....	15
1.1. Généralités sur la micronutrition	15
1.1.1. Une composante de la nutrition.....	15
1.1.2. Histoire de la science nutritionnelle	16
1.1.3. Définition de la micronutrition.....	19
1.1.3.1. Principe et champs d'application	19
1.1.3.2. Concept des maillons faibles	19
1.2. Objectifs de la micronutrition.....	20
1.2.1. Couvrir les besoins nutritionnels.....	20
1.2.2. Eviter les carences nutritionnelles.....	22
1.2.2.1. Pourquoi manquons-nous de micronutriments ?.....	22
1.2.2.2. Populations à risque de carences.....	23
1.3. Différentes catégories de micronutriments.....	25
1.3.1. Vitamines	25
1.3.1.1. Vitamine A (rétinol).....	25
1.3.1.2. Vitamine D (calciférol)	26
1.3.1.3. Vitamine E (tocophérols)	28
1.3.1.4. Vitamine K (phylloquinones)	28
1.3.1.5. Vitamine B1 (thiamine)	30
1.3.1.6. Vitamine B2 (riboflavine).....	30
1.3.1.7. Vitamine B3 ou PP (acide nicotinique)	31
1.3.1.8. Vitamine B5 (acide pantothénique)	32

1.3.1.9.	Vitamine B6 (pyridoxine)	32
1.3.1.10.	Vitamine B8 (biotine)	33
1.3.1.11.	Vitamine B9 (acide folique)	34
1.3.1.12.	Vitamine B12 (cyanocobalamine)	36
1.3.1.13.	Vitamine C (acide ascorbique)	36
1.3.2.	Sels minéraux	37
1.3.2.1.	Calcium (Ca)	37
1.3.2.2.	Phosphore (P)	38
1.3.2.3.	Magnésium (Mg)	39
1.3.2.4.	Sodium (Na)	39
1.3.2.5.	Potassium (K)	40
1.3.3.	Oligoéléments	41
1.3.3.1.	Cuivre (Cu)	41
1.3.3.2.	Fer (Fe)	42
1.3.3.3.	Iode (I)	44
1.3.3.4.	Zinc (Zn)	44
1.3.3.5.	Sélénium (Se)	45
1.3.4.	Acides aminés	46
1.3.5.	Acides gras	50
1.3.6.	Modulateurs du microbiote intestinal	51
1.3.6.1.	Probiotiques	51
1.3.6.2.	Prébiotiques	52
2.	ACTION DE LA MICRONUTRITION DANS LES INFECTIONS VIRALES	54
2.1.	Physiopathologie des infections virales	54
2.1.1.	Définition d'un virus	54
2.1.2.	Multiplication virale	54
2.1.3.	Conséquences de l'infection	55

2.2.	Caractéristiques de l'immunité antivirale.....	56
2.2.1.	Généralités sur le système immunitaire	56
2.2.2.	L'immunité innée	59
2.2.2.1.	Reconnaissance des pathogènes.....	60
2.2.2.2.	Déroulement des réactions de l'immunité innée.....	62
2.2.3.	L'immunité adaptative	66
2.2.3.1.	L'immunité cellulaire.....	66
2.2.3.2.	L'immunité humorale	70
2.2.4.	Evolution du système immunitaire au cours de la vie.....	70
2.3.	Intérêts de la micronutrition contre les infections virales.....	72
2.3.1.	Renforcer le microbiote intestinal	72
2.3.1.1.	Qu'est-ce que le microbiote intestinal ?.....	72
2.3.1.2.	Interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire.....	73
2.3.1.3.	Modulateurs du microbiote intestinal	75
2.3.2.	Stimuler les défenses immunitaires.....	77
2.3.2.1.	Influence des infections virales sur les concentrations en micronutriments dans l'organisme	77
2.3.2.2.	Fonctions immunitaires des micronutriments	78
2.3.2.3.	Fonctions immunitaires d'autres nutriments essentiels	84
2.3.3.	Compléments alimentaires existants	85
2.3.4.	Limites de la micronutrition	88

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RESUME ET MOTS CLES

SERMENT

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide DésoxyRibonucléique
ADCC	: <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
AGCC	: Acide Gras à Chaîne Courte
AGI	: Acide Gras Insaturé
AGMI	: Acide Gras MonoInsaturé
AGPI	: Acide Gras PolyInsaturé
AGS	: Acide Gras Saturé
AJR	: Apport Journalier Recommandé
ALA	: Acide Alpha-Linolénique
ANC	: Apport Nutritionnel Conseillé
ARN	: Acide RiboNucléique
AS	: Apport Satisfaisant
ATP	: Adénosine TriPhosphate
BALT	: <i>Bronchus-Associated-Lymphoid Tissue</i>
BCR	: <i>B Cell Receptors</i>
BNM	: Besoin Nutritionnel Moyen
CDS	: <i>Cytosolic DNA Sensors</i>
CLR	: <i>C-type Lectin Receptor</i>
CMH	: Complexe Majeur d’Histocompatibilité
COVID-19	: <i>COronaVirus Disease appeared in 2019</i>
CPA	: Cellule Présentatrice d’Antigène
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSH	: Cellule Souche Hématopoïétique
CSL	: Cellule Souche Lymphoïde
CSM	: Cellule Souche Myéloïde
CD	: Cluster de Différenciation
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DAMP	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DHA	: Acide DocosaHexaénoïque
DHF	: DiHydroFolate
dL	: Décilitre
DRO	: Dérivé Réactif de l’Oxygène

EFSA	: <i>European Food Safety Authority</i>
EPA	: Acide Eicosapentaénoïque
ERO	: Espèce Réactive de l'Oxygène
ERN	: Espèce Réactive de l'azote
FAD	: Flavine Adénine Dinucléotide
FMN	: Flavine Mononucléotide
FOS	: Fructo-OligoSaccharide
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
GALT	: <i>Gut-Associated-Lymphoid Tissue</i>
GOS	: Galacto-OligoSaccharide
GPX	: Glutathion Peroxydase
HMG-CoA	: Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA
HMP	: <i>Human Microbiome Project</i>
HPST	: Hôpital, Patients, Santé et Territoires
HSV	: Herpès Simplex Virus
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IFN-I	: Interféron de type 1
IFN- γ	: Interféron gamma
iNOS	: <i>Inductible Nitric Oxide Synthase</i>
IR	: Intervalle de Référence
ISG	: <i>Interferon Stimulated Gene</i>
kcal	: Kilocalorie
L	: Litre
LPS	: LipoPolySaccharide
LSS	: Limite Supérieure de Sécurité
MAMP	: <i>Microbe Associated Molecular Patterns</i>
MBL	: <i>Mannose-Binding Lectin</i>
mg	: Milligramme
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADP	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLR	: <i>NOD-Like Receptors</i>
nm	: Nanomètre

NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
pH	: Potentiel Hydrogène
PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PLP	: Phosphate de Pyridoxal
PP	: <i>Pellagra Preventive</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
QPS	: <i>Qualifed Presumption of Safety</i>
RLR	: <i>RIG-Like Receptors</i>
RNP	: Référence Nutritionnelle pour la Population
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SeP	: Sélénoprotéines
SCARB1	: <i>Scavenger Receptor Class B Member I</i>
SOD	: SuperOxyde Dismutase
SPM	: <i>Specialized Pro-resolving Mediators</i>
SR-BI	: <i>Scavenger Receptor Class B Member I</i>
TCR	: <i>T Cell Receptors</i>
Th	: T helper
THF	: Tétrahydrofolate
TLR	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factors</i>
TPP	: Thiamine Pyrophosphate
UV	: Ultraviolet
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNR	: Valeurs Nutritionnelles de Référence
µg	: Microgramme
µmol	: Micromole

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résumé du métabolisme de la vitamine D.....	27
Figure 2 : Cycle de la vitamine K	29
Figure 3 : La dihydrofolate réductase active le folate	35
Figure 4 : Rôle joué par le foie dans le métabolisme du fer.....	43
Figure 5 : Cycle de l'urée.....	48
Figure 6 : Voies par lesquelles les acides aminés peuvent être convertis en glucose (néoglucogenèse).....	49
Figure 7 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	58
Figure 8 : Leucopoïèse	59
Figure 9 : Localisation des récepteurs cellulaires du système immunitaire inné	61
Figure 10 : Réponse inflammatoire aiguë	62
Figure 11 : Phagocytose et lyse intracellulaire des microbes.....	63
Figure 12 : Activités antivirales des interférons de type I.....	64
Figure 13 : Récepteurs activateurs et inhibiteurs des cellules NK.....	65
Figure 14 : Induction et phases effectrices de l'immunité cellulaire	67
Figure 15 : Rôle des réponses T dans les différents types de réponses immunes contre les micro-organismes.....	68
Figure 16 : Mécanismes par lesquels les lymphocytes T cytotoxiques CD8 + (CTL) tuent des cellules infectées	69
Figure 17 : L'immunité mucoale intestinale, un fin équilibre entre tolérance et inflammation	74
Figure 18 : Formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN)	79
Figure 19 : Quelques produits de la gamme PILEJE	87
Figure 20 : Quelques produits de la gamme NUTERGIA	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Acides aminés essentiels et non essentiels.....	46
Tableau 2 : Sources alimentaires des acides aminés essentiels.....	47

INTRODUCTION

Maladies chroniques, cancers, maladies infectieuses et bien d'autres, le monde actuel est rythmé par l'accroissement de pathologies qui semblent être de plus en plus complexes. Cet accroissement est le résultat de différents facteurs néfastes pour notre santé : la consommation d'alcool ou de tabac, la pollution, une hygiène non rigoureuse, la dégradation qualitative des aliments ou encore des mauvaises habitudes alimentaires (restauration rapide, grignotage, consommation de plats préparés, etc.). Ainsi, de nouvelles médecines, à visée préventive, se sont développées pour éviter l'apparition ou ralentir la progression des maladies. On peut citer la micronutrition. Développée dans les années 90, cette discipline qui correspond à la science des micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments, etc.) permet, en cas de diagnostic positif à une maladie, non pas de remplacer le traitement médicamenteux mais au contraire, de l'accompagner. Par contre, en l'absence de maladie, cette discipline permet de préserver sa santé. Cela est possible en respectant des recommandations nutritionnelles qui préconisent une alimentation variée et équilibrée.

Ce concept de « préserver sa santé » est quelque chose qui est de plus en plus recherché par les individus. Tous les jours, nous sommes exposés à des virus qui obligent notre système immunitaire à s'activer. De plus en plus soucieux pour leur santé, les individus recherchent principalement à conserver une parfaite immunité, d'autant plus depuis l'émergence du virus de la COVID-19. Depuis, l'usage de compléments alimentaires a connu une forte augmentation.

Le but de cette thèse est de montrer, à travers une synthèse bibliographique, quel est l'intérêt de la micronutrition dans la prévention des infections virales. Pour cela, la thèse se décompose en deux parties. La première partie traitera de la micronutrition, avec ses généralités, l'objectif de cette démarche et les différentes catégories de micronutriments. La deuxième partie traitera de la physiopathologie des infections virales, des caractéristiques de l'immunité antivirale, et de l'intérêt de la démarche micronutritionnelle pour prévenir une infection virale. Enfin, une conclusion finalisera cette thèse.

1. LA MICRONUTRITION

1.1. Généralités sur la micronutrition

1.1.1. Une composante de la nutrition [1, 2]

La micronutrition est une branche de la nutrition, tout comme la macronutrition. Nous allons commencer par définir différents termes relatifs à la nutrition, et nous verrons que macronutrition et micronutrition sont étroitement liées.

Pour commencer, le but de l'alimentation est de couvrir les besoins énergétiques et qualitatifs de l'organisme humain. Pour cela, les aliments que nous ingérons apportent des substrats utiles à la production d'énergie, qui est exprimée en calories. Ces substrats sont en fait des nutriments, définis comme des éléments organiques ou inorganiques nécessaires à tout organisme vivant, et qui ne nécessitent pas de transformation chimique préalable pour être assimilés par ce dernier. Essentiels au développement, à la croissance et à l'entretien de l'organisme, ils sont regroupés en deux catégories : les macronutriments et les micronutriments.

Les macronutriments regroupent les glucides (ou hydrates de carbone), les lipides et les protéines. Ils sont indispensables à l'organisme puisqu'ils sont des constituants des cellules et ils ont pour rôle de fournir les calories et donc de l'énergie à ce dernier. Pour cela, ces molécules vont être scindées en plus petites molécules pour être plus facilement absorbées à travers la paroi intestinale et ainsi pouvoir exercer leur action. Pour rappel, les glucides seront majoritairement absorbés sous forme de monosaccharides, les protéines sous forme d'acides aminés, et les lipides sous forme d'acides gras (saturés, insaturés, indispensables).

Les micronutriments, appelés aussi éléments traces, regroupent, quant à eux, les vitamines, les minéraux, et les oligoéléments. Ils ne jouent aucun rôle énergétique mais sont indispensables au bon fonctionnement du métabolisme cellulaire. Ils sont présents en faible quantité, de l'ordre du milligramme (mg) ou du microgramme (µg). D'autres nutriments sont nécessaires au fonctionnement de l'organisme : les acides aminés essentiels et les acides gras indispensables (issus de la transformation des protéines et des lipides) mais également des modulateurs du microbiote intestinal comme les prébiotiques ou les probiotiques, qui sont respectivement,

d'après l'Académie nationale de pharmacie, des substances fermentescibles (telles que les fibres) ou des microorganismes vivants, ayant un effet bénéfique sur la flore intestinale ou sur la santé de l'hôte.

Les besoins énergétiques sont donc couverts par l'apport de macronutriments, et les besoins qualitatifs par l'apport de micronutriments, et ce grâce à l'alimentation. A l'exception des vitamines D, PP et K, les micronutriments doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation car l'organisme est incapable de les synthétiser. Par contre, certains nutriments, comme les acides gras indispensables, peuvent être obtenus par la transformation de molécules présentes dans l'alimentation. Nous noterons également que la bonne assimilation de l'apport en macronutriments optimise l'apport en micronutriments.

Finalement, la nutrition correspond à l'ensemble des processus métaboliques d'absorption et de transformation des aliments par l'organisme, qui ont pour but la conservation ou la croissance de l'individu, le maintien de sa température corporelle et la formation de l'énergie dépensée au travail. De plus, d'après le Larousse médical, la nutrition est devenue une science appliquée qui permet de comprendre le fonctionnement du corps humain et de proposer des recommandations alimentaires ou médicales visant à maintenir celui-ci en bonne santé.

1.1.2. Histoire de la science nutritionnelle [3, 4]

Bien que l'alimentation et la nutrition aient été étudiées pendant des siècles, la science nutritionnelle moderne est étonnamment jeune. En effet, avant le 18^{ème} siècle, les recherches portaient notamment sur la digestibilité des aliments plutôt que sur leur composition.

Père de la chimie moderne, Antoine Lavoisier fut l'un des premiers scientifiques, dans les années 1780, à étudier le devenir des aliments après leur digestion. Le corps a besoin d'énergie pour fonctionner, c'est ainsi que ce chimiste français définit la nourriture comme un carburant et confirme que « l'échange de gaz respiratoire est une combustion comme celle d'une bougie qui brûle. »

L'eau (nutriment indispensable contenu dans toutes les cellules), les principaux constituants des aliments (glucides, lipides, protéines) et leur composition chimique sont étudiés dans la deuxième partie du 19^{ème} siècle, notamment par le chimiste allemand Justus Von Liebig, mais

aussi par le chimiste américain Wilbur Olin Atwater qui définit la « calorie » comme unité d'énergie pour la nourriture.

Arrive ensuite la mise en évidence du rôle de la nourriture dans la santé et la maladie. En effet, diverses maladies ont été associées à des carences nutritionnelles :

- Le béri-béri, associé à une carence en vitamine B1.
- Le scorbut, associé à une carence en vitamine C.
- La pellagre, associée à une carence en vitamine B3.
- Le rachitisme, associé à une carence en vitamine D.
- La xérophtalmie, associée à une carence en vitamine A.
- Les anémies nutritionnelles, principalement associées à une carence en fer.

Par exemple, le médecin japonais Takaki Kanehiro est le premier à dire, dans les années 1870, que le béri-béri provient de la malnutrition.

En 1926, la thiamine fut la première vitamine isolée par Jansen et Donath, avant d'être synthétisée en 1936 par Williams, sous forme de vitamine B1. Initialement découverte en 1912 par le chimiste polonais Casimir Funk à partir du son de riz, ce dernier avait conclu qu'elle avait la propriété de guérir les signes de béri-béri.

On peut aussi citer la vitamine C qui fut isolée pour la première fois en 1932. Découverte en 1753 par le médecin de la marine Royale Anglaise, James Lind, elle soignait le scorbut chez les marins qui consommaient du jus d'orange ou du citron.

La première moitié du 20^{ème} siècle est ainsi consacrée à l'identification et la synthèse de nombreuses vitamines et minéraux essentiels qui seront ensuite utilisés pour prévenir et traiter des maladies liées à des carences nutritionnelles.

Le milieu du 20^{ème} siècle est marqué par de nouvelles stratégies alimentaires pour lutter contre certaines maladies comme la malnutrition calorique ou les carences vitaminiques, avec le début de la commercialisation de suppléments vitaminiques, l'enrichissement de certains aliments de base en micronutriments (ajout d'iode dans le sel pour prévenir le goitre, calcium, phosphore, fer, vitamines spécifiques, etc.), l'instauration des apports nutritionnels (AJR) recommandés suite à la Seconde Guerre Mondiale.

L'accélération du développement économique et la modernisation des techniques agricoles dans les pays développés au cours des années 1970 à 1990 ont entraîné une émergence de maladies chroniques comme l'obésité, le diabète de type 2 ou le cancer, en raison d'une

alimentation devenue riche en graisses et en sucres. Des directives diététiques ont été adoptées et appliquées au sein de l'industrie alimentaire dans les années 1980, dans le but de réduire la consommation de graisses saturées et d'augmenter la consommation de fibres.

De plus, l'impact de l'alimentation sur certaines maladies a fait l'objet de travaux réalisés par le docteur Catherine Kousmine, qui avait constaté une augmentation de la fréquence des cancers, maladies auto-immunes, affections psychiatriques, depuis le début de l'ère industrielle mais aussi une modification des habitudes alimentaires suite à la modernisation des techniques industrielles pour la production alimentaire. Elle préconise ainsi le respect de plusieurs piliers, regroupés sous le nom de « méthode Kousmine », dont :

- Avoir une alimentation saine et équilibrée (pour conserver un bon fonctionnement intestinal et de l'immunité) : fruits et légumes issus de l'agriculture biologique, céréales complètes, oléagineux, huiles pressées à froid et riches en acides gras insaturés.
- Avoir une complémentation en vitamines et oligo-éléments. [5]

L'introduction de nombreux aliments transformés, et la mondialisation de l'approvisionnement alimentaire, voient le jour à la fin du 20^{ème} siècle. On s'est rendu compte que cette alimentation moderne n'apportait pas toujours l'ensemble des nutriments et micronutriments essentiels au fonctionnement optimal de l'organisme (surtout les vitamines B, le magnésium, le fer, le zinc). En effet, de grandes études menées en France (ESVITAF, de Bourgogne, du Val-de-Marne, ou encore SUVIMAX) ont montré une baisse de la densité micronutritionnelle de certains aliments (aliments gras et/ou sucrés, plats préparés, etc.) - on parle pour ces aliments de « calories vides » - d'où l'arrivée de compléments alimentaires. [6]

Enfin, les études portent aujourd'hui sur le séquençage des microorganismes présents dans l'organisme (peau, muqueuses, système digestif) pour mieux comprendre leur rôle. Par exemple, le Human Microbiome Project (HMP), lancé en 2008, a permis d'étudier la structure et la fonction du microbiote intestinal. [7] La diversité bactérienne de ce microbiote est influencée par l'alimentation et son altération peut être influencée par une diminution de la diversité alimentaire. [8, 9]

1.1.3. Définition de la micronutrition

1.1.3.1. Principe et champs d'application [10]

La micronutrition est la discipline qui s'intéresse aux micronutriments présents dans l'alimentation, et à la façon dont l'organisme les utilise. Elle repose sur une approche personnalisée car les besoins en micronutriments diffèrent selon les individus. Ils dépendent de facteurs constitutionnels propres à chacun, de facteurs environnementaux (pollution, tabac, alcool, etc.) mais aussi de l'existence d'un état physiologique particulier (comme la grossesse) ou pathologique.

En pratique, la micronutrition vise à dépister les déficits ou déséquilibres en micronutriments et à les corriger par une modification de l'alimentation et, si nécessaire, une complémentation adaptée. Elle consiste à mieux choisir son alimentation en fonction des besoins et des tolérances alimentaires, à compléter sur mesure en fonction des besoins et des problèmes de santé, et à moduler le microbiote intestinal (ensemble des microorganismes qui colonisent l'intestin) .

Les champs d'application sont multiples : la prévention de certains troubles (maladies cardiovasculaires, métaboliques, et dégénératives, ostéoporose, surpoids, troubles fonctionnels digestifs, troubles de l'humeur et du sommeil), la nutrition du sportif, les défenses immunitaires, l'alimentation santé (le fait de suivre des recommandations nutritionnelles précises en faveur d'une alimentation équilibrée et diversifiée pour éviter l'apparition de maladies chroniques) et le sevrage tabagique.

1.1.3.2. Concept des maillons faibles [11]

Chacun d'entre nous présente un état physiologique et des paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, teneur en minéraux, etc.) qui, lorsqu'ils sont compris dans des valeurs correctes, permettent aux fonctions et aux réactions de l'organisme d'être normales. Connu au 19^{ème} siècle comme le père de la physiologie, Claude Bernard définissait cet état physiologique comme la capacité de l'organisme à réagir face aux éléments extérieurs pour maintenir les conditions du milieu intérieur constantes. Par cette propriété, l'état physiologique est considéré comme optimal. [12] Celui-ci est aussi soutenu par la présence de molécules apportées par l'alimentation, comme les micronutriments.

De plus, un état physiologique non optimal peut être responsable de dysfonctionnements cellulaires et donc de troubles fonctionnels (troubles digestifs, infections, troubles circulatoires, fatigue, etc.). La démarche micronutritionnelle consiste ainsi à établir des liens probables entre les troubles fonctionnels observés et les micronutriments absents dans la cellule. Cette démarche concerne principalement quatre systèmes, appelés « maillons faibles », nécessitant un apport régulier de micronutriments pour faire fonctionner les cellules de l'organisme.

Les maillons faibles de l'organisme sont les suivants :

- L'interface digestive : il s'agit d'une zone d'échange qui permet l'assimilation des micronutriments et l'élimination des déchets.
- La protection cellulaire : les cellules subissent quotidiennement des agressions de l'environnement extérieur et intérieur qui se traduisent par la production de radicaux libres, agressifs pour notre organisme, il est donc essentiel de les neutraliser pour garantir l'intégrité des cellules.
- La communication cellulaire : les membranes cellulaires sont majoritairement composées d'acides gras, qui permettent une bonne souplesse et fluidité membranaire, et donc de garantir la qualité des échanges cellulaires.
- La fonction cerveau : le cerveau utilise les protéines nécessaires à la synthèse des neuromédiateurs, qui contrôlent le comportement, l'humeur, le sommeil.

Il est essentiel de maintenir ou de rétablir ces quatre maillons critiques, en amont de l'apparition de troubles fonctionnels, afin d'optimiser l'état de santé de chacun. La micronutrition s'inscrit donc dans une démarche de prévention et/ou de suivi de traitement pour une pathologie donnée, afin de préserver un bien être quotidien et une santé à long terme.

1.2. Objectifs de la micronutrition

1.2.1. Couvrir les besoins nutritionnels [13, 14]

L'industrialisation de l'alimentation et l'émergence des plats préparés ont entraîné un déséquilibre nutritionnel dans nos assiettes, constaté au cours de plusieurs études françaises citées précédemment (ESVITAF, de Bourgogne, du Val-de-Marne, ou encore SUVIMAX).

Riche en certains nutriments comme les graisses et les sucres, l'alimentation s'est appauvrie en d'autres composants essentiels, tels que les micronutriments. [6] La micronutrition va, en ce sens, contribuer à couvrir les besoins nutritionnels.

Les besoins nutritionnels expriment la quantité de nutriments, de micronutriments et d'énergie qui permet de couvrir les besoins en tenant compte de la quantité réellement absorbée. Ils sont évalués en déterminant la quantité par jour nécessaire au maintien des grandes fonctions de l'organisme, dans le but de prévenir des carences cliniques.

Dans chaque pays, des recommandations sur ces besoins ont été fixées par les autorités sanitaires. Anciennement définis sous le nom d' « apports journaliers recommandés » (AJR), soit la quantité de nutriments nécessaire à la couverture des besoins physiologiques, ils se nomment aujourd'hui « valeurs nutritionnelles de référence » (VNR) et représentent donc la quantité de nutriments nécessaire à un individu pour rester en bonne santé. Définie par l'EFSA (*European Food Safety Authority*), la VNR est obtenue par le regroupement de plusieurs critères suite à des études expérimentales :

- Le « besoin nutritionnel moyen » (BNM) : il s'agit du besoin quotidien moyen en micronutriment, calculé à partir d'études expérimentales et de données individuelles.
- La « référence nutritionnelle pour la population » (RNP) : il s'agit de l'apport quotidien, calculé à partir du BMN, qui couvre en théorie les besoins de 97,5 % de la population considérée. Elle correspond à l'ancien terme, « apport nutritionnel conseillé » (ANC), et prend en compte le fait que les besoins font l'objet d'une variabilité inter-individuelle selon le sexe, l'âge, ou encore des états physiologiques particuliers (hommes, femmes, enfants, adolescents, adultes).
- L' « apport satisfaisant » (AS) : il s'agit de l'apport quotidien moyen d'une population ou d'un sous-groupe dont le statut nutritionnel est adéquat. Ce terme est utilisé lorsque le BNM et la RNP ne peuvent pas être estimés (par manque de données expérimentales).
- L' « intervalle de référence » (IR) : il s'agit de l'intervalle pour lequel on considère que l'apport en nutriment est satisfaisant pour rester en bonne santé. Il s'agit d'une référence nutritionnelle spécifique aux macronutriments, exprimée en pourcentage de l'apport énergétique total.
- Pour certains nutriments, la « limite supérieure de sécurité » (LSS) : il s'agit de l'apport journalier maximal d'un nutriment à ne pas dépasser, sous risque de présenter un effet néfaste sur la santé.

Les références nutritionnelles en vitamines et en minéraux sont présentées en annexe.

1.2.2. Eviter les carences nutritionnelles

On parle de carences nutritionnelles lorsque les quantités de nutriments nécessaires au fonctionnement du métabolisme sont inférieures aux quantités demandées. L'organisme humain a besoin d'un apport quotidien de nutriments en quantité suffisante pour maintenir ses fonctions corporelles. La carence de l'un de ces nutriments peut entraîner des troubles dans la physiologie de l'organisme, même si les autres éléments sont en large excès. Il est donc nécessaire de prévenir ces potentielles carences en commençant par adopter une alimentation équilibrée.

1.2.2.1. Pourquoi manquons-nous de micronutriments ?

La principale raison pour laquelle nous manquons de micronutriments est la dégradation de la qualité nutritionnelle de l'alimentation. En effet, l'alimentation a connu de nombreuses modifications, en raison de son industrialisation, de la généralisation de l'agriculture, du développement de l'élevage ou encore de la transformation des aliments. Ces modifications ont considérablement appauvri l'apport en micronutriments, par exemple :

- La cuisson des aliments est responsable d'une dégradation vitaminique et donc d'une diminution des teneurs en vitamines.
- L'utilisation d'herbicides, de pesticides, d'additifs, de polluants, et le raffinage des pains, ont également un impact sur la teneur en micronutriments. [15]

On observe également une augmentation de la quantité calorique consommée de par des modifications du mode de vie associées à une baisse des dépenses énergétiques, une diminution de la qualité nutritionnelle des calories (on parle de « calories vides »), ainsi qu'une densité micronutritionnelle (c'est-à-dire la quantité d'une vitamine ou d'un minéral dans un aliment par rapport au nombre de calories qu'il contient) qui est trop faible. La population consomme de plus en plus des produits amenant plus de calories que de micronutriments essentiels à notre fonctionnement comme les vitamines et les minéraux.

Le manque de micronutriments peut être dû à l'écosystème intestinal. En effet, la muqueuse intestinale est tapissée de milliers de bactéries, qui constituent le microbiote, et participent à l'assimilation digestive des micronutriments. Des études chez l'Homme ont démontré que des aliments de bonne qualité et riches en fibres (fruits, légumes) vont consolider le microbiote, alors que des aliments de mauvaise qualité (aliments transformés) vont l'endommager et aboutir à une malabsorption des nutriments. [8, 9]

De plus, des polluants environnementaux et alimentaires vont par exemple provoquer des inflammations au niveau de la muqueuse intestinale, entraînant alors une perturbation de l'assimilation des micronutriments et donc une diminution de leur concentration au sein de l'organisme. On peut citer : des composés néoformés (formés lors de la transformation des aliments) comme les amines hétérocycliques, des métaux lourds comme le plomb, des additifs alimentaires comme les émulsifiants, les édulcorants, les nanoparticules (dioxyde de titane), des perturbateurs endocriniens constituant les emballages alimentaires comme les bisphénols (le bisphénol A, interdit en France depuis 2015, a été remplacé par d'autres bisphénols qui font actuellement l'objet d'études), etc. [16]

1.2.2.2. Populations à risque de carences [17, 18]

Nous avons vu précédemment que les besoins varient selon l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique, l'état physiologique, les habitudes alimentaires. De ce fait, différentes populations sont à risque de carence de par des métabolismes différents, il s'agit des enfants, des adolescents, des femmes enceintes, des personnes âgées, et des sportifs.

Les nourrissons et jeunes enfants ont des besoins quantitatifs et qualitatifs plus spécifiques pour assurer leur croissance : apport protéique, apport lipidique, apport glucidique, apport hydrique, apport d'acides gras essentiels, apport de fer, apport de calcium.

Les enfants et adolescents ont des besoins quantitatifs plus importants du fait d'une croissance accélérée liée à la puberté et au niveau d'activité physique. Ils peuvent être sujets aux carences nutritionnelles du fait de leur comportement vis-à-vis de l'alimentation. En effet, ils sont plus attirés par des repas déséquilibrés (trop gras ou trop sucrés), du grignotage ou par de la restauration rapide.

Lors d'une grossesse, une surveillance nutritionnelle est essentielle dès la phase pré-conceptionnelle puisque l'état nutritionnel de la mère va conditionner le développement fœtal et néonatal. La première moitié de la grossesse est marquée par la constitution des réserves maternelles destinées à être utilisées durant la deuxième moitié pour la croissance fœtale. Des adaptations physiologiques s'effectuent ainsi chez la mère, par exemple, l'augmentation de l'absorption intestinale de certains micronutriments comme le fer ou le calcium.

Les carences nutritionnelles dès la période pré-conceptionnelle vont donc avoir des effets délétères chez la mère et l'enfant. Il en est particulièrement ainsi dans les pays en voie de développement où des programmes de supplémentations sont préconisés par l'OMS. Dans les pays développés, l'intérêt d'une supplémentation pour certains micronutriments est discuté : la seule qui s'impose concerne l'acide folique (ou vitamine B9), de la phase pré-conceptionnelle jusqu'à la fin du premier trimestre.

Les situations à risque nutritionnel chez la femme désirant une grossesse sont le tabagisme, l'alcool, la toxicomanie, le végétarisme, l'insuffisance pondérale mais aussi l'obésité.

Le vieillissement est un phénomène physiologique qui s'accompagne de modifications corporelles, métaboliques, comportementales, et qui justifie une adaptation des apports corporels. La masse grasse augmente alors que la masse musculaire diminue. Ce phénomène étant amplifié par la baisse de l'activité physique et une carence en protéines, il est essentiel de maintenir des apports conséquents afin d'éviter la dénutrition.

Concernant le sportif, les apports alimentaires, généralement plus conséquents que chez le sujet sédentaire, dépendent de la pratique sportive et des objectifs à atteindre, mais aussi des dépenses énergétiques.

Enfin, des facteurs génétiques interviennent. Des chercheurs de l'Inra et d'Aix Marseille Université ont étudié les gènes impliqués dans l'assimilation des micronutriments (par exemple, le gène *SCARB1* code pour un transporteur de cholestérol *SR-BI* impliqué dans l'absorption intestinale du cholécalciférol), ils ont montré que celle-ci est modulée par des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) (variations d'un seul nucléotide (composant de l'ADN) au sein d'une population) situés dans ces gènes mais aussi par le nombre de copies de ces gènes. [19, 20]

1.3. Différentes catégories de micronutriments

Les micronutriments sont classés en différentes catégories : les vitamines, les sels minéraux, les oligoéléments. Nutriments essentiels, les acides aminés et les acides gras ne sont pas des micronutriments à proprement parler mais sont, comme ces derniers, indispensables au fonctionnement de l'organisme. Il en est de même pour les probiotiques et les prébiotiques, considérés comme des éléments de micronutrition.

1.3.1. Vitamines [21, 22, 23]

Les vitamines sont des molécules organiques nécessaires à l'organisme et indispensables à la vie, que l'Homme ne peut synthétiser. Elles interviennent dans l'activation de réactions biochimiques en jouant le rôle de coenzyme, mais ont aussi des rôles non enzymatiques comme par exemple, la protection antioxydante des cellules et des molécules. On les distingue selon leurs fonctions, leur hydrosolubilité ou leur liposolubilité. Elles sont donc divisées en deux catégories : les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C). Les vitamines liposolubles sont absorbées avec les graisses alimentaires et sont stockées dans l'organisme, elles peuvent s'y accumuler en grande quantité, et ainsi être toxiques si elles sont prises en excès. *A contrario*, les vitamines hydrosolubles (solubles dans l'eau) sont absorbées plus facilement, ne sont pas stockées dans l'organisme mais sont éliminées dans les urines lorsque leur concentration plasmatique s'élève, d'où l'importance d'un apport régulier en cette classe vitaminique.

1.3.1.1. Vitamine A (rétinol)

En raison de la présence d'une fonction alcool primaire, la vitamine A est également appelée « rétinol » (structure établie en 1931). Apportée par l'alimentation, elle est absorbée au niveau intestinal puis acheminée, *via* le sang et la lymphe, vers le foie où elle est stockée (90 % des réserves, le reste étant stocké dans le tissu adipeux) ou transformée en formes oxydées « rétinol » et « acide rétinoïque », excrétées dans la bile. Selon les besoins de l'organisme, le rétinol peut également être obtenu à partir de caroténoïdes pro-vitaminiques comme le bêta-carotène, notamment au niveau intestinal. Peu éliminée par voie rénale, la vitamine A est toxique si elle est apportée par excès.

La vitamine A possède essentiellement un rôle dans la vision crépusculaire : lorsque la lumière diminue, elle permet la synthèse de pigments photosensibles au sein des bâtonnets de la rétine tel que la rhodopsine (rétinal + opsine). Une carence en vitamine A est donc responsable d'héméralopie (défaut de vision nocturne) et de xérophtalmie (sécheresse oculaire). Outre son importance dans la vision, la vitamine A joue aussi un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire (en freinant les processus de kératinisation) des tissus épithéliaux principalement. Son manque peut donc être responsable d'une sécheresse cutanée. La vitamine A intervient également dans la résistance aux infections.

Les principales sources alimentaires de la vitamine A sont les produits d'origine animale (foie, huile de foie de poisson, œufs), les produits laitiers (beurre, lait, fromages), les fruits et légumes (notamment sources de provitamines).

1.3.1.2. Vitamine D (calciférol)

La vitamine D existe sous deux formes dont les structures ont été établies en 1936 : l'ergocalciférol (ou vitamine D2) qui est une forme végétale, et le cholécalciférol (ou vitamine D3), forme endogène obtenue à partir du 7-déhydroxy-cholestérol : présent dans le derme, il s'agit du précurseur de la vitamine D3, qui sous l'action du rayonnement ultraviolet (UV-B), se convertit en cholécalciférol, puis en forme active grâce à des réactions d'hydroxylation. Les besoins de l'organisme sont normalement couverts par l'exposition au soleil, mais la vitamine D3 est aussi d'origine exogène : apportée par l'alimentation lorsque l'exposition solaire est faible, elle est absorbée par l'intestin grêle avec les lipides alimentaires, métabolisée dans le foie, puis activée dans les reins. Pour remarque, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais dans les tissus adipeux et le muscle.

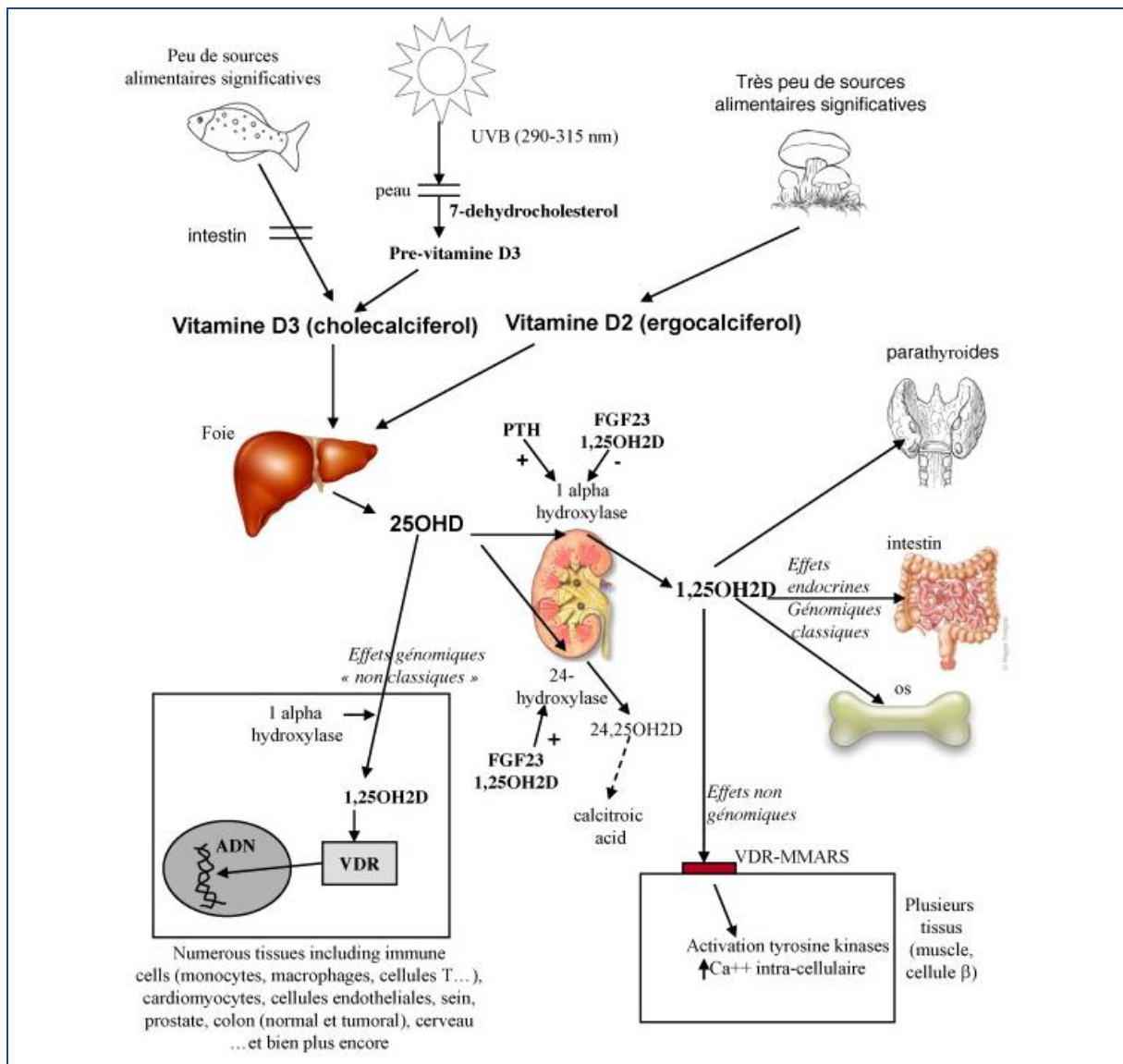


Figure 1 : Résumé du métabolisme de la vitamine D

Souberbielle, Maruani, et Courbebaisse. « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves ». *La Presse Médicale*, 42, n°10, p 1343-1350. Elsevier Masson. 2013.

La vitamine D joue principalement un rôle dans le métabolisme phosphocalcique. C'est une hormone hypercalcémiant nécessaire à l'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal pour maintenir leur homéostasie. Elle intervient dans la minéralisation des os, du cartilage et des dents. Ainsi, un déficit en vitamine D peut se manifester par le rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie (décalcification osseuse) chez l'adulte, ou une diminution de la minéralisation osseuse notamment chez la femme ménopausée (risque d'ostéoporose).

A contrario, un surdosage lors d'une supplémentation peut entraîner une hypercalcémie aiguë se traduisant à terme par des atteintes rénales irréversibles.

Les principales sources alimentaires de la vitamine D sont les huiles de foie de poissons et, dans une moindre mesure, les poissons gras comme le hareng, le saumon, les sardines ou le maquereau.

1.3.1.3. Vitamine E (tocophérols)

Regroupant quatre tocophérols (alpha, bêta, delta, gamma) et quatre tocotriénols (alpha, bêta, delta, gamma), la vitamine E, liposoluble, est résorbée au niveau intestinal en présence de sels biliaires et de corps gras, puis transportée vers le foie et vers le tissu adipeux où elle est essentiellement stockée.

La vitamine E, en synergie avec la vitamine C, a pour principale propriété une activité antioxydante : elle neutralise les radicaux libres pour protéger les membranes cellulaires et les acides gras de la peroxydation lipidique. La vitamine E intervient aussi dans la protection des globules rouges pour éviter leur hémolyse, et dans les plaquettes pour éviter leur agrégation excessive (risque de thrombose). La vitamine E joue aussi un rôle dans l'immunité et la fertilité. Il n'existe pas de carence ou de surdosage avérés en vitamine E, cependant, une concentration trop importante peut engendrer une potentialisation des antivitamines K (risque hémorragique).

Les principales sources alimentaires de la vitamine E sont les huiles végétales (huiles de germes de céréales), les fruits oléagineux, les produits d'origine animale (foie, lait, beurre, œufs) et les légumes verts.

1.3.1.4. Vitamine K (phylloquinones)

Découverte à la fin des années 1920, la vitamine K (K pour *Koagulation*) regroupe la phylloquinone ou phytoménadione (vitamine K1), forme naturelle et exogène présente dans les plantes, les ménaquinones (vitamine K2) synthétisées par les bactéries intestinales et qui constituent la principale forme de stockage chez l'Homme et l'animal, et la ménadione (vitamine K3), forme synthétique. Principalement absorbée au niveau de l'intestin grêle avec

présence de bile, la vitamine K est essentiellement stockée au niveau du foie ou distribuée dans divers tissus notamment les tissus graisseux.

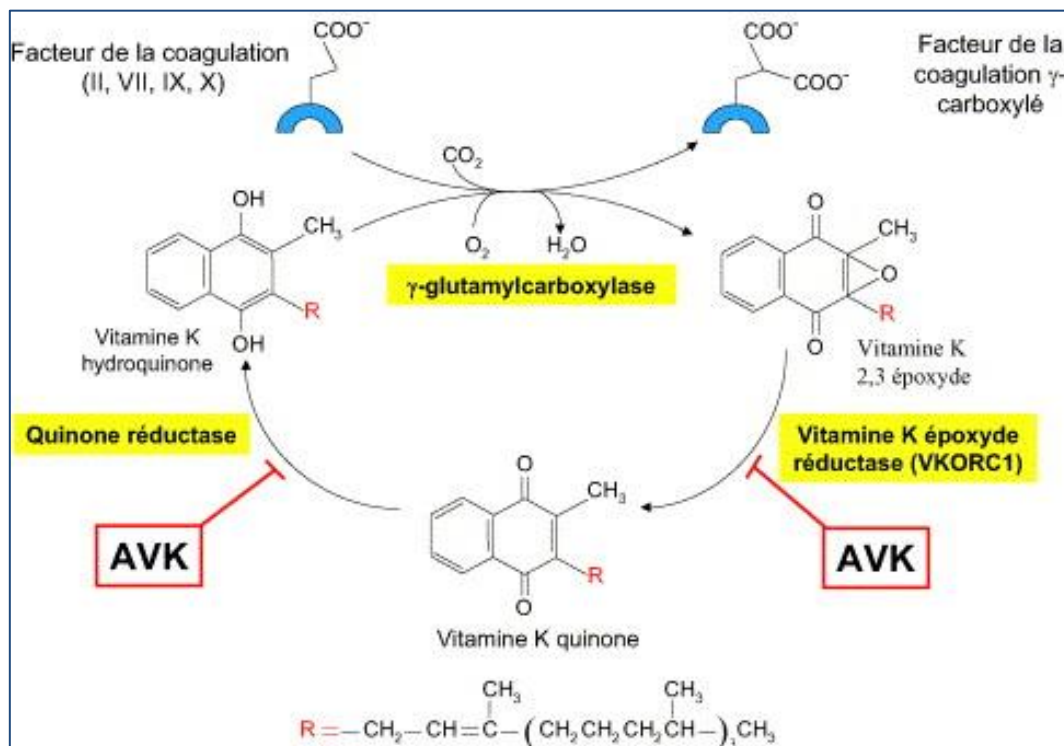


Figure 2 : Cycle de la vitamine K

Loriot, et Beaune. « La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux ». *La Revue de Médecin Interne*, 27, n°12. Elsevier Masson. 2006.

La vitamine K1 est impliquée dans l'activation, au niveau du foie, de protéines pro-coagulantes (prothrombine, proconvertine, facteur anti-hémophilique B, facteur Stuart, protéines C et S) nécessaires à la synthèse de certains facteurs de la coagulation ; un déficit entraîne donc des troubles de la coagulation (hémorragies, prolongement du temps de la coagulation sanguine, etc.). La vitamine K2, elle, intervient dans le métabolisme du calcium ; un déficit entraîne donc une moins bonne fixation du calcium sur la trame osseuse. Les déficits alimentaires restent rares mais peuvent induire des troubles de l'absorption des lipides. Il n'existe pas de surdosage responsable de désordres de l'hémostase, sauf dans le cas d'une prise d'antivitamines K.

Les principales sources alimentaires de vitamine K sont les farines de poissons, les choux et les épinards.

1.3.1.5. Vitamine B1 (thiamine)

La vitamine B1 ou thiamine ou aneurine, qui fut la première substance isolée contenant une fonction amine et indispensable à la vie (d'où l'apparition du terme de « vitamine »), est difficilement absorbée au niveau intestinal avant d'être transformée en forme active, notamment dans le foie, sous forme de pyrophosphate de thiamine ou co-carboxylase ou thiamine pyrophosphate (TPP). Elle n'est pas stockée dans l'organisme, mais diffuse dans tous les tissus, notamment le cœur, le rein, le foie et le cerveau où elle est utilisée.

La vitamine B1 est particulièrement impliquée dans l'assimilation, le métabolisme des glucides et la production d'énergie. Son besoin est dépendant des apports protidiques, glucidiques et lipidiques : il est augmenté en cas de régime riche en glucides et d'augmentation d'activité métabolique (sportifs, travailleurs de force, femmes enceintes). Du fait d'un métabolisme essentiellement gluco-dépendant, la thiamine permet le bon fonctionnement des systèmes nerveux (rôle de neurotransmetteur) et musculaire. La carence en vitamine B1 peut se traduire par des manifestations neurologiques (atteinte nerveuse et musculaire) et cardiovasculaires (insuffisance cardiaque). Ces manifestations sont retrouvées dans la forme majeure de la carence en vitamine B1, appelée « béri-béri », et dont les principaux symptômes sont l'amaigrissement et l'asthénie. Cette carence peut être due à une insuffisance d'apport alimentaire, l'alcoolisme ou encore une malabsorption intestinale. L'organisme ne possédant pas de réserves en thiamine, il est, de ce fait, nécessaire d'avoir un apport quotidien suffisant par l'alimentation. L'excédent d'apport n'est pas toxique, il est principalement éliminé par voie urinaire.

Les principales sources alimentaires de vitamine B1 sont la levure sèche, les céréales complètes, les légumineuses, la viande de porc et les abats.

1.3.1.6. Vitamine B2 (riboflavine)

La vitamine B2 exerce son action, après absorption intestinale, sous forme de dérivés phosphorylés : la flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotide (FAD). Une proportion de ces dérivés se lie ensuite aux protéines plasmatiques et diffuse dans divers tissus, est stockée en réserve ou est éliminée dans les urines.

La riboflavine est en fait un précurseur du FMN et du FAD. Ceux-ci se comportent comme des transporteurs d'électrons dans la chaîne respiratoire. Ils régulent le métabolisme énergétique. Ils jouent aussi un rôle dans le catabolisme des acides gras et des acides aminés, et un rôle antioxydant (activation de la glutathion réductase intervenant dans les systèmes antioxydants). Une carence en vitamine B2 (rare) apparaît notamment lors de malabsorption, de besoins accrus ou de régimes hypocaloriques non équilibrés, et se traduit principalement par des lésions cutané-muqueuses : inflammation de la langue, perlèche, dermite séborrhéique au niveau du visage, lésions génito-anales ou atteinte oculaire.

Les principales sources alimentaires de vitamine B2 sont les produits d'origine animale (abats, viandes, poissons), et les laitages, mais aussi les œufs, les fruits secs et oléagineux, les céréales complètes ou la levure sèche.

1.3.1.7. Vitamine B3 ou PP (acide nicotinique)

Parfois nommée niacine, la vitamine B3 comprend deux métabolites : l'acide nicotinique et du nicotinamide. La vitamine B3 peut être d'origine endogène et synthétisée à partir du tryptophane (acide aminé essentiel), mais elle est majoritairement apportée par l'alimentation. Dans ce cas, elle est absorbée au niveau intestinal, puis captée par les globules rouges et le foie, puis transformée en coenzymes actifs : le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), qui sont retrouvés dans tous les tissus mais surtout dans le foie. La vitamine B3 est principalement éliminée dans les urines.

Comme pour la vitamine B2, la vitamine B3 intervient comme cofacteur d'oxydoréduction dans le métabolisme énergétique du glucose, des acides aminés et des acides gras. Cette vitamine possède une action hypolipémiante à haute dose (diminue le cholestérol et les triglycérides) et intervient aussi dans la régénération des tissus. La carence en vitamine B3 est appelée pellagre, d'où le nom de vitamine PP (*Pellagra Preventive factor*) : les signes les plus courants sont des troubles cutanés (dermatite photosensible, lésions cutanées), des troubles digestifs (diarrhée, vomissements) et des troubles nerveux (démence, fatigue, dépression). La vitamine B3 n'est pas toxique aux doses nutritionnelles mais peut l'être, notamment au niveau hépatique, à des doses trop élevées.

Les principales sources alimentaires de vitamine B3 sont la levure sèche, le foie, les viandes, les poissons, les céréales complètes, le lait et les œufs.

1.3.1.8. Vitamine B5 (acide pantothénique)

Aussi appelée acide pantothénique, la vitamine B5 est présente dans toutes les cellules (cellules végétales, cellules animales, microorganismes). Dans l'organisme humain, elle est absorbée par la muqueuse intestinale, diffusée dans les tissus (dont le foie et le muscle), puis activée dans toutes les cellules de l'organisme (sous contrôles métabolique et hormonal). L'acide pantothénique non métabolisé est excrété dans les urines.

La vitamine B5 est un constituant essentiel de l'acétyl-coenzyme-A et ainsi un transporteur universel des groupements acyl. L'acétyl-CoA provient essentiellement des glucides (*via* le pyruvate), des acides gras (*via* la bêta-oxydation) et de quelques acides aminés (tryptophane, leucine, isoleucine, lysine) et joue un rôle dans leur métabolisme. De ce fait, la vitamine B5 intervient dans le cycle de Krebs, la synthèse des acides gras, la cétogenèse et la synthèse du cholestérol (à partir de l'HMG-CoA et des corps cétoniques) et des hormones thyroïdiennes.

Les besoins étant largement couverts, une déficience en vitamine B5 est rare mais peut être présente notamment lors de nutrition parentérale non supplémentée, et se manifester par une perte des cheveux, de la fatigue, des désordres cutanés (eczéma), neurologiques, cardiaques (hypotension, tachycardie) et gastro-intestinaux (douleurs abdominales, ulcère, nausées, gaz, ballonnements). La vitamine B5 n'est pas toxique, cependant, elle peut entraîner des diarrhées en cas de doses trop élevées.

On retrouve la vitamine B5 dans tous les aliments mais principalement dans la levure sèche, les viandes, les œufs, les produits laitiers et les céréales complètes.

1.3.1.9. Vitamine B6 (pyridoxine)

Le terme de vitamine B6 regroupe trois composés très voisins : pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine. Ces derniers sont absorbés au niveau de l'intestin grêle avant d'être transformés par le foie en phosphate de pyridoxal (PLP), forme biologiquement active qui est diffusée dans la circulation sanguine (liée à l'albumine au niveau du plasma et à l'hémoglobine au niveau des

globules rouges), puis vers tous les tissus comme le cerveau, les reins, la rate et les muscles. La vitamine B6 est éliminée par voie urinaire.

Le coenzyme actif de la vitamine B6 intervient majoritairement dans le métabolisme des acides aminés et la synthèse de neurotransmetteurs (notamment la dopamine, l'histamine, la sérotonine et le GABA). Mais il est aussi nécessaire au métabolisme du glycogène musculaire et à la synthèse de l'hémoglobine. La carence en vitamine B6 peut résulter d'un manque d'apport, d'une malabsorption mais surtout d'une perturbation du métabolisme de la vitamine B6. Elle est fréquemment observée en cas d'alcoolisme chronique ou de prise de certains médicaments (isoniazide, hydralazine, contraceptif oral), et se manifeste par une anémie, des troubles cutanés (acné, dermite séborrhéique, eczéma) et des troubles du système nerveux (convulsions, dépression). La vitamine B6 est l'un des médicaments les moins toxiques, toutefois, l'administration de fortes doses peut induire une neuropathie périphérique sensitive qui régresse à l'arrêt de la prise.

Les principales sources alimentaires de vitamine B6 sont les produits d'origine animale (foie, volaille, poisson), les fruits oléagineux, la banane, les céréales complètes et les légumineuses.

1.3.1.10. Vitamine B8 (biotine)

La vitamine B8, ou vitamine H, ou biotine, dont la structure fut établie en 1941, ne peut pas être synthétisée par l'Homme ; en revanche, elle est produite en quantités non négligeables par les bactéries intestinales. Il s'agit d'un cofacteur de carboxylases « biotine dépendantes », c'est pour cette raison qu'elle diffuse principalement, après absorption dans l'intestin grêle, dans les tissus riches en carboxylase, surtout le foie, elle est ensuite éliminée en majorité par voie rénale.

La vitamine B8 participe à la production d'énergie nécessaire aux cellules de l'organisme. Elle intervient, en effet, dans le métabolisme cellulaire du glucose, des acides gras et des acides aminés à chaîne ramifiée. Elle joue aussi un rôle dans la protection de la peau, des yeux et des phanères. Bien que rare, un déficit en vitamine B8 peut être observé en cas de déficits congénitaux en carboxylases, lors d'une consommation trop importante de blanc d'œuf cru, très riche en avidine (glycoprotéine chélatrice de la biotine empêchant son absorption) ou bien chez des malades bénéficiant d'une alimentation artificielle sans autres apports supplémentaires en

biotine. Cliniquement, la carence se caractérise par des troubles digestifs (perte d'appétit, vomissements), des troubles cutanés (dermatites, chute de cheveux), des troubles neurologiques (ataxie, convulsions, retard de développement chez l'enfant) et des accès d'acidose métabolique. Il n'y a pas de toxicité connue chez l'Homme même en cas de fortes doses.

Les principales sources alimentaires de la biotine sont la levure sèche, les abats, les œufs, les champignons, les légumineuses et, en quantité moindre, les viandes, les poissons, et les céréales complètes.

1.3.1.11. Vitamine B9 (acide folique)

La vitamine B9 est un terme général regroupant les folates naturellement présents dans l'alimentation, et l'acide folique, ou acide ptéroylglutamique, forme synthétique de base, utilisé pour l'utilisation pharmaceutique. La vitamine B9 est absorbée au niveau de l'intestin grêle avant d'être majoritairement distribuée vers le foie (principal organe de stockage permettant de couvrir les besoins en acide folique pendant 4 mois), les cellules de la moelle osseuse, le liquide céphalorachidien et les reins. Pour être actif, l'acide folique est réduit en dihydrofolate (DHF) et en tétrahydrofolate (THF). Les folates sont éliminés dans les urines en cas de concentration plasmatique trop importante.

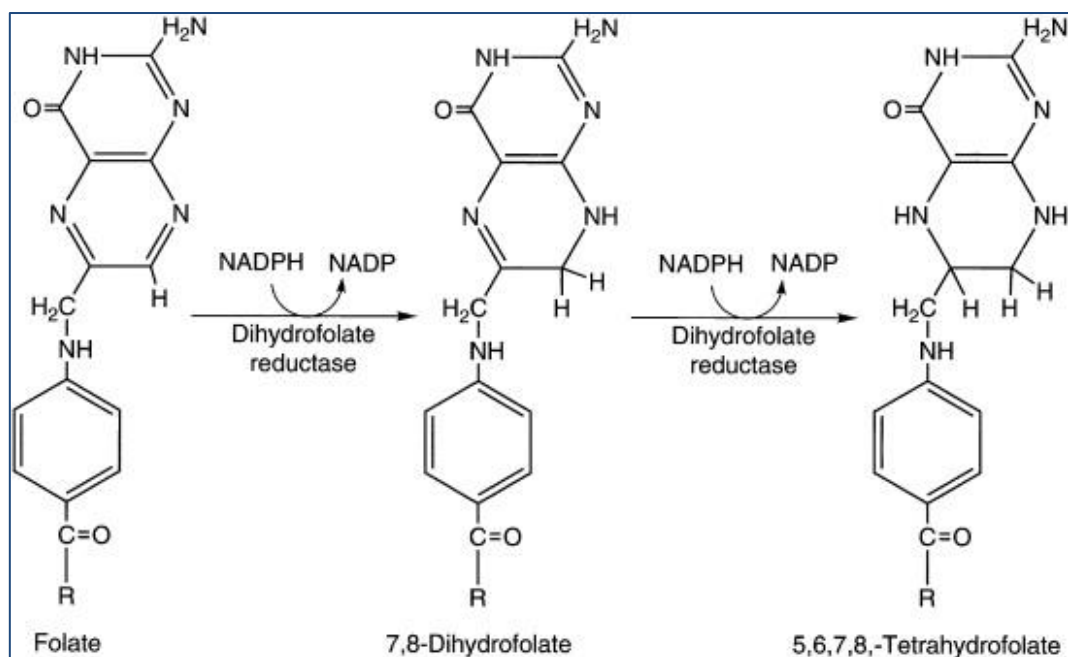


Figure 3 : La dihydrofolate réductase active le folate

Kohlmeier. « Vitamines hydrosolubles et éléments non nutritifs ». *Métabolisme des nutriments (deuxième édition)*, p 567-671. Academic Press. 2015.

La vitamine B9 intervient dans le métabolisme des acides aminés, dans la synthèse de l'ADN, et dans les défenses immunitaires. Elle possède un rôle fondamental dans le développement normal des cellules, la croissance et la division des cellules. De ce fait, le déficit se manifeste particulièrement au sein des tissus à renouvellement rapide, comme les cellules sanguines, et entraîne ainsi une anémie mégaloblastique. La vitamine B9 est également impliquée dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural lors de l'embryogenèse. Il est donc essentiel d'apporter une supplémentation en acide folique au cours de la grossesse en prévention de cette anomalie. Certains médicaments administrés de façon prolongée peuvent entraîner une carence en folates comme des anticonvulsivants, des antimétabolites (méthotrexate), des anti-infectieux (triméthoprime) ou des antiparasitaires (pyriméthamine).

Les principales sources alimentaires de vitamine B9 sont la levure sèche, les légumineuses, les légumes à feuilles (épinards), le foie, mais aussi le germe de blé.

1.3.1.12. Vitamine B12 (cyanocobalamine)

La vitamine B12 est représentée par plusieurs formes appartenant à la famille des cobalamines : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, adénosylcobalamine, méthylcobalamine. Sa structure, établie en 1956, est proche de celle de l'hème de l'hémoglobine, mais l'atome central de fer y est remplacé par un atome de cobalt (d'où le nom de cobalamines) placé au centre d'un noyau tétrapyrrolique appelé corrine. L'absorption intestinale de la vitamine B12 est complexe : la vitamine B12 doit se lier à une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, appelée facteur intrinsèque, pour être transportée vers l'intestin puis la circulation sanguine. Elle est majoritairement stockée dans le foie et majoritairement éliminée par la bile.

La vitamine B12 joue le rôle de coenzyme dans des interconversions diverses dont la conversion de l'homocystéine en méthionine, et ce en présence d'un métabolite de la vitamine B9. Elle participe également à la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et à la formation de la gaine de myéline (protection des nerfs au niveau du système nerveux). De plus, elle permet l'assimilation du fer nécessaire à la formation des globules rouges. Une déficience en vitamine B12 associe de façon variable des signes d'installation progressive en rapport avec une anémie, une atteinte neurologique (paresthésies, perte de la mémoire, perturbations psychiques) et une atteinte cutanéomuqueuse. Une carence est le plus souvent causée par un défaut d'absorption de la vitamine B12 (déficit du facteur intrinsèque, atteinte intestinale) mais peut aussi être observée chez les végétaliens ou lors de la prise d'antibiotiques (néomycine).

Seuls les micro-organismes sont capables de produire de la vitamine B12, les végétaux n'en contiennent pas. Cette vitamine est donc apportée uniquement par des aliments d'origine animale (jaunes d'œufs, viandes, abats, poissons, laitages).

1.3.1.13. Vitamine C (acide ascorbique)

Synthétisée à partir du D-glucose, la vitamine C constitue un système d'oxydoréduction réversible et se présente ainsi sous trois formes : l'acide ascorbique (forme réduite), l'acide déhydroascorbique (forme oxydée) et le radical ascorbique libre (forme intermédiaire instable et réactive). L'Homme, les primates, le cobaye, et certaines souches de chauve-souris, ne possèdent pas l'enzyme qui permet de la synthétiser, c'est pourquoi elle doit être apportée par

voie exogène. La vitamine C est absorbée par l'intestin avant d'atteindre les tissus comme les globules blancs, les glandes surrénales, la glande hypophyse, et le foie. Il n'existe pas toxicité connue de vitamine C, l'excédent d'apport est éliminée dans les urines principalement sous forme d'acide oxalique.

L'acide ascorbique joue un rôle majeur dans les réactions d'oxydation mettant en jeu l'oxygène moléculaire. Il possède des propriétés réductrices contre les radicaux libres oxygénés, et, ce, en synergie avec la vitamine E. De plus, la vitamine C intervient dans diverses réactions d'hydroxylations : synthèse du collagène (principal constituant fibreux du tissu conjonctif) à partir des acides aminés proline et lysine du procollagène, synthèse de la carnitine à partir de la lysine, synthèse de catécholamines (métabolisme de la phénylalanine et du tryptophane, synthèse d'adrénaline et de noradrénaline), interaction avec les cytochromes P450. Elle possède également une action anti-anémique en facilitant l'absorption intestinale du fer et une activité anti-infectieuse en stimulant l'immunité notamment par la synthèse d'anticorps. Elle semblerait aussi prévenir la libération d'histamine dans les phénomènes allergiques.

Une carence en vitamine C entraîne le scorbut, devenu aujourd'hui exceptionnel, qui se traduit principalement par une fatigue, une faiblesse musculaire, un vieillissement cellulaire et tissulaire, et des hémorragies par fragilité des capillaires. Par conséquent, la vitamine C est aussi nommée « vitamine anti-scorbutique ».

Les principales sources alimentaires de vitamine C sont les fruits (surtout les fruits rouges tels que le cassis et les agrumes) et les légumes (en particulier le persil et les poivrons).

1.3.2. Sels minéraux [21, 24]

Présents en grande quantité dans le corps humain (de l'ordre de plusieurs grammes), les sels minéraux, aussi appelés « minéraux majeurs » ou « macroéléments », participent au bon fonctionnement des activités cellulaires de l'organisme.

1.3.2.1. Calcium (Ca)

Le calcium est le minéral le plus abondant de l'organisme. Un adulte en contient 1000 à 1500 grammes (g). Il représente 1 à 2 % du poids corporel et se trouve majoritairement dans

le squelette et les dents à raison de 99 %. Le calcium, apporté par les aliments, est absorbé au niveau de l'intestin sous l'influence de vitamine D, et éliminé dans les urines, la sueur et les selles.

Le calcium joue un rôle clé dans la formation, la minéralisation et la croissance des os et des dents. Il intervient dans la coagulation sanguine, dans la perméabilité membranaire, l'activation d'enzymes, la transmission des influx nerveux et la contraction musculaire dont celle du muscle cardiaque.

Une carence en calcium est responsable d'atteintes squelettiques comme une ostéomalacie, une ostéoporose notamment chez les personnes âgées et les femmes ménopausées, des troubles de la croissance notamment chez le sujet jeune, d'un risque augmenté de fractures, mais aussi de crampes musculaires, de tétanie et de nervosité. A l'inverse, un excès de calcium peut favoriser l'apparition de calculs rénaux, notamment chez ceux dont l'apport hydrique est insuffisant.

Les principales sources alimentaires de calcium sont les produits laitiers (fromages à pâtes dures, yaourts), les légumineuses, les fruits secs et oléagineux (amandes, noisettes), les produits céréaliers, certains légumes-feuilles (choux, blettes, épinards, etc.), les fruits de mer et certaines eaux minérales riches en calcium et magnésium (Hépar®, Contrex®, etc.).

1.3.2.2. Phosphore (P)

Le phosphore existe, dans l'organisme, sous forme de phosphates, notamment de calcium, de potassium ou de sodium. Chez l'adulte, environ 85 % du phosphore se situent dans les os et les dents. Le surplus est éliminé par voie urinaire.

Le phosphore intervient, avec le calcium et le magnésium, dans la minéralisation des os et des dents. C'est un composant essentiel des cellules et des membranes, notamment sous forme de phospholipides. De plus, il participe à de nombreuses réactions enzymatiques, ainsi que dans le stockage et le transport de l'énergie (composant de l'ATP).

La carence en phosphore (hypophosphorémie) est rarement due à un déficit d'apport mais plutôt à des troubles métaboliques, comme la dénutrition ou en cas d'alcoolisme chronique. On peut citer, comme signes cliniques, une anorexie, une anémie, une faiblesse musculaire, ou encore

des troubles de la sensibilité (fourmillements, engourdissements, etc.). Un surdosage en phosphore (hyperphosphorémie) est souvent retrouvé chez l'insuffisant rénal et peut être responsable d'une diminution de l'absorption de calcium.

Le phosphore est présent dans presque tous les aliments, mais les principales sources sont les produits riches en protéines (poissons, viandes, foie, œufs), le lait de vache et les produits laitiers, les oléagineux et les céréales.

1.3.2.3. Magnésium (Mg)

A l'âge adulte, le corps humain contient environ 25 g de magnésium dont la majorité est localisée dans les os. Il est éliminé dans les fèces et peu dans les urines.

Le magnésium agit, en tant qu'activateur enzymatique, en étroite collaboration avec le sodium, le potassium et le calcium, avec lesquels il doit rester en équilibre au sein de l'organisme. Ainsi, il est impliqué dans le métabolisme phosphocalcique, la production d'énergie, dans les métabolismes glucidique, lipidique, des acides nucléiques et protéique, mais aussi dans la perméabilité cellulaire. De plus, il contribue à la transmission de l'influx nerveux et à la relaxation musculaire. Il agit aussi au niveau psychique notamment pour contrer la fatigue, la nervosité, la dépression ou le stress.

Un déficit en magnésium (hypomagnésémie) peut survenir en cas de déficit d'apport ou de malabsorption et être à l'origine de troubles neuromusculaires, par exemple, une faiblesse musculaire, un rythme cardiaque irrégulier ou de l'irritabilité. *A contrario*, un excès de magnésium (hypermagnésémie) peut entraîner des troubles du transit à type de diarrhées.

Les principales sources alimentaires de magnésium sont le cacao, les céréales complètes (germes de blé), les légumineuses, les oléagineux, ainsi que les fruits de mer, les algues marines et certaines eaux minérales (Hépar®, Badoit®, Contrex®).

1.3.2.4. Sodium (Na)

Le sodium est principalement situé à l'extérieur des cellules et est généralement retrouvé sous forme de chlorure de sodium (NaCl) (1 g de chlorure de sodium contient 400 mg de

sodium). Le rein régule sa concentration au sein de l'organisme. Il est principalement éliminé dans les urines et la transpiration.

Présent dans tout l'organisme, mais surtout dans les liquides extracellulaires, il joue un rôle déterminant dans la régulation de la pression osmotique. Il intervient également dans l'équilibre acido-basique pour maintenir un pH sanguin stable, la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire ainsi que dans le transport du glucose et des nutriments à l'intérieur de la cellule.

Rare, la carence en sodium (hyponatrémie) est notamment retrouvée chez les nourrissons et les personnes âgées en cas de diarrhées, de vomissements ou de fortes chaleurs, responsables d'une augmentation de l'élimination du sodium. Les signes d'une carence en sodium peuvent être l'apparition d'œdèmes cérébraux, avec malaises, nausées, pertes de conscience et convulsions. Par contre, un surdosage en sodium peut favoriser l'hypertension artérielle et augmenter le risque de maladies cardiovasculaires.

Les principales sources alimentaires de sodium sont le sel de cuisine, les condiments et sauces, la charcuterie, le fromage, les plats préparés et certaines eaux minérales (Vichy Saint-Yorre®, Badoit®).

1.3.2.5. Potassium (K)

Contrairement au sodium, le potassium est principalement situé à l'intérieur des cellules. Comme le sodium, sa concentration, dans la circulation sanguine, est régulée au niveau du rein. Il est majoritairement éliminé dans les urines et un peu par la sueur.

Il joue un rôle fondamental dans la transmission nerveuse, la contraction musculaire et le maintien de la fonction cardiaque. Il est également impliqué dans les métabolismes glucidique et protéique, et dans l'équilibre acidobasique qu'il maintient en collaboration avec le sodium.

Une carence en potassium (hypokaliémie) est rare. Elle est généralement causée par certains médicaments hypokaliémisants (diurétiques) ou laxatifs, des diarrhées ou des vomissements, qui entraînent une augmentation des pertes de potassium. Elle peut être due à un apport alimentaire insuffisant (anorexie, malnutrition). Elle se traduit par une fatigue importante, des crampes, des

troubles digestifs, mais aussi par des troubles du rythme cardiaque qui seront aussi retrouvés en cas d'hyperkaliémie.

Les principales sources alimentaires de potassium sont le chocolat, la banane, les légumes, les produits laitiers et les poissons gras.

1.3.3. Oligoéléments [21, 25]

Comme vu précédemment, les oligoéléments ou éléments-traces sont des minéraux présents en petite quantité dans l'organisme. Ils ne représentent, certes, qu'un petit pourcentage des constituants de l'alimentation mais jouent un rôle majeur dans les fonctions de l'organisme. En effet, ils agissent principalement en tant que cofacteurs d'enzymes pour les processus cellulaires. Ce sont des catalyseurs des réactions enzymatiques.

1.3.3.1. Cuivre (Cu)

Le cuivre est un oligoélément important de l'organisme (100 à 150 mg). Il est soumis à une régulation homéostatique afin d'empêcher une surcharge dans l'organisme. Il est absorbé au niveau de l'intestin avant d'être excrété dans le sang et distribué dans différents tissus. Il est principalement éliminé par le bile et l'urine.

Le cuivre est un composant essentiel des métalloenzymes qui participent aux réactions d'oxydo-réduction. Il est le cofacteur de la superoxyde dismutase (SOD) impliquée dans le transport d'électrons. Il est aussi impliqué dans la défense contre les radicaux libres. Il participe au transport du fer dans l'organisme. Le cuivre joue également un rôle dans la qualité des cartilages et l'intégrité du tissu conjonctif, la minéralisation osseuse, la régulation de neurotransmetteurs, la fonction cardiaque, la fonction immunitaire et divers métabolismes (cholestérol, glucose).

Une carence en cuivre est rarement d'origine alimentaire et se manifeste notamment par une anémie résistante au traitement par du fer. Elle peut être innée et responsable, par exemple, de retard de croissance ou de troubles neurologiques. Elle peut être acquise et secondaire à un défaut d'absorption ou à la nutrition parentérale non supplémentée. Dans ce cas, elle se manifeste par une pancytopénie (diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) et une neuro-myélopathie (affection de la moelle épinière et des nerfs).

Un excès de cuivre favorise la production de dérivés toxiques de l'oxygène. Une surcharge en cuivre est principalement due à la maladie de Wilson (maladie génétique caractérisée par une accumulation de cuivre au niveau du foie et du cerveau) qui se traduit par des atteintes hépatiques et neurologiques (troubles des mouvements et rigidité musculaire, troubles du comportement).

Les principales sources alimentaires de cuivre sont les abats, les crustacés et mollusques ainsi que les oléagineux, les légumineuses et les céréales complètes.

1.3.3.2. Fer (Fe)

Le fer est l'oligoélément le plus abondant de l'organisme (2,5 à 4 g). C'est un composant essentiel de l'hémoglobine qui transporte l'oxygène dans le sang, mais aussi de la myoglobine qui stocke l'oxygène dans les muscles. Il existe sous deux formes : le fer héminique, présent dans l'hémoglobine, et le fer non héminique ou fer métallique, stocké dans le foie ou transporté dans les tissus. Le fer est absorbé au niveau intestinal (le fer héminique est mieux absorbé que le fer non héminique), l'absorption dépend du stock en fer global de l'organisme, ce qui permet d'équilibrer les pertes et les apports de fer, et de répondre à l'augmentation des besoins notamment en cas de grossesse ou de croissance. Il est transporté au sein de différents tissus de l'organisme (cellules intestinales ou entérocytes, cellules du foie ou hépatocytes, macrophages) à l'aide d'une protéine de transport, la transferrine. Le foie est le principal organe de réserve du fer où il est stocké sous forme de ferritine. En cas d'excès, le fer peut être stocké dans les macrophages de la moelle osseuse et de la rate sous forme d'hémosidérine ; une hormone peut aussi être sécrétée par le foie, l'hepcidine, qui va se lier à la ferroportine pour exporter le fer. Tous ces mécanismes vont permettre d'éviter une surcharge en fer. Le fer est éliminé dans les urines, la sueur, les fèces et les menstruations.

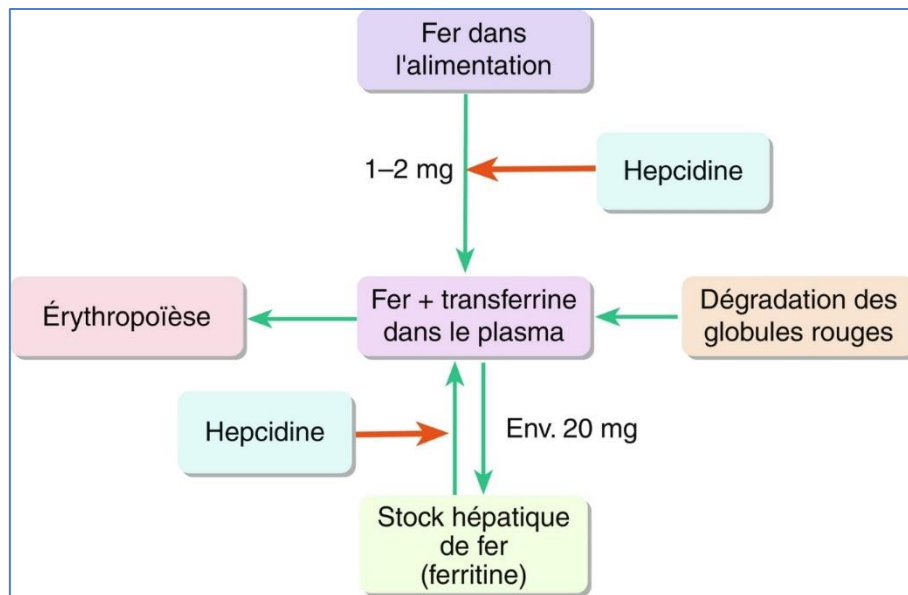


Figure 4 : Rôle joué par le foie dans le métabolisme du fer

Pocock et al. Chapitre « Le foie et la vésicule biliaire ». Physiologie humaine et physiopathologie. Elsevier Masson. 2019

Le fer participe aussi au développement du système nerveux central, à la protection contre les infections, et est nécessaire à différentes réactions d'oxydo-réduction (il existe le fer réducteur Fe^{2+} et le fer oxydant Fe^{3+}) notamment au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Une déficience en fer peut notamment induire une anémie, surtout chez les populations dont les besoins en fer sont élevés (croissance des nourrissons et des enfants, grossesse, fortes pertes menstruelles, mauvaise absorption intestinale due à une inflammation ou une infection, etc.). Un excès de fer est toxique puisqu'il favorise la genèse de radicaux libres (stress oxydatif) qui endommagent le contenu des cellules de l'organisme. La surcharge en fer peut aussi être responsable d'une sidérose (maladie provoquée par l'exposition ou l'inhalation répétée de poussières ou de fumée contenant des particules de fer) ou d'une hémochromatose (maladie génétique entraînant une surcharge en fer, due le plus souvent à un défaut d'expression de l'hépcidine hépatique).

Les principales sources alimentaires de fer sont les viandes, le foie, les abats, les poissons et fruits de mer, le jaune d'œuf, mais aussi les légumineuses (lentilles, pois chiches), les noix, les céréales (germe de blé) et les légumes à feuilles vertes (épinards).

1.3.3.3. Iode (I)

L'iode est présent dans tous les tissus mais la plus grande partie se situe dans la glande thyroïde. L'iode ingéré est absorbé au niveau de l'intestin grêle sous forme d'ions iodures avant de rejoindre la circulation sanguine. Ensuite, soit ces ions sont captés par la glande thyroïde où ils seront incorporés dans une molécule appelée « thyroglobuline » pour former les hormones thyroïdiennes T3 et T4, soit ils sont éliminés, majoritairement par voie rénale.

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes qui vont participer à de nombreuses fonctions de l'organisme notamment le développement neurologique du fœtus et du nourrisson, les processus de croissance cellulaire et le métabolisme énergétique.

Une carence en iode apparaît lorsque les hormones thyroïdiennes ne sont plus suffisamment produites. Cela se manifeste par des troubles de la croissance et du développement. Un goitre (augmentation du volume de la glande thyroïde) peut apparaître. Les formes sévères de carence peuvent conduire à une hypothyroïdie (diminution de la production d'hormones thyroïdiennes). L'excès d'iode est rare et n'affecte généralement pas la fonction thyroïdienne. Toutefois, il peut faire suite à la prise de médicaments (produits de contraste) et provoquer des hyperthyroïdies (augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes) ou des hypothyroïdies.

Les principales sources alimentaires d'iode sont les produits d'origine marine (algues, poissons, mollusques, crustacés), le sel de table enrichi en iode, mais aussi les œufs et le lait.

1.3.3.4. Zinc (Zn)

L'absorption du zinc, au niveau de l'intestin, dépend de nombreux facteurs alimentaires qui peuvent interférer avec ce minéral : par exemple, les phytates (composés phosphorés qui se lient à certains métaux) présents dans les céréales et les légumineuses réduisent son absorption. Une fois dans la circulation sanguine, le zinc se lie à des protéines comme l'albumine pour être transporté à différents tissus notamment les muscles, puis les os et la peau. L'élimination est urinaire et fécale.

Le zinc est le cofacteur d'une centaine de métalloenzymes telles que les acides ribonucléiques (ARN) polymérases ou la superoxyde dismutase Zn/Cu impliquée dans la défense antioxydante.

Il inhibe la production des dérivés toxiques de l'oxygène induite par le cuivre et intervient aussi dans l'immunité.

Un déficit en zinc peut résulter d'un apport insuffisant, d'une diminution de l'absorption ou d'une augmentation des besoins (efforts physiques intenses, tabagisme et alcoolisme). Les signes d'une carence sont notamment un retard de croissance, de maturation sexuelle, des troubles cutanés. A l'opposé, une dose excessive de zinc peut réduire l'efficacité du système immunitaire et entraîner des crampes d'estomac.

Les principales sources alimentaires de zinc sont les huîtres et les crustacés et, dans une moindre mesure, la viande rouge, le fromage, les œufs, les céréales et les légumineuses.

1.3.3.5. Sélénium (Se)

Le sélénium est un oligoélément antioxydant, présent dans tous les tissus. Il est absorbé dans l'intestin grêle par un mécanisme de transport actif (nécessitant de l'énergie) avant d'être transporté vers les organes cibles comme les muscles, le foie ou les reins. Son élimination est essentiellement urinaire et, dans une moindre mesure, fécale.

Le sélénium est actif sous forme de sélénoprotéines (SeP), obtenues par la substitution du soufre présent dans les acides aminés soufrés comme la méthionine ou la cystéine. Il est le cofacteur de la glutathion peroxydase (GPX) et permet ainsi, en association avec la vitamine E, de protéger les cellules du stress oxydatif. Le sélénium joue aussi un rôle dans les défenses immunitaires et le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

La carence en sélénium est rare, elle se rencontre lorsque les apports alimentaires sont faibles pour des raisons géographiques (sols pauvres) ou lors de régimes alimentaires (végétaliens). En Chine, elle est, par exemple, responsable de la cardiomyopathie de Keshan notamment chez les enfants et les jeunes femmes. Un déficit en sélénium peut entraîner une faiblesse musculaire, des manifestations arthrosiques, des infections ou encore des arythmies. Concernant l'excès de sélénium, rare et dû à une consommation trop importante de ce minéral, il peut entraîner des troubles digestifs, une fragilité des ongles et des cheveux, une éruption cutanée, une mauvaise haleine et de la fatigue.

Les principales sources alimentaires de sélénium sont certains poissons, la viande rouge, les œufs, les oléagineux (particulièrement la noix du Brésil) et les céréales complètes.

1.3.4. Acides aminés [26, 27]

Les acides aminés représentent les composants les plus importants de notre organisme après l'eau. Ils sont caractérisés par la présence d'une fonction amine (NH_2) et d'une fonction carboxylique (COOH). Ils constituent les protéines, celles-ci sont majoritairement présentes dans les muscles. De plus, les acides aminés sont classés selon leur structure, leurs fonctions métaboliques et leur capacité à être synthétisés ou non par l'organisme. Parmi les vingt acides aminés utilisés par le corps humain, neuf sont essentiels et doivent donc être apportés par l'alimentation. En l'absence ou en cas d'insuffisance de l'un d'entre eux, les protéines ne peuvent pas être fabriquées.

Acides aminés essentiels	Acides aminés non essentiels
- Histidine (chez l'enfant)	- Alanine
- Isoleucine	- Arginine
- Leucine	- Asparagine
- Lysine	- Aspartate
- Méthionine	- Cystéine
- Phénylalanine	- Glutamate (ou acide glutamique)
- Thréonine	- Glutamine
- Tryptophane	- Glycine
- Valine	- Proline
	- Sérine
	- Tyrosine

Tableau 1 : Acides aminés essentiels et non essentiels

Les protéines animales possèdent une teneur plus élevée en acides aminés essentiels que les protéines végétales. La quantité d'acides aminés essentiels dans les aliments dépend également de la qualité de la protéine : plus la protéine est de bonne qualité, plus elle contient d'acides aminés.

	Leucine	Isoleucine	Valine	Phénylalanine	Thréonine	Méthionine	Lysine	Tryptophane
Œufs	*	*	*	*	*	*	*	*
Volaille	*	*	*	*	*	*	*	
Viande rouge	*	*	*	*	*	*	*	
Poisson	*	*	*		*	*	*	*
Fromage	*		*	*	*	*		*
Soja	*	*	*	*			*	
Céréales		*				*	*	*
Légumineuses		*	*	*		*	*	
Fruits à coque		*		*				*

Tableau 2 : Sources alimentaires des acides aminés essentiels

Après ingestion, l'action des enzymes gastriques comme la pepsine, sur les protéines, va permettre la libération d'acides aminés libres et de peptides qui vont être absorbés au niveau de l'intestin grêle. Ils sont ensuite dirigés dans la circulation sanguine pour exercer leur action (par exemple, synthèse des protéines comme l'hémoglobine ou la kératine, précurseurs des bases de l'ADN et de neurotransmetteurs comme la dopamine ou la sérotonine, etc.), ou catabolisés au niveau du foie. Le catabolisme des acides aminés permet :

- L'élimination de l'azote (sous forme d'ammoniac), présent dans la fonction amine, *via* le cycle de l'urée (permet l'élimination de l'excès d'ammoniac, toxique sous sa forme libre).
- La libération des atomes de carbone, pour alimenter le cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique (permet la formation d'énergie pour la cellule, à partir des glucides, des lipides et des protéines) et permettre, par exemple, la formation de nouveaux acides aminés non essentiels.

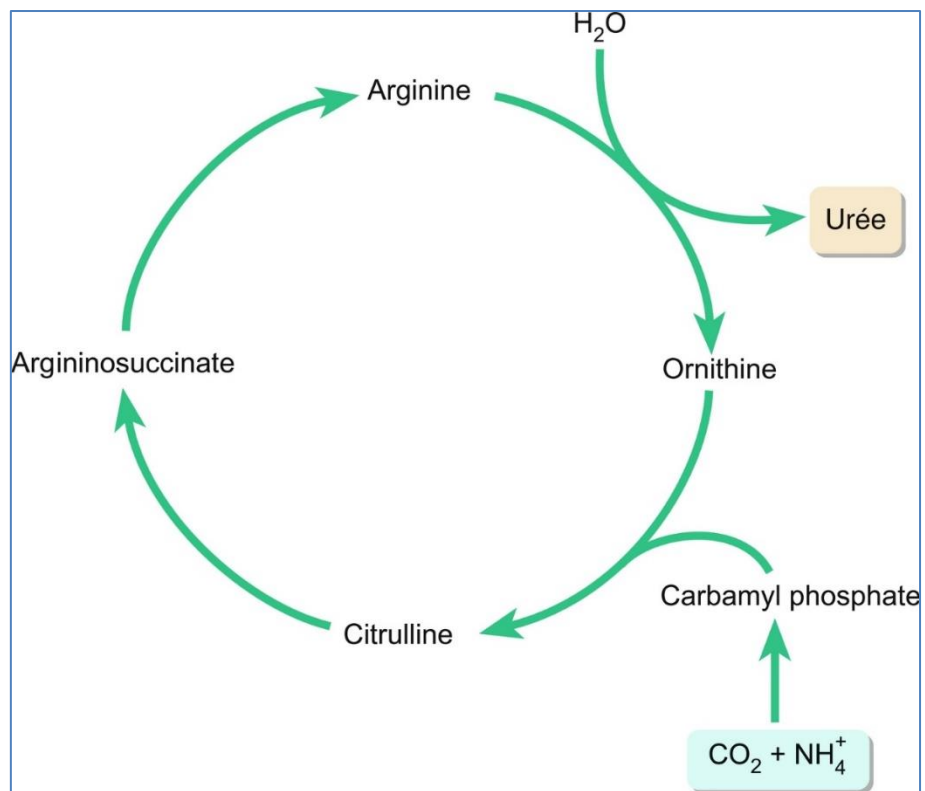


Figure 5 : Cycle de l'urée

Pocock et al. Chapitre « Le foie et la vésicule biliaire ». *Physiologie humaine et physiopathologie*. Elsevier Masson, 2019

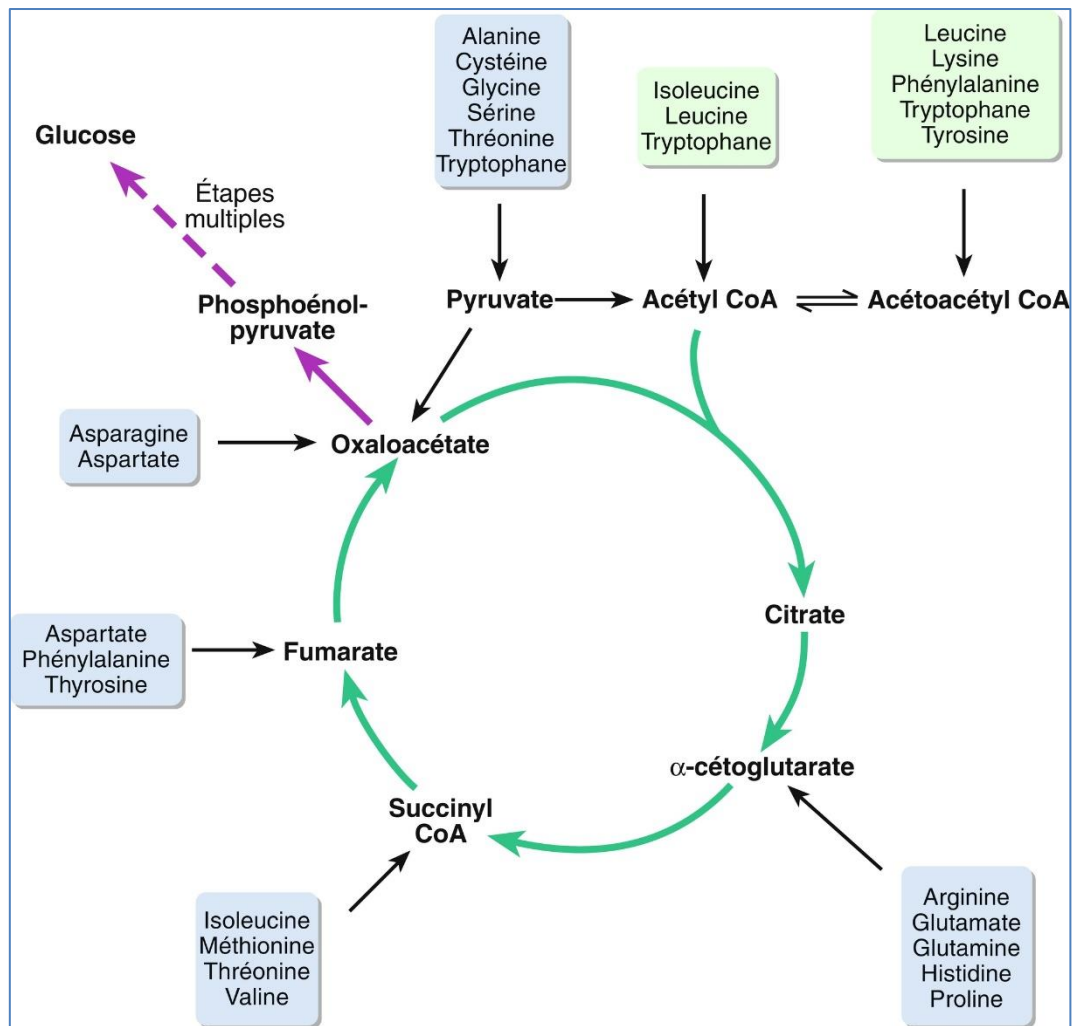


Figure 6 : Voies par lesquelles les acides aminés peuvent être convertis en glucose (néoglucogenèse)

Pocock et al. Chapitre « Le foie et la vésicule biliaire ». Physiologie humaine et physiopathologie. Elsevier Masson. 2019

Les acides aminés essentiels ont de nombreuses fonctions que nous allons voir brièvement :

- L'isoleucine, la leucine et la valine sont principalement impliquées dans le métabolisme musculaire (récupération musculaire, développement et réparation du tissu musculaire).
- La phénylalanine est le précurseur de la mélanine (pigment de la peau) et de la tyrosine (nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes et des catécholamines telles que la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline).
- Le tryptophane est le précurseur de la vitamine B3 mais aussi de la sérotonine (hormone du bonheur), elle-même précurseur de la mélatonine (hormone du sommeil).

- Soufré, la méthionine est l'acide aminé de démarrage des chaînes protéiques. Elle a des propriétés antioxydantes et participe au renouvellement cellulaire des muscles, du foie et des cheveux. Son assimilation est favorisée par la vitamine B12.
- L'histidine est le précurseur de l'histamine (rôle dans le système immunitaire). Elle est aussi indispensable à la synthèse d'hémoglobine.
- La lysine intervient dans la croissance des os et des muscles, la formation de collagène et les défenses anti-infectieuses.
- La thréonine est notamment impliquée dans l'absorption digestive des nutriments.

De plus, les acides aminés non essentiels sont aussi importants au sein de l'organisme. Par exemple, la glutamine représente l'acide aminé le plus abondant dans le sang. Produite surtout par le muscle, elle est nécessaire au transport d'azote et elle est utilisée par les cellules à multiplication rapide (intestin, système immunitaire), le foie et les reins.

1.3.5. Acides gras [28, 29]

Les lipides, dont l'unité de base est l'acide gras formé d'un enchaînement d'atomes de carbone liés à des atomes d'hydrogène et d'une fonction carboxylique (COOH), contiennent majoritairement des triglycérides mais aussi des phospholipides et du cholestérol présents dans les membranes cellulaires. Il existe deux familles d'acides gras :

- Les acides gras saturés (AGS), principalement d'origine animale (viande, poissons, œufs, fromages), qui consommés en excès, augmentent le risque cardiovasculaire : ce sont l'acide palmitique, l'acide stéarique et l'acide myristique.
- Les acides gras insaturés (AGI), essentiellement d'origine végétale (huiles, oléagineux), qui sont protecteurs sur le plan cardiovasculaire avec deux sous-groupes :
 - Les acides gras mono-insaturés (AGMI) avec les oméga 9 (acide oléique).
 - Les acides gras poly-insaturés (AGPI) avec les oméga 6 (acide linoléique, acide arachidonique), les oméga 3 (acide alpha-linoléique, acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque, acide docosapentaénoïque).

Pour remarque, l'acide linoléique, chef de file de la série oméga 6, et l'acide alpha-linolénique, chef de file de la série oméga 3, sont des acides gras dits « indispensables » puisqu'ils doivent absolument être apportés par l'alimentation.

Après ingestion, les lipides alimentaires ou exogènes sont digérés par les lipases gastrique et pancréatique pour donner lieu à des acides gras et du cholestérol libres, absorbés dans l'intestin. Ceux-ci reforment ensuite des lipides complexes qui vont se lier à des protéines pour former des chylomicrons, ou lipoprotéines, et ainsi permettre leur transport vers le foie (sous forme de triglycérides), puis du foie vers des tissus périphériques comme le tissu adipeux (stockage) ou le tissu musculaire (synthèse de nouveaux acides gras). Les triglycérides de réserve peuvent être une source d'énergie pour l'organisme, c'est le cas en absence de glucose (par exemple, lors d'un jeûne prolongé). Ainsi, après avoir été activés sous forme d'acyl-coenzyme A, ils vont subir ce que l'on appelle la bêta-oxydation (dégradation des acides gras dans les mitochondries) pour former de l'acétyl-CoA, nécessaire au cycle de Krebs et donc à la formation d'énergie pour les cellules.

Les acides gras ont leur importance au sein de l'organisme. Comme nous l'avons vu, ils jouent un rôle de stockage de l'énergie par leur accumulation, sous forme de triglycérides, au niveau des tissus de réserve. Ils jouent également un rôle structural car ils entrent dans la composition des membranes cellulaires, sous forme de phospholipides, et leur permettent d'être fluides. De plus, ils possèdent un rôle métabolique, le cholestérol est un précurseur des acides biliaires (qui facilitent la digestion) et des hormones stéroïdes (progestérone, œstrogènes, testostérone, cortisol, etc.). Ils sont aussi les précurseurs d'autres molécules comme les prostaglandines et les leucotriènes qui interviennent dans l'inflammation ou le thromboxane et la prostacycline qui interviennent dans la coagulation.

1.3.6. Modulateurs du microbiote intestinal [30, 31]

Comme nous le verrons plus tard, les modulateurs du microbiote intestinal sont considérés comme des éléments ayant des effets bénéfiques sur notre organisme. Ils regroupent notamment les probiotiques et les prébiotiques.

1.3.6.1. Probiotiques

Le terme « probiotique » vient des mots grecs « pro » qui signifie « en faveur » et « biokitos » qui signifie « la vie ». L'OMS définit les probiotiques comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». Leur apport a pour but d'enrichir le

microbiote intestinal afin de rétablir l'équilibre entre les bonnes et mauvaises bactéries. Ils peuvent être retrouvés dans l'alimentation, notamment dans les yaourts, ou bien au sein de compléments alimentaires.

Pour être efficaces, les probiotiques doivent répondre à certains critères qui sont :

- La sécurité : les souches isolées doivent provenir du système digestif d'un individu en bonne santé, elles ne doivent pas être modifiées génétiquement ni être en contact avec des cultures pathogènes ni être dangereuses pour la santé humaine. Les souches qui répondent à ce critère sont certifiées QPS (*Qualified Presumption of Safety*) par l'EFSA.
- La fonctionnalité : les souches doivent être gastro-résistantes c'est-à-dire résister aux contraintes du tractus digestif (acidité gastrique, sels biliaires), elles doivent aussi être capables d'adhérer aux cellules intestinales.
- Des propriétés associées à la fabrication : les souches doivent être viables et stables durant toutes les étapes de la production y compris jusqu'à la date limite d'utilisation.

Au vu de cette définition et des critères exigés, tous les microorganismes ne sont pas éligibles au titre de probiotique. Ceux qui sont utilisés appartiennent surtout aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, mais aussi aux genres *Bacillus* et *Saccharomyces* que l'on retrouve fréquemment.

L'effet des probiotiques est dose- et souche-dépendante. Leur action a déjà été démontrée via des études cliniques, notamment dans les maladies gastro-intestinales (syndrome du côlon irritable, diarrhée post-antibiotique ou à rotavirus chez le jeune enfant, maladies inflammatoires de l'intestin, etc.), l'allergie (dermatite atopique), les maladies métaboliques (obésité, diabète, etc.) et le cancer. Les probiotiques ont également un effet immunomodulateur.

1.3.6.2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme des éléments non digestibles par l'organisme mais dont la fermentation modifie la composition ou l'activité du microbiote intestinal. Leur apport permet de favoriser la croissance et/ou l'activité de bactéries bénéfiques au bon fonctionnement du microbiote intestinal. Ils sont retrouvés dans des aliments tels que les fruits, les légumes, les céréales ou les légumineuses mais aussi dans des compléments alimentaires.

Comme les probiotiques, les prébiotiques doivent respecter certains critères pour prétendre à ce statut de prébiotique. Ils ne doivent pas être digérés au niveau de l'intestin grêle (capacité de résistance à l'acidité gastrique et aux sels biliaires) mais doivent être fermentés par des bactéries intestinales au niveau du côlon. De plus, ils doivent être utilisés de manière sélective par les bactéries hôtes entraînant un effet bénéfique sur la santé. Ils doivent résister aux techniques de transformation des aliments et rester stables jusqu'à la date limite d'utilisation.

Les prébiotiques sont le plus souvent des oligosaccharides, encore appelés « glucides » ou « sucres ». Par exemple, les plus utilisés sont des fructo-oligosaccharides (FOS), des galacto-oligosaccharides (GOS) ou l'inuline. Ils peuvent aussi être de l'amidon résistant ou des fibres alimentaires.

La fermentation des prébiotiques donne lieu à des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui vont être responsables d'une inhibition du développement d'agents pathogènes, d'une diminution du pH intestinal, d'une augmentation de la motilité intestinale et de l'absorption du calcium mais aussi du magnésium, du fer et du zinc. Les prébiotiques ont également une action sur le système immunitaire intestinal.

2. ACTION DE LA MICRONUTRITION DANS LES INFECTIONS VIRALES

2.1. Physiopathologie des infections virales

2.1.1. Définition d'un virus [32]

D'origine latine, le mot « virus » signifie « poison » ou « venin ». Il s'agit d'une entité biologique, de petite taille, de 10 à 300 nanomètres (nm). Son observation nécessite donc un microscope électronique. Les virus sont des agents infectieux constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN) porteur de l'information génétique, de protéines virales (capside), et d'une enveloppe, de nature lipidique et empruntée à la cellule hôte, pour les virus enveloppés.

Les virus doivent obligatoirement infecter une cellule hôte pour se répliquer : ce sont des pathogènes intracellulaires obligatoires.

2.1.2. Multiplication virale [33]

La multiplication virale est un procédé durant lequel le virus détourne le métabolisme de la cellule qu'il infecte pour fabriquer de nouveaux virus infectieux. Elle comprend trois grandes étapes identiques pour tous les virus : l'attachement du virus à la cellule hôte, la réplication et l'expression du génome viral et la libération des particules virales. D'une façon plus détaillée, chaque étape peut varier selon le virus mais globalement, on retrouve :

- L'attachement : il s'agit d'une liaison spécifique entre la protéine virale, de capsid ou d'enveloppe, et son récepteur situé à la surface de la cellule hôte.
- La pénétration : il s'agit de l'entrée du virus dans le cytoplasme de la cellule hôte, soit par endocytose du virus dans une vésicule liée à la membrane plasmique (pour les virus non enveloppés), soit par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire (pour les virus enveloppés).
- La décapsidation : il s'agit de la libération de l'acide nucléique contenu dans la capsid. Elle a lieu soit dans le cytoplasme soit dans le noyau des cellules infectées.

- La réplication : elle a généralement lieu dans le cytoplasme pour les virus à ARN et dans le noyau pour les virus à ADN. Elle permet la production de copies du génome viral.
- La traduction : elle correspond à la synthèse des protéines virales à partir du génome ou des ARN messagers viraux.
- L'assemblage et la maturation : assemblage du génome viral répliqué et des nouvelles protéines virales par encapsidation, puis maturation des éléments constituant les nouveaux virus.
- La libération : il s'agit de la sortie des nouveaux virus de la cellule infectée, soit par lyse cellulaire (pour les virus non enveloppés), soit par bourgeonnement (pour les virus enveloppés).

2.1.3. Conséquences de l'infection [34, 35]

Les virus sont pathogènes à divers degrés selon l'hôte infecté. Les infections virales sont très majoritairement asymptomatiques et ne provoquent pas de maladies. Par contre, certaines sont symptomatiques et ainsi responsables de maladies appelées « viroses ». La virulence d'un virus (sa capacité à provoquer un état pathologique) dépend essentiellement de la sensibilité de l'hôte.

Pour infecter son hôte, le virus doit d'abord se fixer à la surface des cellules épithéliales qui constituent la porte d'entrée, et s'y multiplier grâce à son cycle de réplication. On parle d'infection localisée. Les nouveaux virus libérés peuvent ensuite rejoindre la circulation lymphatique puis sanguine pour s'attaquer à des organes cibles. On parle alors d'infection généralisée. Parallèlement, la défense antivirale se met en place comme nous le verrons prochainement.

L'infection virale est responsable de lésions tissulaires qui peuvent être directes, suite à la réplication du virus, ou bien indirectes, provoquées par la réponse immunitaire de l'hôte. De plus, son évolution va dépendre de l'expression du génome viral :

- L'infection est cytopathique lorsque le virus conduit à la mort de la cellule infectée : suite à une dégradation du cytosquelette et donc une perte de structure de la cellule, l'apparition d'inclusions qui correspondent à des agrégats de matériel viral, par lyse

cellulaire, par nécrose suite à l'inhibition de la synthèse protéique de la cellule hôte ou par apoptose (mort cellulaire programmée).

- L'infection est persistante lorsque la cellule infectée survit grâce au maintien de son métabolisme. Ainsi, l'infection est chronique ou latente.
 - Elle est chronique lorsque le système immunitaire est en incapacité de stopper la réplication virale. Le virus continue alors à se multiplier.
 - Elle est latente lorsque le génome viral est maintenu dans la cellule hôte mais sans qu'il soit répliqué donc sans production de protéines virales et de particules virales infectieuses. En revanche, ce génome pourra faire l'objet de réactivations ultérieures et produire de nouveaux virus infectieux. Ceci est caractéristique des herpès virus.
- Le virus peut enfin provoquer une transformation maligne de la cellule infectée. On parle alors de virus oncogènes favorisant une prolifération anormale des cellules hôtes.

2.2. Caractéristiques de l'immunité antivirale

2.2.1. Généralités sur le système immunitaire [36]

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant mis en place contre des agents pathogènes notamment infectieux, tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites, ou contre des agressions internes, comme les tumeurs cancéreuses, les organes et les tissus greffés, qui sont susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. L'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules qui interviennent dans cette défense constitue le système immunitaire. Les organes et tissus lymphoïdes, dans lesquels circulent des cellules immunitaires, sont disséminés dans l'organisme. Les cellules communiquent entre elles, soit par contact direct (notion de récepteur-ligand), soit à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-médiateur) appelées « cytokines » (lymphokines, monokines, chimiokines) et « interleukines ». Les réactions mises en place entre ces cellules et molécules sont qualifiées de réponses immunitaires.

Ainsi, le système immunitaire est capable de prévenir les infections, de les éradiquer, mais aussi d'empêcher la prolifération tumorale. Pour cela, il comporte deux types d'immunité :

- L'immunité innée, ou naturelle ou native, est immédiate et responsable de la protection initiale contre les infections. Elle sait distinguer les propres cellules de l'individu (c'est-à-dire le soi) et les cellules étrangères (le non-soi), mais elle ne s'attaque qu'aux cellules du non-soi. Ses composants sont les macrophages, les polynucléaires (basophiles, éosinophiles, neutrophiles), le système du complément, les cellules dendritiques et les cytokines.
- L'immunité adaptative, ou acquise, est spécifique d'un pathogène, plus lente et plus spécialisée dans les infections. Elle sait également distinguer le soi du non-soi. Ses composants sont les lymphocytes (B, T CD4, T CD8) et les plasmocytes.

Les acteurs cellulaires de la réponse immunitaire sont produits à partir des organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires (amygdales, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, rate).

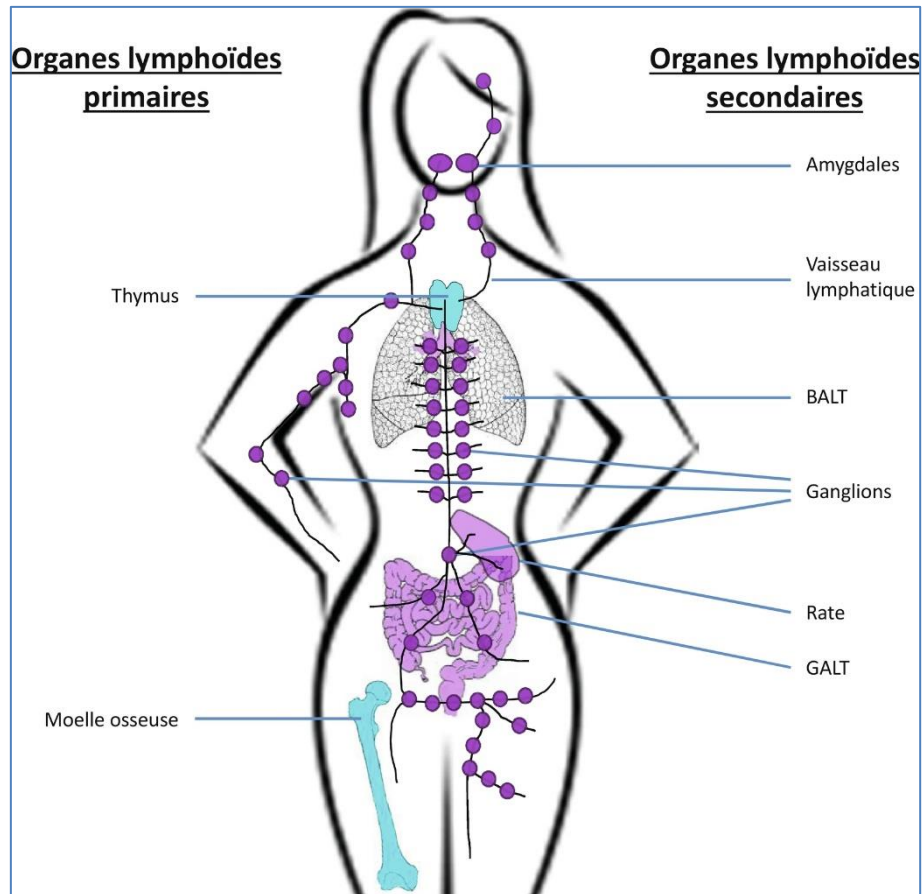


Figure 7 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires

Visentin et al. « La structure et l'organisation générale du système immunitaire ».

Immunologie fondamentale et immunopathologie. Elsevier Masson. 2018

Légende : BALT = Tissu lymphoïde associé aux bronches. GALT = Tissu lymphoïde associé au tube digestif.

La moelle osseuse est le lieu de production des cellules immunitaires à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui donnent naissance aux cellules souches myéloïdes (CSM) et aux cellules souches lymphoïdes (CSL).

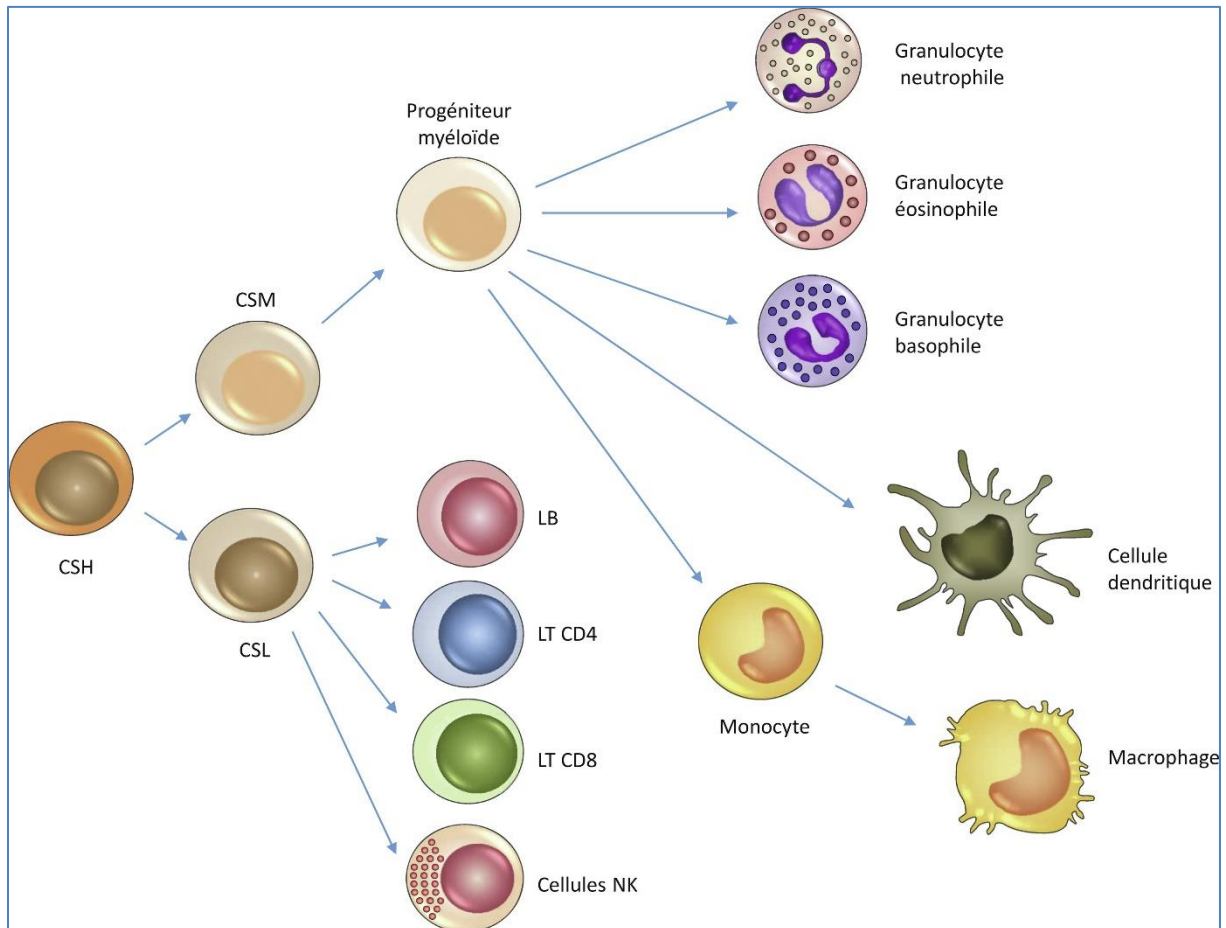


Figure 8 : Leucopoïèse

Visentin et al. « La structure et l'organisation générale du système immunitaire ».
Immunologie fondamentale et immunopathologie. Elsevier Masson. 2018

2.2.2. L'immunité innée

L'immunité innée consiste à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer immédiatement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus. Une première ligne de défense est assurée au niveau des barrières épithéliales de la peau, des surfaces glandulaires et des muqueuses. Les cellules y sécrètent diverses substances dont des peptides antimicrobiens qui tuent directement les agents pathogènes, on parle donc de barrières « chimiques ».

Lorsque les microbes arrivent à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation sanguine, la défense est alors assurée par différents types de cellules : des cellules qui résident dans les tissus (macrophages résidents, cellules dendritiques, mastocytes), des phagocytes circulants qui sont recrutés sur le site de l'infection (monocytes sanguins qui se différencient en macrophages dans les tissus, polynucléaires neutrophiles), des cellules lymphoïdes innées (productrices de cytokines), des cellules NK ou *Natural Killer* (lyse des virus et des microbes phagocytés), des protéines plasmatiques appartenant au système du complément (impliquées dans l'inflammation, la phagocytose et la lyse de l'agent pathogène) et des protéines de la phase aiguë comme la lectine liant le mannose (MBL pour *Mannose-Binding Lectin*) ou la protéine C-réactive (CRP pour *C-Reactive Protein*). [36]

2.2.2.1. Reconnaissance des pathogènes [37]

La réponse immunitaire innée débute par l'action de récepteurs de reconnaissance de motifs, appelés récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Ils reconnaissent des signaux de danger qui peuvent être soit des « motifs moléculaires associés aux pathogènes » (PAMP, *Pathogen Associated Molecular Patterns*) aussi appelés « motifs moléculaires associés aux microorganismes pathogènes » (MAMP, *Microbe Associated Molecular Patterns*), soit des « motifs moléculaires associés aux dommages » (DAMP, *Damage Associated Molecular Patterns*) libérés par des cellules mortes ou endommagées.

Il existe différentes familles de récepteurs PRR retrouvés au niveau de la membrane plasmique des cellules ou à l'intérieur de celles-ci.

- Les récepteurs de type Toll (TLR pour *Toll-Like Receptors*) sont présents au niveau des surfaces cellulaires, reconnaissent des composants des parois bactériennes tels que le peptidoglycane chez les bactéries à Gram positif, le lipopolysaccharide (LPS) chez les bactéries à Gram négatif ou la flagelline chez les bactéries flagellées. D'autres, situés dans les endosomes (vésicules intracellulaires issues de l'endocytose), reconnaissent des ARN ou ADN microbiens.
- Les récepteurs de type lectine C (CLR pour *C-type Lectin Receptor*), au niveau de la membrane plasmique, reconnaissent des résidus de glucose ou de mannose exprimés par des champignons ou des bactéries.
- Les récepteurs de type NOD (NLR pour *NOD-Like Receptors*), présents dans le cytosol, reconnaissent des constituants des peptidoglycanes bactériens.

- Les récepteurs de type RIG (RLR pour *RIG-Like Receptors*), présents dans le cytosol, reconnaissent l'ARN viral.
- Les détecteurs cytosoliques d'ADN (CDS pour *Cytosolic DNA Sensors*), présents dans le cytosol, reconnaissent l'ADN microbien double brin.

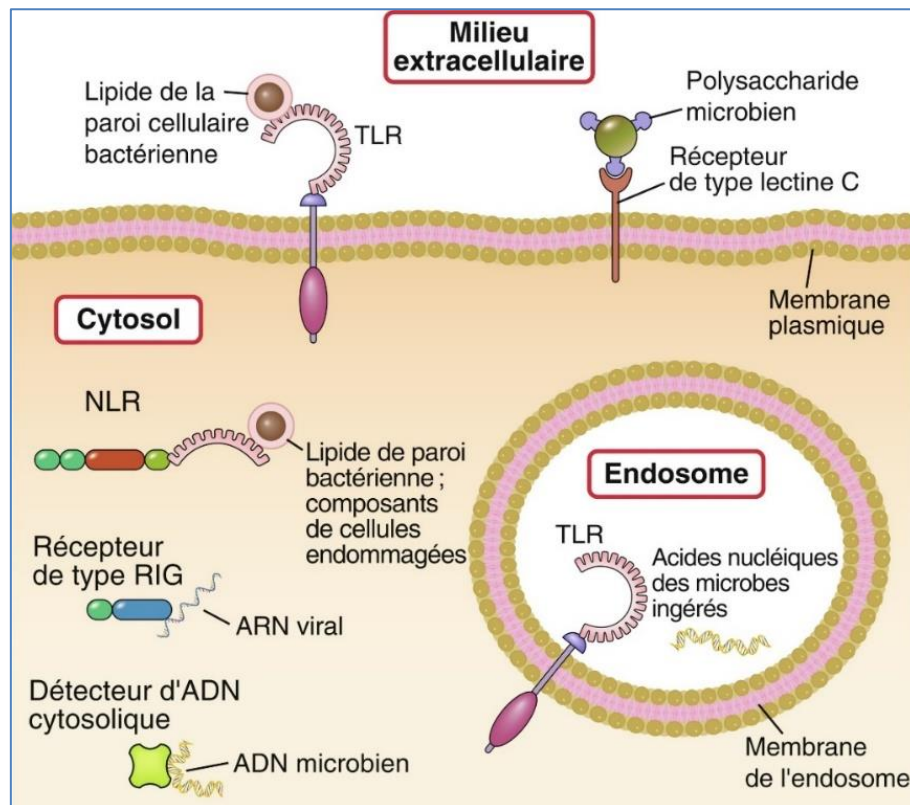


Figure 9 : Localisation des récepteurs cellulaires du système immunitaire inné

Abbas et al. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020

Les virus, plus précisément les acides nucléiques viraux, sont reconnus par certains récepteurs de type Toll, les récepteurs de type RIG et les détecteurs cytosoliques d'ADN. Le rôle de ces récepteurs est d'activer la production de cytokines et de protéines (protéines plasmatiques, protéines du complément) impliquées dans l'inflammation, et la production d'interférons de type 1 impliqués dans les défenses antivirales.

2.2.2.2. Déroulement des réactions de l'immunité innée [35] [37]

Les réactions immunitaires innées sont différentes selon l'agent pathogène. En effet, les bactéries extracellulaires et les champignons sont responsables de la mise en place d'une réponse inflammatoire aiguë (réponse à une agression qui se traduit cliniquement par des signes locaux de rougeur, chaleur, douleur, œdème mais aussi par des signes systémiques comme de la fièvre ou une altération de l'état général). Les pathogènes sont éliminés par phagocytose (ingestion des pathogènes et des débris cellulaires, par des phagocytes, en vue de leur élimination avec intervention de diverses enzymes : iNOS = synthase inductible de l'oxyde nitrique, NO = oxyde nitrique, DRO ou ROS = dérivés réactifs de l'oxygène, etc.). Les virus, quant à eux, sont éliminés par le biais des interférons de type 1 et des cellules tueuses naturelles ou cellules NK.

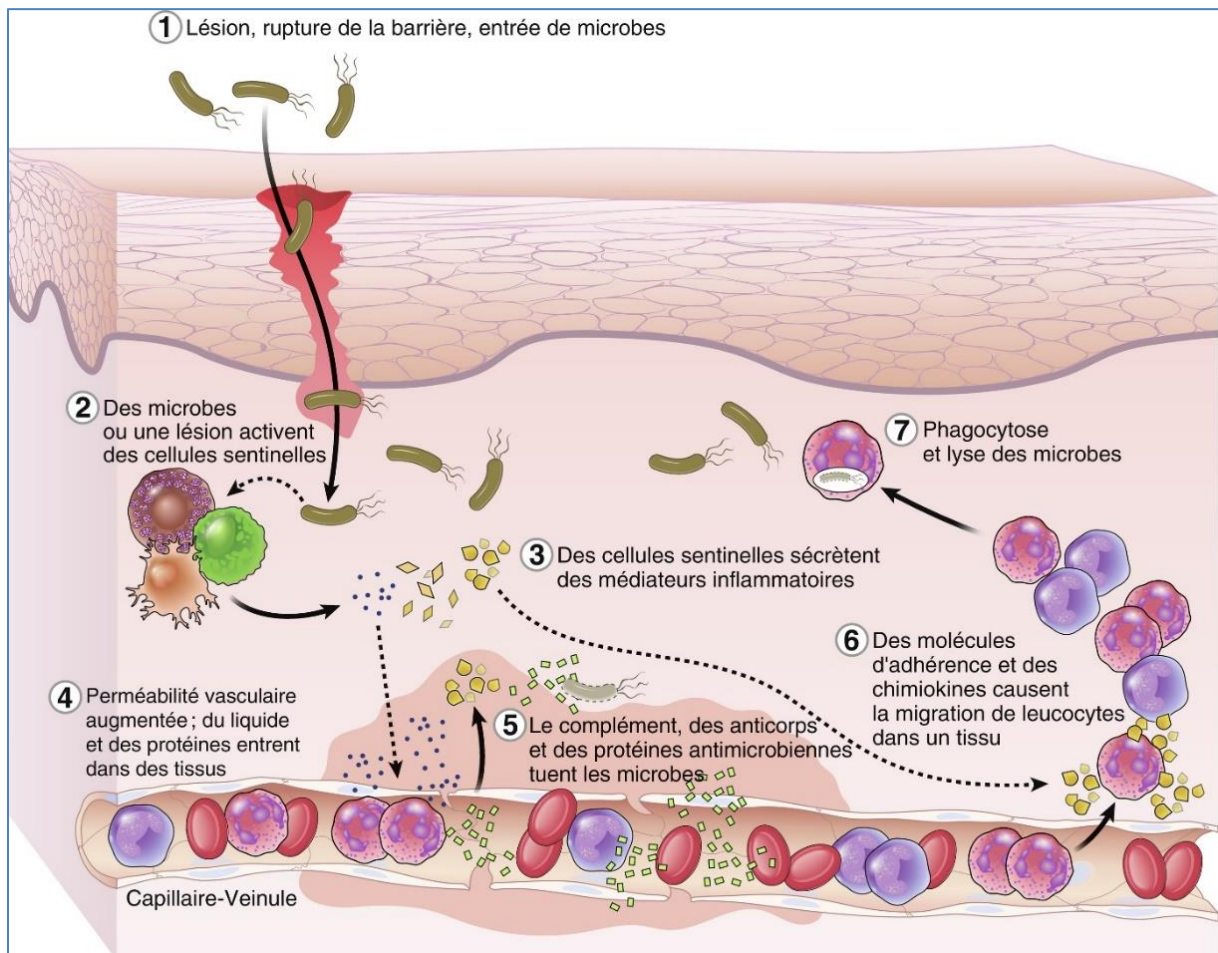


Figure 10 : Réponse inflammatoire aiguë

Abbas et al. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020

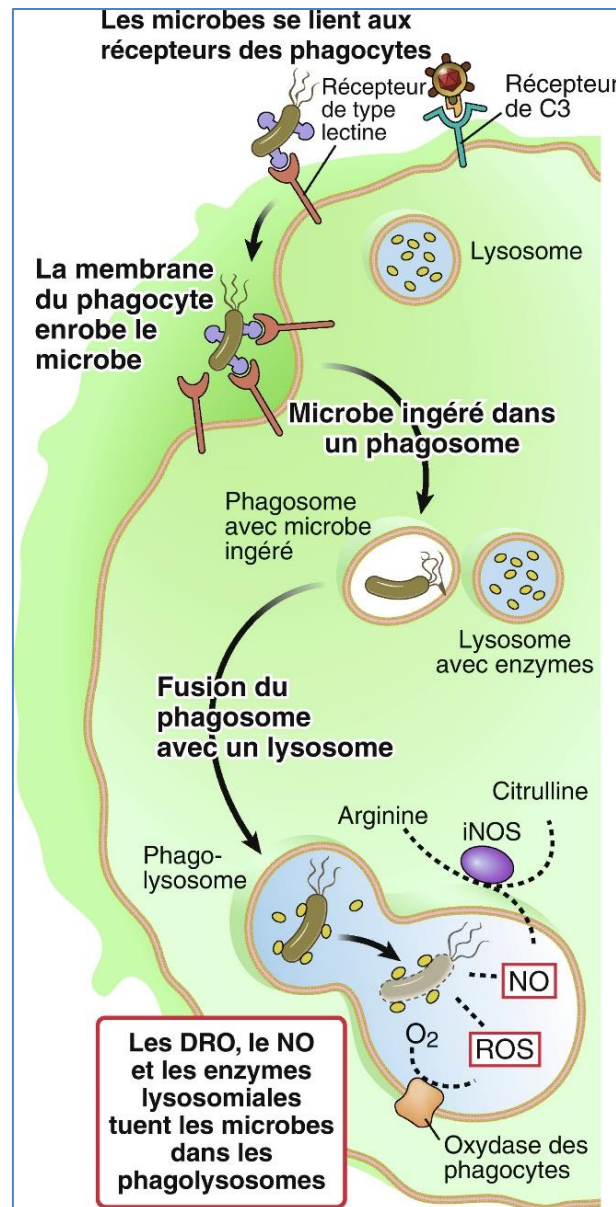


Figure 11 : Phagocytose et lyse intracellulaire des microbes

Abbas et al. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020

Comme nous l'avons dit ci-dessus, la défense antivirale fait appel aux interférons et aux cellules NK. La reconnaissance d'un virus par les récepteurs de l'immunité innée est responsable de la mise en place d'une réponse inflammatoire. Des cytokines vont être sécrétées par les cellules infectées et par des cellules dendritiques plasmacytoïdes (morphologie semblable à celle des plasmocytes).

Ces dernières ont la particularité de sécréter rapidement de grandes quantités d'interférons de type 1 qui vont, à leur tour, stimuler les cellules infectées et non infectées avoisinantes déclenchant ainsi la production de gènes stimulés par l'interféron (ISG pour *Interferon Stimulated Genes*) qui eux-mêmes auront une action antivirale à savoir une inhibition des différentes étapes du cycle de réplication et une dégradation du génome viral.

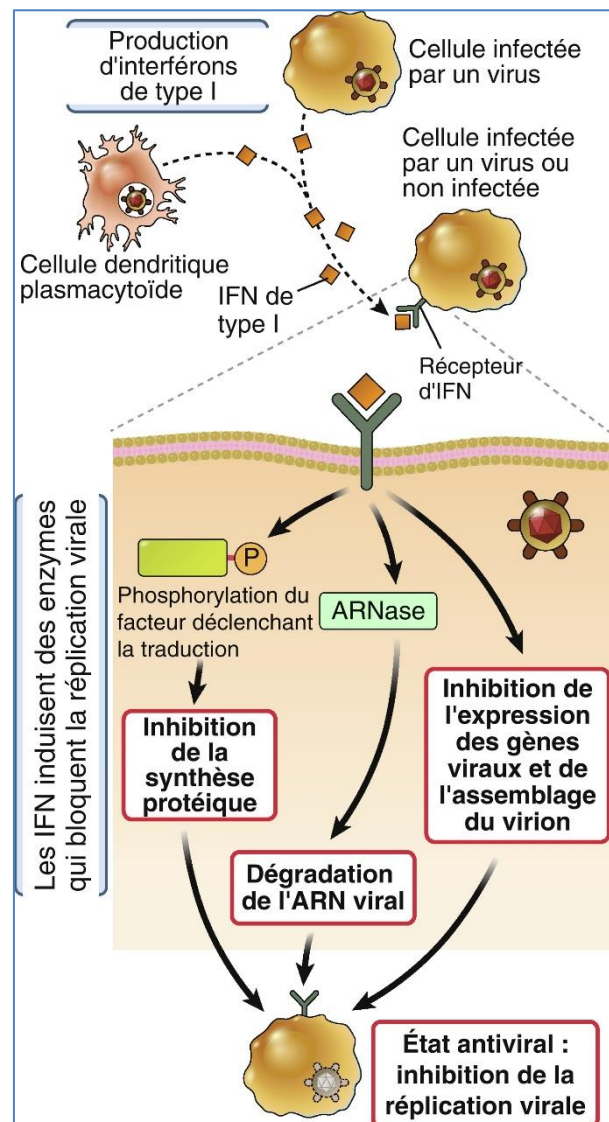


Figure 12 : Activités antivirales des interférons de type I

Abbas et al. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020

De plus, des cellules tueuses naturelles ou cellules NK vont être activées et seront responsables de la lyse des cellules infectées par les virus. Ce sont des lymphocytes mais qui n'expriment pas de récepteurs spécifiques à l'antigène comme les lymphocytes B et T. Par contre, ces cellules vont agir, comme nous le verrons plus tard, de la même façon que les lymphocytes T cytotoxiques. Suite à la reconnaissance de cellules infectées par un virus, les cellules NK libèrent des protéines qui vont induire la mort cellulaire par apoptose. Elles sécrètent également l'interféron gamma (IFN- γ), cytokine qui booste les macrophages en favorisant leur capacité de destruction des pathogènes phagocytés. Les macrophages sécrètent, à leur tour, des cytokines qui amplifient l'action cytotoxique des cellules NK (IL-15, IFN-I, IL-12). Les cellules NK sont aussi capables de reconnaître des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I situées sur les cellules saines de l'organisme. Ainsi, pour éviter que les cellules NK ne s'attaquent aux cellules saines, leur action est régulée par des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs.

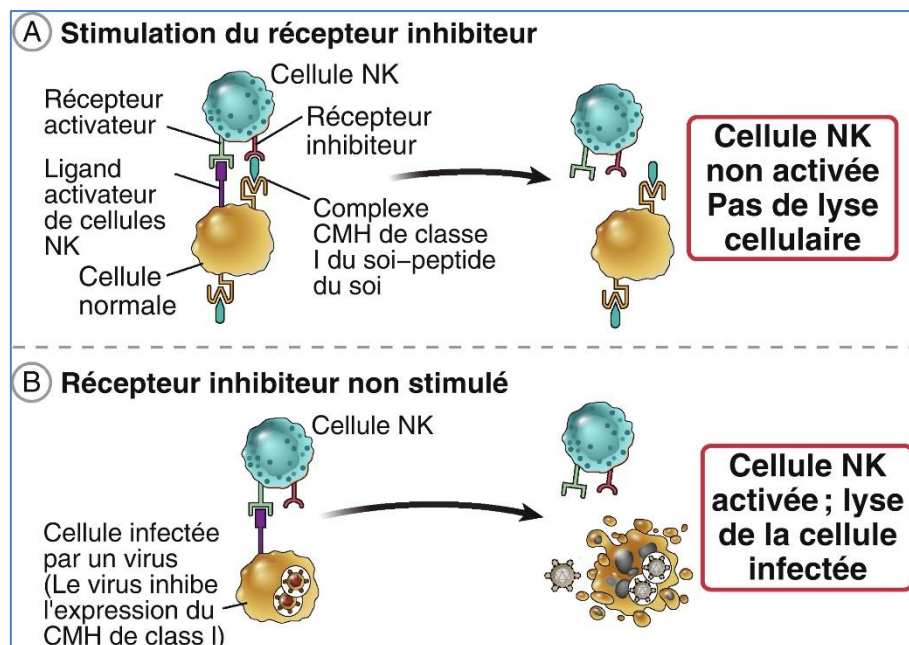


Figure 13 : Récepteurs activateurs et inhibiteurs des cellules NK

Abbas et al. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020

Enfin, les réponses immunitaires innées sont régulées pour éviter leur chronicité et qu'elles soient à l'origine de dégradations tissulaires et systémiques. Pour cela, une fois le pathogène éliminé, des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TNF bêta) sont sécrétées, des macrophages éliminent les débris et des fibroblastes interviennent pour réparer les tissus.

De plus, la réponse immunitaire innée va induire la réponse immunitaire adaptative. Cette dernière est initiée par les récepteurs PRR qui vont participer à la maturation des cellules dendritiques. Celles-ci vont se transformer en « cellules présentatrices d'antigènes » (CPA) pour ensuite migrer jusqu'au niveau des organes lymphoïdes secondaires où elles présenteront leurs antigènes aux lymphocytes T.

2.2.3. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative permet d'éliminer les pathogènes qui ont résisté à l'immunité innée. Elle se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires et met plusieurs jours à se mettre en place. Elle se base sur la reconnaissance d'un motif moléculaire spécifique des pathogènes, appelé « antigène », par des récepteurs situés sur des cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes B et T. C'est lors de la maturation des lymphocytes, dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T, que ces derniers vont acquérir leurs récepteurs de reconnaissance de l'antigène. On distingue l'immunité humorale qui fait intervenir les lymphocytes B et l'immunité cellulaire qui fait intervenir les lymphocytes T. De plus, l'immunité adaptative permet la génération de lymphocytes mémoires qui interviendront lors d'une seconde rencontre avec le même antigène. [34] [36]

2.2.3.1. L'immunité cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire est principalement dirigée contre les microbes intracellulaires tels que les virus. Elle fait intervenir les lymphocytes T qui expriment un récepteur de type TCR (*T Cell Receptor*). Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène seulement s'il est présenté par des cellules présentatrices d'antigènes, sous forme de peptides liés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Cela permet aux lymphocytes T naïfs de proliférer et de se différencier en lymphocytes T effecteurs.

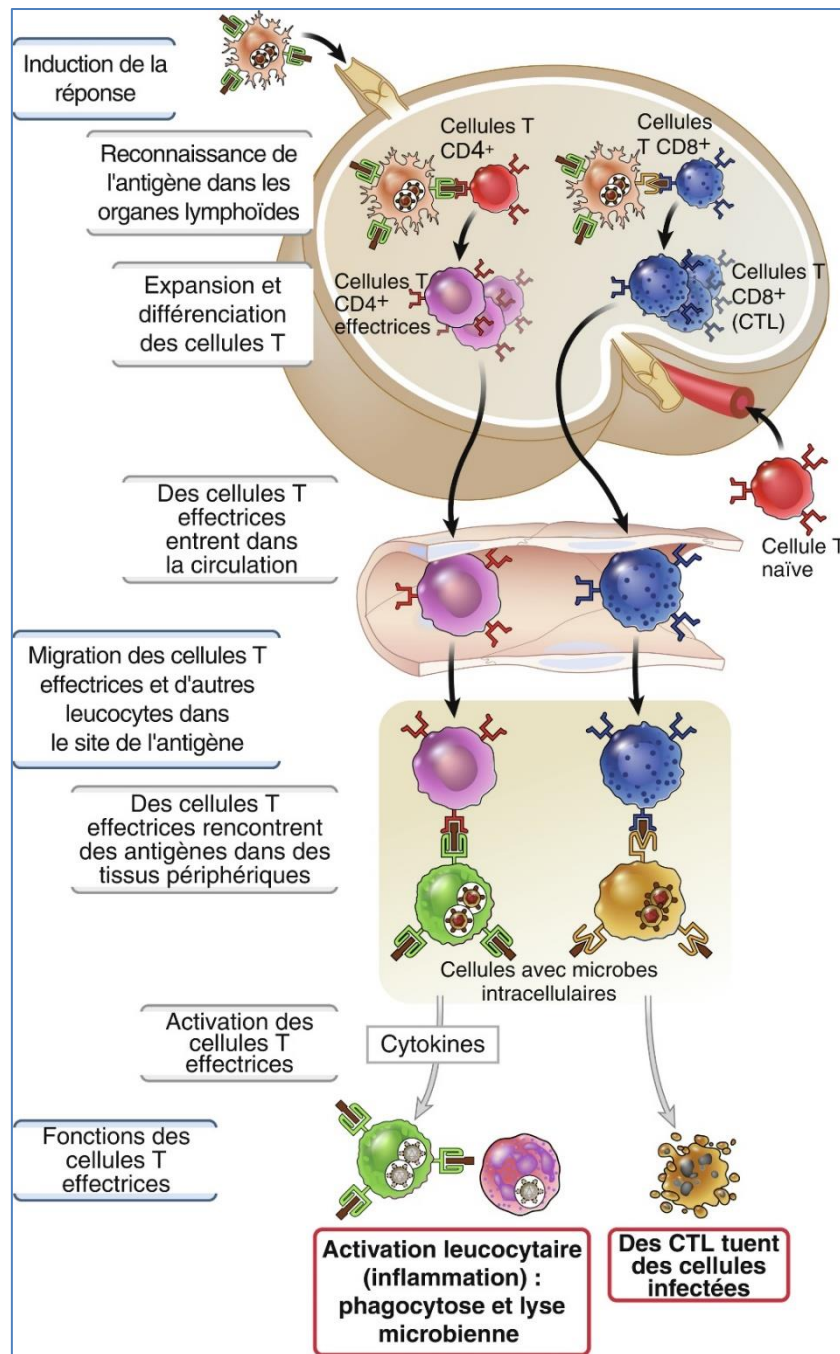


Figure 14 : Induction et phases effectrices de l'immunité cellulaire

Abbas et al. « Immunité cellulaire : Activation des lymphocytes T ». Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson. 2020.

Les lymphocytes T CD4 + se différencient en lymphocytes T auxiliaires de différents types selon les cytokines qu'ils produisent : de type 1 (Th1), de type 2 (Th2) ou de type 17 (Th17). Ils sont impliqués dans l'inflammation et dans l'activation des macrophages et des lymphocytes B.

De plus, la différenciation en lymphocytes Th1 est favorisée par l'interleukine 12 et l'IFN- γ produits respectivement par les macrophages et les cellules NK lors de la défense antivirale. Ces lymphocytes Th1 sécrètent des cytokines, comme l'IFN- γ et l'interleukine 2, qui vont favoriser la différenciation des lymphocytes T CD8 + en lymphocytes T cytotoxiques. Pour information, les lymphocytes Th2 sécrètent des interleukines impliquées dans la défense contre les infections parasitaires (IL-4, IL-5, IL-13), les lymphocytes Th17 sécrètent des interleukines impliquées dans la défense contre les infections bactériennes et fongiques (IL-17, IL-22).

Certains lymphocytes T CD4 + se différencient en lymphocytes T régulateurs, impliqués dans la suppression de la réponse immunitaire lorsque celle-ci s'amplifie de manière anormale ou lorsque le pathogène a été éliminé. [38]

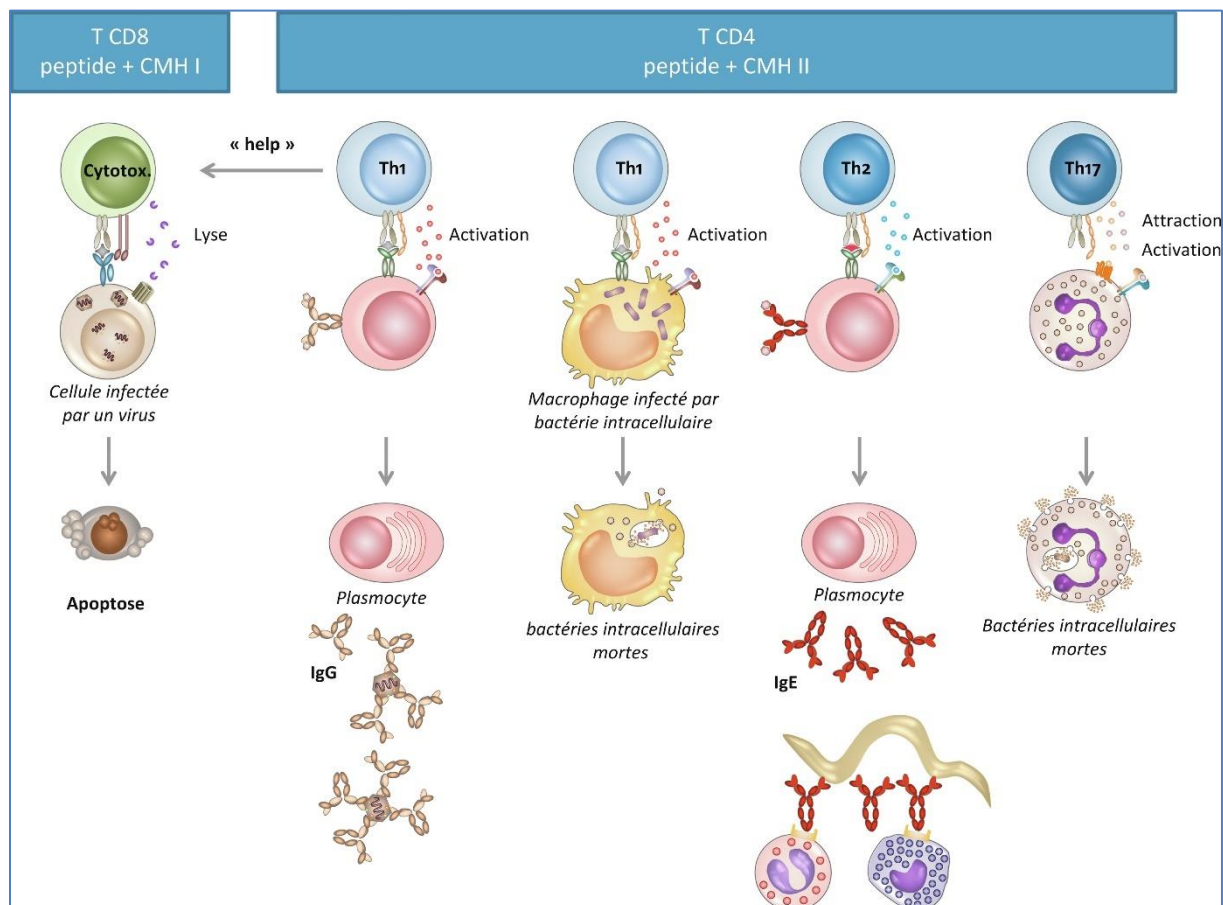


Figure 15 : Rôle des réponses T dans les différents types de réponses immunes contre les micro-organismes

Weiss et Carcelain. « Les réponses immunes contre les pathogènes : l'immunité anti-infectieuse ». *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Elsevier Masson. 2018.

Les lymphocytes T CD8⁺ se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CTL pour *Cytotoxic T Lymphocyte*) impliqués dans la destruction des cellules infectées par libération de molécules toxiques ou par activation de récepteurs à domaines de mort. Ces lymphocytes T cytotoxiques produisent également des cytokines, notamment l'IFN- γ , aussi responsable de l'activation des macrophages et donc de la destruction du virus.

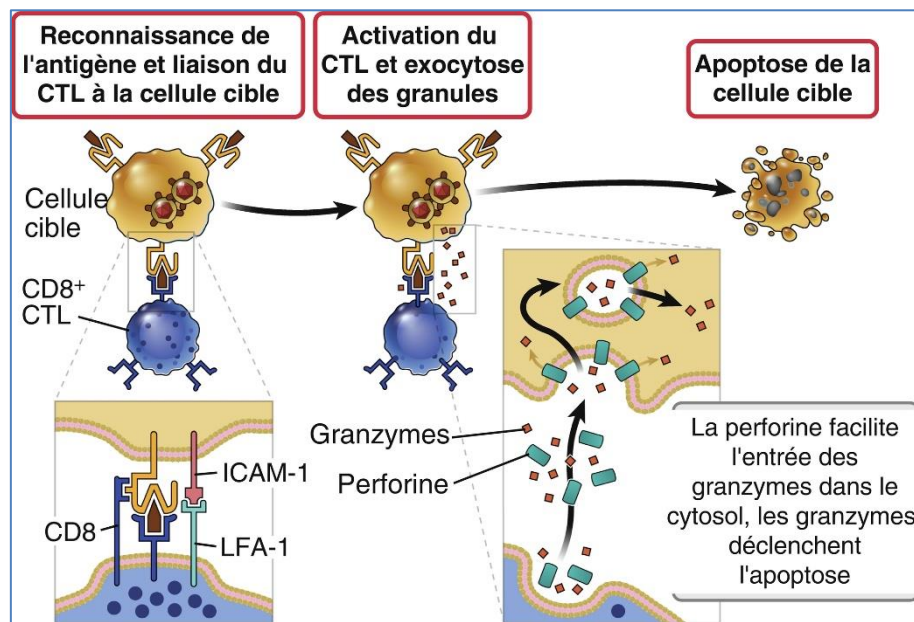


Figure 16 : Mécanismes par lesquels les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ (CTL) tuent des cellules infectées

Abbas et al.. « Mécanismes effecteurs de l'immunité cellulaire : Fonctions des lymphocytes T dans la défense de l'hôte ». *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier Masson. 2020.

Ensuite, si le virus n'a pas résisté et a été éliminé, les lymphocytes T cytotoxiques finissent par mourir. De plus, une partie de ces lymphocytes deviennent des lymphocytes mémoires qui interviendront en cas de réactivations ultérieures du virus. Parfois, le système immunitaire peut contrôler le virus mais ne peut pas l'éradiquer complètement. L'infection devient chronique (c'est le cas par exemple lors de l'infection par le VIH), les lymphocytes T sont alors stimulés de manière chronique, finissent par perdre leur fonction et n'ont plus la capacité d'éliminer le virus, on parle d'épuisement des lymphocytes T. [39]

2.2.3.2. L'immunité humorale

L'immunité humorale est principalement dirigée contre les micro-organismes extracellulaires tels que les bactéries mais elle est aussi essentielle pour contrer les microbes intracellulaires comme les virus. Elle fait intervenir les lymphocytes B qui expriment un récepteur de type BCR (*B Cell Receptor*). Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B ont la capacité de reconnaître un antigène à l'état natif. Une fois activé, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes et en lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes ont pour rôle de sécréter des anticorps ou immunoglobulines (Ig) dirigés contre les antigènes.

Au cours de la défense antivirale, le rôle de l'immunité humorale est de prévenir l'infection avant que le virus ne pénètre la cellule hôte notamment par neutralisation des microbes. En effet, certains anticorps sont dits « neutralisants » : ce sont des anticorps qui, en se fixant à la surface des microbes, inhibent leurs effets et bloquent leur entrée dans la cellule. De plus, les cellules NK jouent aussi un rôle dans l'immunité humorale en se liant à des cellules infectées. Lors d'une infection, des anticorps se fixent aux antigènes viraux présents à la surface des cellules infectées. Le fragment Fc de ces anticorps sera, à son tour, reconnu par un récepteur Fc situé à la surface des cellules NK. Ainsi, celles-ci pourront exercer leur action de destruction cellulaire grâce à un mécanisme nommé « cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps » (ADCC, *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*). [40]

2.2.4. Evolution du système immunitaire au cours de la vie [41, 42]

A la naissance, les nourrissons bénéficient d'une immunité passive, c'est-à-dire des anticorps transmis par leur mère *via* le placenta, et d'une immunité innée qui est immature afin de ne pas rejeter les anticorps maternels. Les cytokines comme l'interleukine 2 et les interférons de type 1 sont présents en faible quantité. Il en est de même pour les autres composants de l'immunité innée y compris les cellules NK. Au fur et à mesure que les enfants grandissent, l'immunité adaptative se développe avec une réponse majoritairement de type Th2 jusqu'à l'âge de 2 ans et une réponse Th1 plus importante au-delà. De plus, les lymphocytes T CD4 sont présents en plus faible quantité chez les enfants que chez les nourrissons mais il s'agit du contraire pour les lymphocytes T CD8. La production d'anticorps est également plus importante chez les enfants que chez les nourrissons.

Ensuite, progressivement de l'adolescence à l'âge adulte, la proportion des sous-populations des lymphocytes T (CD4, CD8) et des cellules NK augmentent. C'est à l'âge adulte que le système immunitaire atteint sa maturité. En vieillissant, il s'affaiblit et les réponses dirigées contre les agents pathogènes sont de moins en moins efficaces, c'est l'immunosénescence. A partir de la puberté, le tissu thymique qui constitue le thymus (centre de maturation des lymphocytes T) est progressivement remplacé par du tissu adipeux, on parle d'involution thymique liée à l'âge. Ainsi, la proportion de lymphocytes T naïfs et leurs sous-populations dont les lymphocytes T cytotoxiques diminue donc leur capacité à reconnaître de nouveaux antigènes diminue. Par contre, la proportion de lymphocytes T régulateurs et de lymphocytes T auto-réactifs (qui ont pour fonction de reconnaître les antigènes du soi) augmente, entraînant ainsi un déséquilibre des réponses immunitaires et un risque élevé de développer une maladie auto-immune. Le tissu hématopoïétique est aussi affecté par l'immunosénescence puisqu'il est également remplacé par du tissu adipeux ce qui perturbe le renouvellement des cellules immunitaires. La proportion de lymphocytes B naïfs diminue et les lymphocytes B mémoires s'épuisent peu à peu, la qualité des anticorps se dégrade en conséquence. De plus, le nombre de cellules NK diminue mais leur activité est plus importante. Enfin, les fonctions des neutrophiles et des macrophages sont altérées. Il en est de même pour la production d'espèces réactives de l'oxygène et des cytokines pro-inflammatoires. Par conséquent, pour limiter le stress oxydatif et l'inflammation au long cours, la proportion de cytokines anti-inflammatoires est plus importante chez les personnes âgées.

L'âge n'est pas le seul paramètre à influencer sur le système immunitaire. D'autres facteurs peuvent affaiblir le système immunitaire comme par exemple, une mauvaise hygiène de vie (tabagisme, consommation d'alcool excessive, sédentarité, pollution, restauration rapide, etc.), un sommeil de mauvaise qualité, un stress chronique ou bien une activité physique trop intense. Dans tous les cas, une immunité affaiblie se traduira principalement par une augmentation de la sensibilité aux infections. Une réponse plus faible aux vaccins, notamment chez le sujet âgé, peut aussi être observée. C'est pourquoi une supplémentation en micronutriments peut être intéressante pour booster les défenses immunitaires et en conséquence, combattre plus rapidement les virus.

2.3. Intérêts de la micronutrition contre les infections virales

D'un point de vue curatif, la micronutrition a déjà fait ses preuves dans la lutte contre les infections virales. Par exemple, la vitamine C a fait l'objet de nombreuses études au 20^{ème} siècle : il a été montré que son administration durant un rhume ou une pneumonie d'origine virale diminuait les symptômes respiratoires. Les études plus récentes se concentrent davantage sur les effets préventifs d'une supplémentation. En effet, la micronutrition possède aussi un rôle préventif, notamment par la stimulation des défenses immunitaires. Pour cela, il sera important de renforcer le microbiote intestinal et de garder un bon statut en différents micronutriments. [43]

2.3.1. Renforcer le microbiote intestinal

2.3.1.1. Qu'est-ce que le microbiote intestinal ? [44, 45]

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes (bactéries, levures, champignons, virus), dont 10 000 milliards de bactéries, qui vivent en communauté dans l'intestin. Sa composition évolue de la naissance jusqu'à l'âge adulte. En effet, jusqu'à l'âge de 2-3 ans, le microbiote intestinal est surtout composé des phylum *Proteobacteria* telles que les entérobactéries et *Actinobacteria* comme les bifidobactéries. Puis, ces bactéries deviennent progressivement minoritaires pour laisser la place aux phylum *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Cependant, la colonisation intestinale peut varier sous l'influence de plusieurs facteurs :

- Le mode d'accouchement : un accouchement par voie naturelle permet une colonisation plutôt riche en lactobacilles (microorganismes retrouvés dans le microbiote vaginal) alors qu'un accouchement par césarienne est en faveur d'une colonisation plutôt riche en staphylocoques (microorganismes retrouvés dans la peau).
- Le type d'alimentation : le lait maternel est plutôt riche en bifidobactéries alors que le lait artificiel entraîne plutôt une colonisation du microbiote riche en entérobactéries.
- L'utilisation d'antibiotiques : la prise d'antibiotiques est responsable d'une diminution de la proportion de bifidobactéries et de *Bacteroidetes* en faveur des entérobactéries et des entérocoques.

2.3.1.2. Interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire [46]

Le microbiote intestinal possède plusieurs fonctions. Il intervient dans la digestion des aliments (absorption des nutriments) et dans le maintien de l'homéostasie intestinale (il contribue par exemple à la synthèse des vitamines K et B12). Mais le microbiote intestinal a aussi son importance dans l'immunité. Il existe en effet un système immunitaire intestinal constitué du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) et 60 % des cellules immunitaires se situent au niveau de l'intestin. Le développement du système immunitaire, au niveau intestinal, est possible par la constitution d'une barrière immune intestinale dont le rôle est d'empêcher la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes. Cette barrière épithéliale permet également de limiter, *via* la production de peptides antimicrobiens et de mucus, les contacts directs avec les bactéries commensales (c'est-à-dire qui n'entraînent pas de dommages à l'hôte) qui sont plutôt situées dans la lumière intestinale. De plus, des cellules de l'immunité innée et adaptative interviennent pour tolérer ces bactéries commensales. D'abord, des monocytes sanguins migrent dans l'intestin pour se différencier en macrophages. Ces derniers produisent l'interleukine 10, cytokine anti-inflammatoire, afin de répondre aux signaux pro-inflammatoires induits par la reconnaissance des bactéries du microbiote par les récepteurs PRR. Des cellules lymphoïdes innées renforcent la production de mucus et de peptides microbicides par l'épithélium intestinal, favorisent la différenciation des cellules dendritiques intestinales et produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ et l'interleukine 17. Toutefois, cette production de cytokines est régulée par l'interleukine 25 pour éviter un emballement de l'inflammation. Ensuite, toujours en réponse aux bactéries du microbiote, la muqueuse intestinale s'enrichit en lymphocytes T effecteurs cités ci-après et en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de type IgA (spécifiques des muqueuses) :

- Les lymphocytes auxiliaires Th1 produisent l'IFN- γ qui booste l'activité phagocytaire des macrophages.
- Les lymphocytes auxiliaires Th17 produisent l'interleukine 17 qui stimule la production de peptides antimicrobiens et le recrutement des phagocytes.
- Les lymphocytes T régulateurs produisent l'interleukine 10 qui permet de réguler à la baisse une réponse inflammatoire excessive.

Etant donné que l'interleukine 17 favorise l'inflammation et que l'interleukine 10 la limite, il existe un équilibre entre les lymphocytes Th17 et les lymphocytes T régulateurs. Cet équilibre peut être rompu lorsque la proportion de bactéries responsables d'inflammation (pathogènes) est supérieure à celles des bactéries commensales. De ce fait, ceci est propice à l'apparition de pathologies.

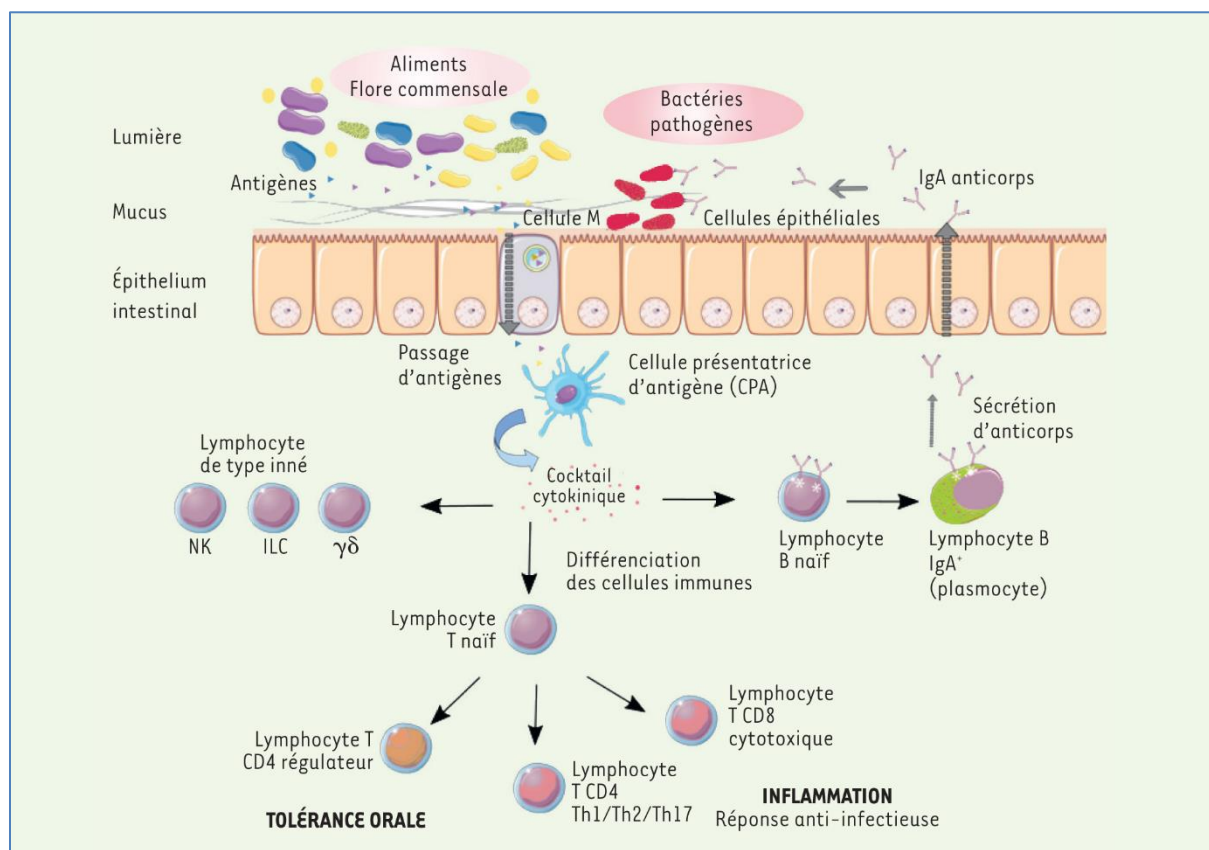


Figure 17 : L'immunité muqueuse intestinale, un fin équilibre entre tolérance et inflammation

Boutherin et al. « Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire ». Med Sci (Paris). 2019.

Comme nous venons de le voir, les bactéries commensales du microbiote intestinal induisent des réponses immunitaires essentielles dans la lutte contre les agents pathogènes. Par exemple, ce rôle a été étudié sur des souris infectées par le virus de la grippe (influenza). Pour cela, les chercheurs ont administré des antibiotiques à un groupe de souris pendant 4 semaines avant de leur injecter le virus de la grippe par voie nasale. Les antibiotiques sont responsables d'un déséquilibre du microbiote avec une diminution des bonnes bactéries et une augmentation des bactéries pathogènes, les réponses immunitaires sont ainsi affaiblies.

Par conséquent, les chercheurs ont constaté une diminution des réponses T (Th1, CTL) et B (sécrétion d'IgA) dans le groupe de souris traités par antibiotiques par rapport au groupe non traité, un maintien de la réplication virale au niveau pulmonaire et donc une évolution favorable plus lente. [47]

2.3.1.3. Modulateurs du microbiote intestinal [30, 31]

La majorité des bactéries constituant le microbiote est bénéfique pour notre santé. Ce n'est qu'en cas de déséquilibre de ce microbiote qu'elles peuvent être à l'origine de maladies telles que des infections, des troubles digestifs, des allergies, des maladies métaboliques, etc. et entraîner ce qu'on appelle une « dysbiose ». Pour prévenir ce déséquilibre, les conséquences qu'il engendre et conserver un système immunitaire efficace, il peut être intéressant de faire appel à des modulateurs du microbiote intestinal comme les probiotiques, les prébiotiques ou les symbiotiques qui possèdent à la fois des propriétés probiotiques et prébiotiques.

❖ Probiotiques

Comme nous l'avons dit plus haut, les probiotiques possèdent un effet immunomodulateur. Ils participent à l'intégrité de la barrière intestinale. Pour cela, les sites de liaison aux cellules épithéliales des agents pathogènes et des probiotiques étant similaires, ces derniers se retrouvent en concurrence pour adhérer à ces sites. Ils augmentent aussi l'expression des gènes associés à l'étanchéité des jonctions serrées entre les cellules pour éviter le passage des agents pathogènes. De plus, ils favorisent la production de mucines, qui sont des protéines contenues dans le mucus sécrété au niveau de la muqueuse intestinale, et celle de peptides antimicrobiens comme les bactériocines capables d'inhiber la croissance des bactéries pathogènes et les défensines capables de détruire la membrane cytoplasmique des bactéries, champignons ou virus. Ils favorisent également la production d'IgA. Les probiotiques régulent la production de cytokines. Les lactobacilles peuvent augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 12 qui à son tour favorise l'activité des cellules NK et la production d'IFN- γ . Alors que les bifidobactéries peuvent induire la formation de lymphocytes T régulateurs et ainsi augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10. [48]

❖ Prébiotiques

Les prébiotiques agissent aussi sur le système immunitaire intestinal. Comme les probiotiques, ils participent à l'intégrité de la barrière intestinale grâce à une augmentation de l'expression de jonctions serrées. Ils modulent la réponse immunitaire en augmentant le nombre de lymphocytes, dont les lymphocytes T régulateurs, la sécrétion d'IgA et l'activité des cellules NK. De plus, ils réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- α).

▪ *Effets de la supplémentation en probiotiques et prébiotiques contre les infections virales :*

Une méta-analyse regroupant 45 études pré-cliniques et 6 études cliniques a été menée. Le but était d'étudier l'effet des probiotiques tels que *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus faecalis* inactivé et des prébiotiques tels que l'inuline, des polysaccharides et des oligosaccharides, sur la pneumonie virale acquise induite par le virus respiratoire syncytial, le virus de la grippe ou le rhinovirus. La prise de probiotiques et de prébiotiques ont montré une diminution de la gravité des symptômes grâce à différents mécanismes :

- Une atténuation de la charge virale.
- Une augmentation des cytokines antivirales telles que l'IFN- γ ou l'interleukine 12 et de l'interleukine 10.
- Une diminution des autres cytokines telles que l'interleukine 6 ou le TNF- α . [49]

De plus, une autre méta-analyse traitant du bienfait de la supplémentation en probiotiques et prébiotiques sur les réponses vaccinales au vaccin de la grippe a été effectuée. Incluant 12 études et 688 participants des Etats-Unis, de la France, du Japon et du Royaume-Uni, les résultats ont révélé une augmentation du titre d'anticorps inhibiteurs de l'héماغglutination grippale de 20 % pour la souche A/H1N1, de 19.5 % pour la souche A/H3N2 et de 13.6 % pour la souche B. Ainsi, il a été montré que les probiotiques et les prébiotiques améliorent l'efficacité du vaccin antigrippal et indirectement, diminuent la morbi-mortalité liée à la grippe. [50]

2.3.2. Stimuler les défenses immunitaires

2.3.2.1. Influence des infections virales sur les concentrations en micronutriments dans l'organisme [51]

Comme nous l'avons déjà évoqué, les carences en nutriments peuvent favoriser l'apparition d'infections, mais les infections elles-mêmes peuvent avoir un impact sur le statut en nutriments. Ceci a par exemple été démontré chez le patient atteint du VIH. Nous savons aujourd'hui que les concentrations en micronutriments des patients séropositifs peuvent être altérées, notamment celles des vitamines A, E et du groupe B, du zinc et du sélénium.

Une étude de cohorte longitudinale nommée Nutrition for Healthy Living (NFHL), réalisée depuis 1995 aux Etats-Unis (Boston, Massachusetts, Providence, Rhode Island), a été menée chez des personnes séropositives âgées de 18 ans ou plus. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence d'un faible taux sérique de divers micronutriments chez les personnes atteintes du VIH sous traitement. Plusieurs mesures ont été réalisées (insuline, glycémie, tour de taille, tour de hanche), des analyses de sang ont aussi été effectuées pour connaître le taux sérique de rétinol, d'alpha-tocophérol, de zinc et de sélénium. Leur concentration était considérée comme faible si elle était inférieure à 30 µg/dL (ou 1.0473 µmol/L) pour le rétinol, 85 µg/L (ou 1.0795 µmol/L) pour le sélénium, 500 µg/dL (ou 11.61 µmol/L) pour l'alpha-tocophérol et 670 µg/L (ou 10.25 µmol/L) pour le zinc. Chez les personnes positives au VIH sous multithérapie, les résultats étaient les suivants :

- Faible taux de rétinol : 50 % des hommes et 14 % des femmes.
- Faible taux de sélénium : 8 % des hommes et 3 % des femmes.
- Faible taux d'alpha-tocophérol : 7 % des hommes et 0 % des femmes.
- Faible taux de zinc : 40% des hommes et 36% des femmes.

Pour information, d'autres études antérieures réalisées chez des personnes séropositives mais sans traitement ont montré les résultats suivants :

- Faible taux de rétinol : 10 % à 39 %.
- Faible taux d'alpha-tocophérol : 12 % à 27 %.
- Faible taux de sélénium : 77 %.

2.3.2.2. Fonctions immunitaires des micronutriments [52, 53]

L'impact des micronutriments dans l'immunité a été étudié pour la première fois lors de la découverte du scorbut. Depuis, diverses études réalisées ont montré que les micronutriments influencent les réponses immunitaires et permettent une meilleure réponse vaccinale, mais aussi qu'une altération de l'état nutritionnel (carence en micronutriments) augmente la susceptibilité aux infections. Les principaux micronutriments concernés font partis du groupe des vitamines (vitamine A, vitamine D, vitamine C, vitamine E, vitamines du groupe B), des oligoéléments (zinc, sélénium, cuivre, fer) et des minéraux (magnésium).

❖ Action antioxydante

Certains micronutriments protègent les cellules hôtes des effets néfastes provoqués par des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Principalement libérées par les phagocytes au cours d'une infection, ces molécules mettent les cellules dans un état de « stress oxydatif ». Retrouvée dans les cellules de la peau et dans les globules blancs (polynucléaires neutrophiles, monocytes), la vitamine C les protège par exemple de ce stress oxydatif. La vitamine E est aussi retrouvée aussi les cellules de la peau et protège donc celles-ci des dommages causés par les radicaux libres. Le zinc limite le stress oxydatif en diminuant la libération des dérivés oxygénés. Le cuivre constituant la superoxyde dismutase Zn/Cu et le sélénium, élément constitutif des sélénoprotéines (enzymes dépendantes du sélénium), sont impliqués dans le maintien de l'équilibre antioxydant.

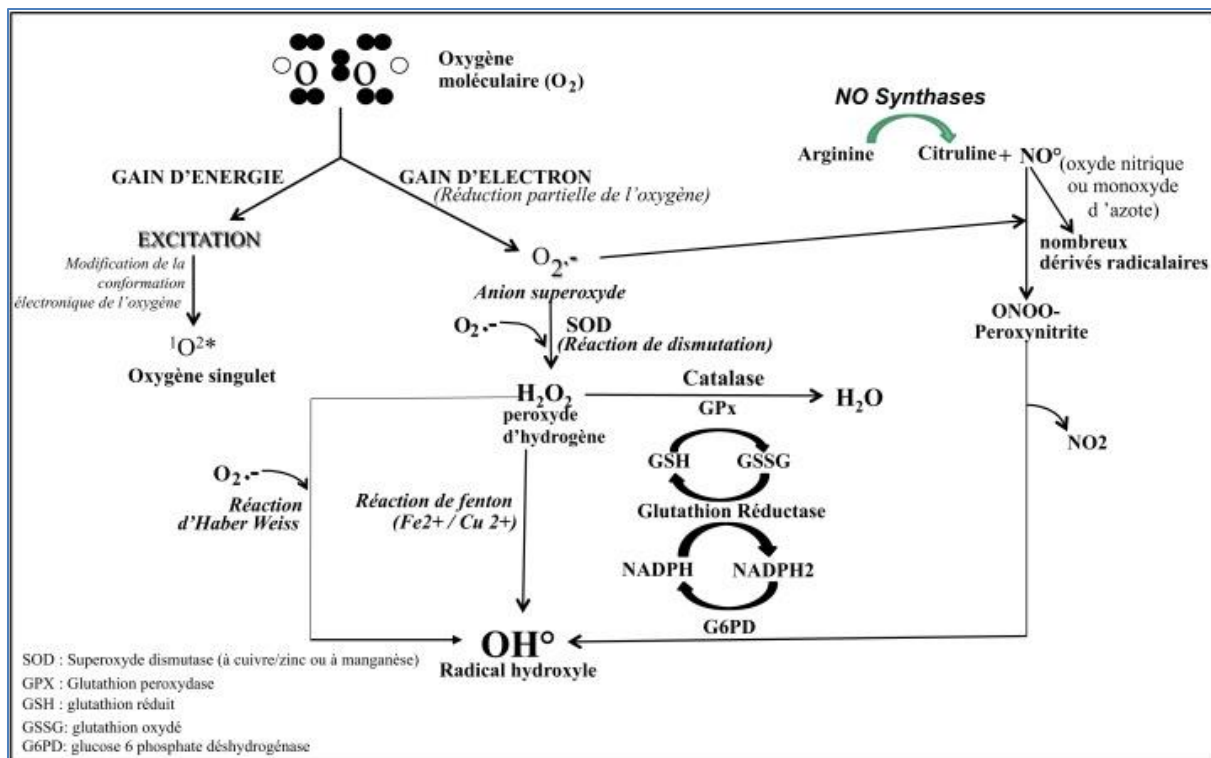


Figure 18 : Formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN)

Garrel, et Bigard. « Stress oxydatif et micronutriments antioxydants ». Nutrition du Sportif (3^e édition), p 151-195. Elsevier Masson. 2017.

❖ Modulation de l'immunité innée

Tout d'abord, certains micronutriments interviennent dans l'intégrité des tissus épithéliaux qui constituent les barrières de l'organisme :

- La vitamine A est retrouvée dans les barrières oculaire, respiratoire, gastro-intestinale et génito-urinaire. Elle diminue les effets toxiques des dérivés oxygénés et assure la fluidité membranaire des cellules.
- Les vitamines du groupe B (B6, B12, B9) et la vitamine D sont surtout retrouvées au niveau de la barrière intestinale. La vitamine D améliore la production de peptides antimicrobiens (cathélicidine, défensine) à partir des cellules immunitaires innées (neutrophiles, macrophages).
- Le zinc est un cofacteur des métalloenzymes qui interviennent dans la réparation des membranes cellulaires.

Ensuite, les micronutriments jouent un rôle dans la phagocytose :

- La vitamine A va participer aux fonctions phagocytaire et oxydative des macrophages.
- La vitamine D favorise la différenciation des monocytes en macrophages et participe à leur capacité de migration et leur fonction dans la phagocytose.
- Lors d'infections graves ou récurrentes, la vitamine C, elle, favorise la chimiotaxie des neutrophiles c'est-à-dire leur migration vers les sites d'infection en réponse à des signaux, et par la suite, la fonction phagocytaire et d'élimination de ces neutrophiles.
- Le cuivre s'accumule dans les phagolysosomes.
- Le fer permet la génération de radicaux libres qui sont essentiels pour la phagocytose et la destruction des microbes par les neutrophiles.

De plus, les micronutriments interviennent dans la régulation du nombre de cellules NK et dans leur fonction. Les vitamines A et D diminuent l'expression de l'IFN- γ alors que la vitamine C et le sélénium augmentent sa production. Le fer joue aussi un rôle dans la production d'IFN- γ . Concernant l'activité cytotoxique des cellules NK, celle-ci est améliorée par les vitamines E, B6, B12, B9, le cuivre et le zinc.

Certains micronutriments modulent la sécrétion de cytokines. La sécrétion des cytokines pro-inflammatoires sont favorisées par la vitamine A (IL-2, TNF- α) et la vitamine E (IL-2, IFN- γ). A l'inverse, cette synthèse est limitée par la vitamine D (IL-2) et la vitamine C (TNF- α , IFN- γ , IL-6) mais celle des cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10 est augmentée par ces mêmes vitamines. Le zinc limite également la libération de cytokines pro-inflammatoires. De plus, un statut riche en fer est bénéfique pour limiter la réponse inflammatoire. De ce fait, le fer régule la synthèse des cytokines.

Concernant la vitamine D, elle est aussi impliquée dans la migration des cellules présentatrices d'antigènes vers les organes lymphoïdes.

❖ Modulation de l'immunité adaptative

Dans un premier temps, les micronutriments modulent l'immunité humorale qui fait intervenir les lymphocytes B. La génération et la production d'anticorps sont favorisées ou améliorées par la vitamine A, la vitamine C, les vitamines B6, B12, et B9, et le cuivre. Le sélénium maintient le niveau d'anticorps alors que la vitamine D inhibe leur production.

Dans un second temps, les micronutriments modulent l'immunité cellulaire qui fait intervenir les lymphocytes T.

- La différenciation et la prolifération de ces derniers est favorisée par la vitamine C, la vitamine E, le cuivre et le fer.
- La génération des lymphocytes T régulateurs (impliqués dans la tolérance immunitaire par une action immunosuppressive notamment dans les réponses exagérées ou auto-immunes) est favorisée par la vitamine A, la vitamine D, le zinc et le sélénium.
- La vitamine D inhibe les fonctions des lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques. Le fer régule leur différenciation.
- La production de lymphocytes T cytotoxiques est facilitée par la vitamine B12 et le zinc mais inhibée par la vitamine D.
- La proportion de lymphocytes T mémoires est augmentée grâce à la vitamine E.

Les réponses Th1 (défense contre les germes intracellulaires), Th2 (défense contre les parasites et les germes extracellulaires) et Th17 (défense antifongique) sont modulées différemment selon les micronutriments. La vitamine E, les vitamines B6 et B9 et le zinc optimisent la réponse Th1 alors que la vitamine A soutient la réponse Th2 au détriment des réponses Th1 et Th17. Le sélénium participe à la différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th1.

❖ Etudes réalisées

▪ *Effets de la supplémentation en vitamine A contre les infections virales :*

Une méta-analyse regroupant 47 études réalisées dans plusieurs pays du monde (notamment en développement) et incluant 1 283 856 enfants âgés de 6 mois à 5 ans a été menée. Elle traite de l'intérêt de la vitamine A sur des maladies infantiles comme la diarrhée d'origine infectieuse, la rougeole ou des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS). Les résultats ont montré qu'une supplémentation en vitamine A de synthèse, chez les enfants à risque de carence, est responsable d'une réduction de 12 % de la mortalité globale (toutes causes confondues), d'une réduction de 12 % de la mortalité due à la diarrhée et d'une diminution de l'incidence de la diarrhée et de la rougeole (c'est-à-dire moins de nouveaux cas chez les enfants supplémentés par rapport aux non supplémentés). [54]

- *Effets de la supplémentation en vitamine D contre les infections virales :*

La majorité des études réalisées sur la supplémentation en vitamine D concerne les infections des voies respiratoires (par exemple, la grippe, le rhume, etc.). Une méta-analyse regroupant 25 études et 11 321 participants a montré qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D réduit l'incidence du risque d'infection aiguë des voies respiratoires. [55]

Ensuite, prenons l'exemple de la COVID-19 qui se caractérise par la présence d'un « orage cytokinique » (libération massive de cytokines pro-inflammatoires entraînant une réponse inflammatoire trop importante). Par ses effets immunomodulateurs cités précédemment, la vitamine D va permettre d'éviter les dégâts occasionnés par la réponse inflammatoire. Les études ont montré qu'une supplémentation ou qu'une concentration suffisante en vitamine D permettait de réduire la gravité de la COVID-19. [56]

- *Effets de la supplémentation en vitamine C contre les infections virales :*

Diverses études sur le rôle de la vitamine C dans la prévention du rhume causé par différents virus ont été réalisées. Ces études ont montré qu'une supplémentation en vitamine C permet de diminuer l'incidence du rhume chez les personnes exerçant une activité physique intense. De plus, 31 essais portant sur 9 745 épisodes de rhume ont montré que l'administration régulière de vitamine C a permis de diminuer la durée du rhume de l'ordre de 8 % chez les adultes et de l'ordre de 14 % chez les enfants, mais aussi de diminuer la gravité des symptômes respiratoires. [57]

- *Effets de la supplémentation en vitamine E contre les infections virales :*

Un essai contrôlé randomisé incluant 617 personnes âgées, séjournant dans des établissements de santé aux Etats Unis, a été mené pour connaître l'intérêt d'une supplémentation quotidienne en vitamine E sur l'incidence des infections respiratoires virales et bactériennes. Les résultats ont été faveur d'une réduction de l'incidence des rhumes de 20 %. [58]

- *Effets de la supplémentation en vitamines B et cuivre contre les infections virales :*

Plusieurs essais ont été effectués chez des personnes âgées pour connaître l'effet d'une supplémentation en multivitamines et minéraux (dont les vitamines du groupe B et le cuivre) sur les infections. Les résultats entre chaque essai sont parfois contradictoires.

Par exemple, un essai contrôlé randomisé incluant 652 personnes âgées de 60 ans ou plus et non institutionnalisés a été réalisé aux Pays-Bas entre 1998 et 2000. Les résultats sont les suivants :

- 443 participants (68 %) (groupe contrôle et groupe supplémenté confondus) ont présenté 1024 épisodes d'infections (rhinovirus, entérovirus, coronavirus, VRS, virus grippaux A et B, virus parainfluenza, *Mycoplasma pneumonia*).
- Le groupe supplémentation en multivitamines et minéraux a présenté 240 épisodes avec 71 % des participants ayant connu au moins un épisode. De plus, l'incidence et la gravité des infections aiguës des voies respiratoires n'étaient pas significativement différentes du groupe non supplémenté. [59]

Une méta-analyse regroupant plusieurs études réalisées dans différents pays du monde (comme la France, les Etats-Unis, les Pays-Bas, l'Inde, etc.) a également été réalisée. Cette méta-analyse traitait de différentes infections comme celles des voies respiratoires, la grippe, les infections urogénitales, les infections gastro-intestinales, etc. Trois essais ayant eu lieu sur 12 mois ont montré une réduction du nombre de jours d'infection de 17,5 jours chez les sujets supplémentés par rapport aux sujets non supplémentés. [60]

▪ *Effets de la supplémentation en zinc contre les infections virales :*

Une méta-analyse regroupant 10 études réalisées dans des pays en développement et incluant 49 450 enfants de moins de 5 ans a montré qu'une supplémentation en zinc permettait de réduire l'incidence des infections aiguës des voies respiratoires. [61]

Un essai randomisé et contrôlé réalisé chez 50 personnes âgées en bonne santé a montré qu'une supplémentation quotidienne en zinc était responsable qu'une diminution de l'incidence de certaines infections virales telles que le rhume, les récurrences symptomatiques à HSV-1 ou la grippe. [62]

▪ *Effets de la supplémentation en sélénium contre les infections virales :*

Des études ont été réalisées chez des souris pour comprendre l'intérêt du sélénium dans l'immunité antivirale. Des souris supplémentées et des souris déficientes en sélénium ont été infectées par le virus de la grippe H1N1. Les résultats ont montré :

- Chez les souris supplémentées : une augmentation dose-dépendante de la survie, une diminution de la perte de poids corporel, une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IFN- γ ainsi qu'une réduction de la mortalité de 25 %.
- Chez les souris déficientes : une perte de poids corporel, une charge virale plus importante et une élévation de la mortalité de 75 %. [63]

Une autre étude chez des poulets infectés par le virus de la grippe aviaire H9N2 a montré qu'une supplémentation préalable en sélénium est responsable d'une excrétion virale plus faible et d'une augmentation de l'expression des gènes de l'IFN- γ par rapport au groupe témoin non supplémenté. [64]

▪ *Effets de la supplémentation en fer contre les infections virales :*

Une étude réalisée au Sri Lanka chez 453 enfants de 5 à 10 ans présentant une anémie a montré qu'une supplémentation en fer augmentait la concentration en hémoglobine et en ferritine et diminuait la morbidité d'infections virales telles que la rhinite, la sinusite aiguë, la pharyngite, l'amygdalite, la laryngite ou la trachéite. [65]

Toutefois, les études traitant d'une supplémentation en fer montrent parfois des effets contradictoires : certaines montrent, comme nous venons de le dire, une diminution de la morbidité des infections respiratoires supérieures alors que d'autres montrent une augmentation de la morbidité notamment du paludisme, du VIH ou de la tuberculose.

2.3.2.3. Fonctions immunitaires d'autres nutriments essentiels [52, 53]

En plus des micronutriments, les acides gras indispensables sont aussi importants dans la fonction immunitaire, notamment les acides gras oméga-3.

Les acides gras oméga-3 qui participent aux fonctions immunitaires sont l'acide α -linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ces acides gras sont présents dans les membranes des cellules immunitaires, quelles qu'elles soient. Leurs métabolites comme les résolvines, les protectines et les maresines, regroupés sous le nom de « médiateurs pro-résolution » (SPM), interviennent dans la résolution de l'inflammation.

Les acides gras oméga-3 ont des effets sur l'immunité innée : inhibition de la migration des neutrophiles, amélioration de leur capacité phagocytaire et modulation de leur production d'espèces réactives de l'oxygène. Ils ont également des effets sur l'immunité adaptative : ils induisent notamment une augmentation de la proportion des lymphocytes T régulateurs.

❖ Etudes réalisées

▪ *Effets de la supplémentation en acides gras oméga-3 contre les infections virales :*

Une étude réalisée au Mexique a montré qu'une supplémentation en DHA chez des femmes enceintes était à l'origine d'une diminution des symptômes du rhume chez leurs nourrissons à l'âge de 1, 3 et 6 mois. [66]

Une autre étude réalisée chez 1 342 nourrissons a révélé qu'une supplémentation en acides gras réduisait l'incidence de la bronchiolite (infection virale respiratoire qui touche les petites bronches). [67]

De plus, une étude sur une supplémentation en DHA et EPA associée à une supplémentation en fer a été réalisée dans quatre écoles primaires située dans une zone rurale exempte de paludisme en Afrique du Sud. Les résultats obtenus sont divers :

- La supplémentation en fer seul a augmenté la morbidité des infections respiratoires de 325 % par rapport au groupe non supplémenté.
- La supplémentation en DHA et EPA seuls a diminué le nombre de jours de maladie de 62 %.
- L'augmentation de la morbidité respiratoire induite par la supplémentation en fer est atténuée par la supplémentation simultanée en DHA et EPA. [68]

2.3.3. Compléments alimentaires existants

Les produits utilisés en micronutrition ne sont pas considérés comme des médicaments mais comme des compléments alimentaires. Les médicaments ont un effet pharmacologique contrairement aux compléments alimentaires qui ont un effet physiologique. En effet, d'après l'article 2 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006, ces derniers sont définis comme une « denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source

concentrée de nutriments, ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés ». Conditionnés sous forme de doses, par exemple, des comprimés, des gélules, des ampoules, etc. ils sont destinés à la prise par voie orale. Les vitamines et les minéraux font partis des nutriments pouvant être retrouvés dans les compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires peuvent être utilisés à différentes fins dont le renforcement de l'immunité pour mieux se défendre contre les maladies virales. De nombreux laboratoires ont développé des produits de micronutrition retrouvés en pharmacie de ville et dont le but est de renforcer le système immunitaire.

Par exemple, les laboratoires PILEJE et NUTERGIA ont développé les formules suivantes :

- Lactibiane Immuno Pileje® : à base de *Lactobacillus paracasei* LA802, *Lactobacillus acidophilus* LA201 (probiotiques impliqués dans la stimulation de la production d'IL-12 et d'IFN- γ) ; vitamine C, vitamine D3.
- Multibiane Pileje® : à base de vitamines A, C, E, B6, B9, B12 ; cuivre, fer, magnésium, zinc.
- Ergystimyl Nutergia® : à base de vitamine C et zinc.
- D3 Biane Pileje®, Ergy D Nutergia®, Ergy D Plus Nutergia® : à base de vitamine D.
- Immuchoc Pileje®, Ergy C Nutergia® : à base de vitamine C.
- Forzinc Pileje®, Oligomax zinc Nutergia® : à base de zinc.
- Oligomax manganèse cuivre Nutergia® : à base de manganèse et cuivre.
- Omegabiane Pileje®, Ergy 3 Nutergia® : à base d'acides gras poly-insaturés.



Figure 19 : Quelques produits de la gamme PILEJE

Source : <https://solutions.pileje.fr/fr/produits>



Figure 20 : Quelques produits de la gamme NUTERGIA

Source : <https://www.nutergia.com/nos-complements-alimentaires>

2.3.4. Limites de la micronutrition

L'utilisation de compléments alimentaires est en constante augmentation : près d'un français sur deux en consomme depuis la crise sanitaire de la COVID-19, le principal but étant de renforcer le système immunitaire. La pharmacie représente le circuit principal de distribution des compléments alimentaires (52 %). Cependant, les ventes augmentent dans les grandes surfaces et sur internet, avec des qualités souvent plus faibles. Ainsi, la consommation de compléments alimentaires n'est pas sans risque. Une mauvaise utilisation peut entraîner un risque de dépassement des limites de sécurité. De plus, des effets indésirables peuvent survenir :

- En cas de mésusage : utilisation inappropriée d'un produit.
- En cas de surdosage : administration d'une quantité de produit supérieure à la dose maximale recommandée.
- En cas d'associations de plusieurs compléments alimentaires : risque d'interactions ou de surdosage de certains éléments.
- En cas d'associations à des médicaments : risque d'interactions.
- Si les produits sont de mauvaise qualité : par exemple, présence de substances surtout dans les produits vendus sur internet. [69]

Pour limiter ce risque, il est essentiel d'orienter les patients vers un professionnel de santé et de suivre certains conseils tels que le respect des conditions d'emploi et la vigilance vis-à-vis des produits vendus hors pharmacie. Il est aussi conseillé d'éviter les prises prolongées, répétées ou multiples, sans avis d'un professionnel de santé.

Ces conseils peuvent être dispensés aux patients au travers d'entretiens individuels. En effet, le métier de pharmacien est en constante évolution depuis plusieurs années avec de nouvelles missions, dictées par la loi HPST de 2009 (Hôpital, Patients, Santé et Territoires), telles que la mise en place d'entretiens pharmaceutiques ou d'éducation thérapeutique du patient. Les entretiens micro-nutritionnels doivent également faire partie intégrante de l'exercice officinal.

Le but d'une consultation de micronutrition ou d'un entretien micro-nutritionnel est d'étudier les habitudes alimentaires du patient et d'identifier l'origine des perturbations de santé, pour ensuite proposer une alimentation et, si besoin, une complémentarité adaptées au patient.

Par exemple, l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM) met, à disposition des professionnels de santé, des supports pour la consultation de micronutrition : le Questionnaire Alimentaire (questions autour de l'équilibre alimentaire), le Questionnaire de Médecine de Santé (QMS) (questions portant sur les maillons faibles de l'organisme), le Questionnaire Alimentaire Fonctionnel (QAF) (questions sur les habitudes alimentaires) et le Questionnaire Fonctionnel du Poids (QFP) (questions sur les objectifs de perte de poids). Les analyses biologiques des patients peuvent également être nécessaires pour dépister certains déficits, par exemple ceux en oméga 3 et 6.

Ces outils vont donc permettre d'identifier les conseils à donner au patient.

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu dans cette thèse, en plus d'exercer une action positive dans l'accompagnement des maladies chroniques (diabète, obésité, syndrome de l'intestin irritable, etc.), la micronutrition est essentielle pour prévenir certaines maladies telles que les infections virales notamment celles de la sphère respiratoire (rhume, grippe, etc.). La micronutrition va en fait permettre à notre système immunitaire d'être plus efficace et d'empêcher, indirectement, la multiplication des virus au sein de notre organisme. En effet, les micronutriments participent à la fonction immunitaire et jouent un rôle dans la défense antivirale, notamment avec une action sur les cellules tueuses naturelles ou sur l'activité des cytokines pro-inflammatoires antivirales telles que l'interféron-gamma. Les micronutriments pour lesquels une action a été documentée sont les vitamines A, D, C, E et du groupe B mais aussi le cuivre, le zinc, le sélénium et le fer. Ces micronutriments ont par exemple été étudiés sur le virus de la rougeole, les rhumes à rhinovirus, les infections respiratoires causées par le virus syncytial respiratoire ou le virus de la grippe ou encore les infections gastro-intestinales à rotavirus. Les acides gras oméga-3 et les probiotiques ont aussi été étudiés. Concernant les probiotiques, ils participent à l'élaboration de la barrière intestinale et contribuent ainsi au fonctionnement optimal du système immunitaire intestinal. La multitude de virus qui nous entoure et les conséquences qu'ils peuvent entraîner incitent les personnes à se compléter pour booster leur système immunitaire. Les ventes de compléments alimentaires sont effectivement en hausse depuis plusieurs années. C'est pourquoi il ne faut pas oublier le rôle du pharmacien d'officine qui est de dispenser des conseils sur le bon usage de ces produits, au travers par exemple d'entretiens personnalisés de micronutrition. Pour finir, les recherches en lien avec cette approche de micronutrition dans la prévention des infections virales se portent dorénavant sur le virus de la COVID-19.

ANNEXES

Les trois premiers tableaux ci-dessous présentent les références nutritionnelles en vitamines

Groupes de population	Vitamine A (µg ER/j)			Vitamine B1 (mg/MJ d'énergie consommée) ^a		Vitamine B2 (mg/j)		Vitamine B3 (mg EN/MJ d'énergie consommée) ^b		Vitamine B3 (mg/j)	
	BNM	RNP	LSS	BNM	RNP	BNM	RNP	BNM	RNP	LSS Acide nicotinique	LSS Nicotinamide
Nourrissons de moins de 6 mois		350*			0,2 mg/j*		0,3*		2*		
Nourrissons de 6 mois et plus	190	250		0,072	0,1		0,4*	1,3	1,6		
Enfants de 1 à 3 ans	205	250	800	0,072	0,1	0,5	0,6	1,3	1,6	2	150
Enfants de 4 à 6 ans	245	300	1100	0,072	0,1	0,6	0,7	1,3	1,6	3	220
Enfants de 7 à 10 ans	320	400	1500	0,072	0,1	0,8	1,0	1,3	1,6	4	350
Adolescents de 11 à 14 ans	480	600	2000	0,072	0,1	1,1	1,4	1,3	1,6	6	500
Adolescents de 15 à 17 ans	580	750	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Adolescentes de 15 à 17 ans	490	650	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Hommes de 18 ans et plus	580	750	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes de 18 ans et plus	490	650	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes enceintes	540	700	3000	0,072	0,1	1,5	1,9	1,3	1,6		
Femmes allaitantes	1020	1300	3000	0,072	0,1	1,7	2,0	1,3	1,6		

* Apport satisfaisant

^a Les RNP exprimées en mg/j sont présentées en Annexe 1 à 4 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

^b Les RNP exprimées en mg/j sont présentées en Annexe 5 à 8 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

ER : équivalent rétinol, EN : équivalent niacine

Groupes de population	Vitamine B5 (mg/j)	Vitamine B6 (mg/j)			Vitamine B8 (µg/j)	Vitamine B9 (µg/j EFA)		Acide folique (µg/j)	Vitamine B12 (µg/j)	Vitamine C (mg/j)	
	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois	2		0,1*		4		65*		0,4		20*
Nourrissons de 6 mois et plus	3		0,3*		6		80*		1,5		20*
Enfants de 1 à 3 ans	4	0,5	0,6	5	20	90	120	200	1,5	15	20
Enfants de 4 à 6 ans	4,5	0,6	0,7	7	25	110	140	300	1,5	25	30
Enfants de 7 à 10 ans	5	0,9	1,0	10	25	160	200	400	1,5	40	45
Adolescents de 11 à 14 ans	6	1,2	1,4	15	35	210	270	600	2,5	60	70
Adolescents de 15 à 17 ans	6	1,5	1,7	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Adolescentes de 15 à 17 ans	5	1,3	1,6	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Hommes de 18 ans et plus	6	1,5	1,7	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes de 18 ans et plus	5	1,3	1,6	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes enceintes	5	1,5	1,8	25	40		600 ^a	1000	4,5	100	120
Femmes allaitantes	7	1,4	1,7	25	45	380	500	1000	5	140	170

* Apport satisfaisant

^a s'applique aux femmes susceptibles de devenir enceintes et aux femmes enceintes. Valeur possiblement surestimée pour les 2^e et 3^e trimestres EFA, équivalent folates alimentaires

Groupes de population	Vitamine D (µg/j)		Vitamine E (mg/j)	Vitamine K1 (µg/j)	Choline (mg/j)
	AS	LSS	AS	AS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	10	25	4	5	120
Nourrissons de 6 mois et plus	10	25	5	10	160
Enfants de 1 à 3 ans	15	50	7	29	140
Enfants de 4 à 6 ans	15	50	7	42	170
Enfants de 7 à 10 ans	15	50	9	45	250
Adolescents de 11 à 14 ans	15	100	10	45	340
Adolescents de 15 à 17 ans	15	100	10	45	400
Adolescentes de 15 à 17 ans	15	100	8	45	400
Hommes de 18 ans et plus	15	100	10	79	400
Femmes de 18 ans et plus	15	100	9	79	400
Femmes enceintes	15	100	9	79	480
Femmes allaitantes	15	100	9	79	520

* Apport satisfaisant

Les tableaux suivants présentent les références nutritionnelles en minéraux

	Cuivre (mg/j)		Iode (µg/j)		Magnésium (mg/j)		Molybdène (µg/j)		Phosphore (mg/j)
Groupes de population	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3		90		25		2		100
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5		70		80		30		160
Enfants de 1 à 3 ans	0,8	1	90	200	180		35	100	250
Enfants de 4 à 6 ans	1,0	2	90	250	210	250	65	200	440
Enfants de 7 à 10 ans	1,2	3	90	300	240	250	75	250	440
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	4	120	450	265	250	80	400	640
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	4	130	500	295	250	80	500	640
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1	4	130	500	225	250	80	500	640
Hommes de 18 ans et plus	1,9	5	150	600	380	250	95	600	550
Femmes de 18 ans et plus	1,5	5	150	600	300	250	95	600	550
Femmes enceintes	1,7		200	600	300	250	95	600	550
Femmes allaitantes	1,7		200	600	300	250	95	600	550

	Potassium (mg/j)	Sélénium (µg/j)	
Groupes de population	AS	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	400	12,5	
Nourrissons de 6 mois et plus	750	15	
Enfants de 1 à 3 ans	800	15	60
Enfants de 4 à 6 ans	1100	20	90
Enfants de 7 à 10 ans	1800	35	130
Adolescents de 11 à 14 ans	2700	55	200
Adolescents de 15 à 17 ans	3500	70	250
Adolescentes de 15 à 17 ans	3500	70	250
Hommes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes enceintes	3500	70	300
Femmes allaitantes	4000	85	300

	Calcium (mg/j)				Fer (mg/j)	
Groupes de population	BNM	RNP	LSS	Groupes de population	BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois		200*		Nourrissons de moins de 6 mois		0,3*
Nourrissons de 6 mois et plus		280*		Nourrissons de 6 mois et plus	8	11
Enfants de 1 à 3 ans	390	450		Enfants de 1 à 2 ans	4	5
Enfants de 4 à 6 ans	680	800		Enfants de 3 à 6 ans	3	4
Enfants de 7 à 10 ans	680	800		Enfants de 7 à 11 ans	5	6
Adolescents de 11 à 14 ans	960	1150		Adolescents de 12 à 17 ans	8	11
Adolescents de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans non menstruées ou dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Adolescentes de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	13
Hommes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Hommes de plus de 18 ans	6	11
Femmes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Hommes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	16
Femmes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes enceintes	7	16
Femmes enceintes	750	950	2500	Femmes allaitantes	7	16
Femmes allaitantes	750	950	2500	Femmes ménopausées	6	11

*Apport satisfaisant

	Fluor (mg/j)		
Groupes de population	AS	Groupes de population	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,08	Nourrissons de moins de 6 mois	
Nourrissons de 6 mois et plus	0,4	Nourrissons de 6 mois et plus	
Enfants de 1 à 3 ans	0,6	Enfants de 1 à 3 ans	1,5
Garçons de 4 à 6 ans	1,0	Garçons de 4 à 8 ans	2,5
Filles de 4 à 6 ans	0,9	Filles de 4 à 8 ans	2,5
Garçons de 7 à 10 ans	1,5	Garçons de 9 à 14 ans	5
Filles de 7 à 10 ans	1,4	Filles de 9 à 14 ans	5
Adolescents de 11 à 14 ans	2,2	Adolescents de 15 à 17 ans	7
Adolescentes de 11 à 14 ans	2,3	Adolescentes de 15 à 17 ans	7
Adolescents de 15 à 17 ans	3,2	Hommes de 18 ans et plus	7
Adolescentes de 15 à 17 ans	2,8	Femmes de 18 ans et plus	7
Hommes de 18 ans et plus	3,4	Femmes enceintes ou allaitantes	7
Femmes de 18 ans et plus	2,9		
Femmes enceintes ou allaitantes	2,9		

	Chlore (mg/j)	Sodium (mg/j)				Zinc (mg/j)		
Groupes de population	AS	AS	LSS	Groupes de population	Niveaux d'apports en phytates (mg/j)	BNM	RNP	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	170	110		Nourrissons de moins de 6 mois			2*	
Nourrissons de 6 mois et plus	570	370		Nourrissons de 6 mois et plus			2,9*	
Enfants de 1 à 3 ans	1200	800	1200	Enfants de 1 à 3 ans		3,6	4,3	7
Enfants de 4 à 8 ans	1500	1000	1500	Enfants de 4 à 6 ans		4,6	5,5	10
Enfants de 9 à 13 ans	1900	1200	1800	Enfants de 7 à 10 ans		6,2	7,4	13
Adolescents de 14 à 17 ans	2300	1500	2300	Adolescents de 11 à 14 ans		8,8	10,7	18
Hommes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescents de 15 à 17 ans		11,8	14,2	22
Femmes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescentes de 15 à 17 ans		9,9	11,9	22
Femmes enceintes	2300	1500	2300	Hommes de 18 ans et plus	300	7,5	9,4	25
Femmes allaitantes	2300	1500	2300		600	9,3	11,7	25
					900	11,0	14,0	25
				Femmes de 18 ans et plus	300	6,2	7,5	25
					600	7,6	9,3	25
					900	8,9	11	25
				Femmes enceintes	300		9,1	25
					600		10,9	25
					900		12,6	25
				Femmes allaitantes	300		10,4	25
					600		12,2	25
					900		13,9	25

*Apport satisfaisant

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Schlienger JL. « Chapitre 1 - Les fondamentaux de la nutrition : Nutriment, énergétique, comportement alimentaire ». *Nutrition Clinique Pratique (Troisième Edition)*, p 3-21. Elsevier Masson, 2018.
- [2] Collège des Enseignants de Nutrition. « Besoins en nutriments et en micronutriments ». *Nutrition*, p 2-31. Elsevier Masson, 2021.
- [3] Stafford Ned. « History: The changing notion of food ». *Nature*, 468, n°7327, S16-S17. 2010.
- [4] Mozaffarian D, Rosenberg I, Uauy R. « History of Modern Nutrition Science-Implications for Current Research, Dietary Guidelines, and Food Policy ». *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361, k2392. 2018.
- [5] Fondation Dr C. Kousmine. *La Méthode Kousmine*. Jouvence. Poche, 2011.
- [6] Kettaneh A, Stirnemann J, Fain O, Letellier E, Thomas M. « Le statut en micronutriments des Franciliens. Revue de la littérature ». *La Revue de Médecine Interne*, 25, n°7, p 507-513. 2004.
- [7] Human Microbiome Project Consortium. « A Framework for Human Microbiome Research ». *Nature*, 486, n°7402, p 215-221. 2012.
- [8] Cresci Gail A, Bawden E. « Gut Microbiome: What We Do and Don't Know ». *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30, n°6, p 734-746. 2015.
- [9] Wu Gary D, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh Sue A, Bewtra M et al. « Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes ». *Science (New York, N.Y.)*, 334, n°6052, p 105-108. 2011
- [10] Mingeau M. *Pratiquer la micronutrition à l'officine*. Puteaux : les Editions Le Moniteur des pharmaciens Newsmed. Pro-officina. 2017.
- [11] Baron S. « Alimentation santé et micronutrition : approche globale adaptée à l'officine chez l'adulte ». Sciences pharmaceutiques. 2014.
- [12] Lebel V, Alderson M, et Aita M. « La stabilité physiologique : analyse d'un concept ». *Recherche en soins infirmiers*, 104, n°1, p 99-116. 2011.
- [13] ANSES, « Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux ». Anses Editions 2021. 2021.

- [14] Schlienger JL. « Chapitre 4 - Besoins nutritionnels et apports conseillés. L'équilibre alimentaire ». *Nutrition Clinique Pratique (Troisième Edition)*, p 55-59. Elsevier Masson. 2018.
- [15] Souchon I, et Braesco V. « Classer les aliments selon leur niveau de transformation – Quels sont les différents systèmes et leurs limites ? ». *Numéro thématique : Aliments transformés / Ultra-processed foods*, 57, n°3, p 194-209. 2022.
- [16] Comtet-Marre S, Mosoni P, et Peyret P. « Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 55, n°5, p 255-262. 2020.
- [17] Lecerf JM, et Schlienger JL. « Chapitre 8 - Besoins particuliers ». *Nutrition Préventive et Thérapeutique (Deuxième Edition)*, p 131-151. Elsevier Masson. 2020.
- [18] Schlienger JL. « Chapitre 3 - Besoins nutritionnels et apports conseillés : adultes, femmes enceintes, personnes âgées, sportifs ». *Nutrition Clinique Pratique (Troisième Edition)*, p 43-56. Elsevier Masson. 2014.
- [19] Borel P, et Desmarchelier C. « Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation ». *Annual Review of Nutrition*, 38, n°1, p 69-96. 2018.
- [20] Desmarchelier C, Borel P, Goncalves A, Kopec R, Nowicki M, Morange S, Lesavre N, Portugal H, et Reboul E. « A Combination of Single-Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Interindividual Variability in Cholecalciferol Bioavailability in Healthy Men ». *The Journal of Nutrition*, 146, n°12, p 2421-2428. 2016.
- [21] Dorosz P. *Vitamines, sels minéraux, oligo-éléments (2^{ème} édition)*. Maloine. 2004.
- [22] Munnich A, Ogier H, et Saudubray JM. *Les vitamines : aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques*. Masson. 1987.
- [23] Vilkas M. *Vitamines : mécanismes d'action chimique*. Hermann Editeurs des Sciences et des Arts. 1994.
- [24] Berthélémy S. « Les oligoéléments, généralités et macroéléments ». *Actualités pharmaceutiques*, 47, n°472, p 24-29. 2008.
- [25] Baudin B. « Déficits nutritionnels en oligoéléments ». *Revue Francophone des Laboratoires*, n°533, p 25-32. 2021.
- [26] Collège des Enseignants de Nutrition. « Métabolisme des protéines et des acides aminés ». *Nutrition (2^{ème} édition)*, p 53-65. Elsevier Masson. 2021.
- [27] Gabert J, et Galons H. « Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée ». *UE 1 - Atomes - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme*, p 381-396. Elsevier Masson. 2011.

- [28] Gabert J, et Galons H. « Métabolisme des lipides ». *UE 1 - Atomes - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme*, p 366-380. Elsevier Masson. 2011.
- [29] Collège des Enseignants de Nutrition. « Métabolisme des lipides et des lipoprotéines ». *Nutrition (2^{ème} édition)*, p 44-52. Elsevier Masson. 2021.
- [30] Markowiak P, et Śliżewska K. « Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health ». *Nutrients*, 9, n°9. 2017.
- [31] Ashaolu TJ, « Immune Boosting Functional Foods and Their Mechanisms: A Critical Evaluation of Probiotics and Prebiotics ». *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110625. 2020.
- [32] Agut H, Burrel S, et Boutolleau D. « Classification et modes de transmission des virus humains ». *Maladies infectieuses*, 33, p 1-10. Elsevier Masson. 2016.
- [33] MacLachlan NJ, et Dubovi EJ. « Chapter 2 - Virus Replication ». *Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition)*, p 17-45. Academic Press. 2017.
- [34] MacLachlan NJ, et Dubovi EJ. « Chapter 3 - Pathogenesis of Viral Infections and Diseases ». *Fenner's Veterinary Virology (Fifth Edition)*, p 47-78. Academic Press. 2017.
- [35] Jankowski R. « Virus et épidémies virales dans la théorie métabolique de l'évolution ». *Annales Françaises D'Oto-Rhino-Laryngologie et De Pathologie Cervico-Faciale*, 137, n°4, p 275-279. 2020.
- [36] Abbas AK, Lichtman AH, et Pillai S. « Introduction au système immunitaire : Nomenclature, propriétés générales et composants ». *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (6^{ème} édition)*, p 1-19. Elsevier Masson. 2020.
- [37] Abbas AK, Lichtman AH, et Pillai S. « Immunité innée : Les premières défenses contre les infections ». *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (6^{ème} édition)*, p 21-44. Elsevier Masson. 2020.
- [38] Abbas AK, Lichtman AH, et Pillai S. « Mécanismes effecteurs de l'immunité cellulaire : Fonctions des lymphocytes T dans la défense de l'hôte ». *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (6^{ème} édition)*, p 105-119. Elsevier Masson. 2020.
- [39] Rosenzweig M, Carcelain G, et Visentin J. « L'immunité adaptative : réponse T CD8 + cytotoxique ». *Immunologie fondamentale et immunopathologie (2^{ème} édition)*, p 93-98. Elsevier Masson. 2018.
- [40] Abbas AK, Lichtman AH, et Pillai S. « Mécanismes effecteurs de l'immunité humorale : Élimination des microbes et des toxines extracellulaires ». *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (6^{ème} édition)*, p 141-157. Elsevier Masson. 2020.

- [41] Maggini S, Pierre A, et Calder PC. « Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course ». *Nutrients*, 10, n°10. 2018.
- [42] Müller L, et Di Benedetto S. « How Immunosenescence and Inflammaging May Contribute to Hyperinflammatory Syndrome in COVID-19 ». *International Journal of Molecular Sciences*, 22, n°22. 2021.
- [43] Hemilä H. « Vitamine C and Infections ». *Nutrients*, 9, n°4. 2017.
- [44] Clemente JC, Ursell LK, Wegener Parfrey LW, et Knight R. « The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View ». *Cell*, 148, n°6, p 1258-1270. 2012.
- [45] Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, Belzer C, et al. « The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81, n°4. 2017.
- [46] Gaboriau-Routhiau V, et Cerf-Bensussan N. « Gut microbiota and development of the immune system ». *Medecine sciences*, 32, n°11, p 961-967. 2016.
- [47] Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et Iwasaki A. « Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection » *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, n°13, p 5354-5359. 2011.
- [48] Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, et Foey AD. « Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology ». *Nutrients*, 5, n°6, p 1869-1912. 2013.
- [49] Wang F, Pan B, Xu S, Xu Z, Zhang T, Zhang Q, Bao Y, et al. « A Meta-Analysis Reveals the Effectiveness of Probiotics and Prebiotics against Respiratory Viral Infection ». *Bioscience Reports*, 41, n°3. 2021.
- [50] Yeh TL, Shih PC, Liu SJ, Lin CH, Liu JM, Lei WT, et Lin CY. « The Influence of Prebiotic or Probiotic Supplementation on Antibody Titers after Influenza Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Drug Design, Development and Therapy*, 12, p 217-230. 2018.
- [51] Jones et al. « Micronutrient Levels and HIV Disease Status in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the Nutrition for Healthy Living Cohort ». *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43, n°4, p 475-482. 2006.
- [52] Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, et Esposito S. « The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections ». *Nutrients*, 12, n°10. 2020.
- [53] Gombart AF, Pierre A, et Maggini S. « A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection ». *Nutrients*, 12, n°1. 2020.

- [54] Imdad A, Mayo-Wilson E, Haykal MR, Regan A, Sidhu J, Smith A, et Bhutta ZA. « Vitamin A Supplementation for Preventing Morbidity and Mortality in Children from Six Months to Five Years of Age ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, n°3, CD008524. 2022.
- [55] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. « Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data ». *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, i6583. 2017.
- [56] Taqarort N, et Chadli S. « Vitamin D and risk of acute respiratory infections : Influenza and COVID-19 ». *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34, n°3, p 211-215. 2020.
- [57] Hemilä H, et Chalker E. « Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n°1, CD000980. 2013.
- [58] Meydani et al. « Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA*, 292, n°7, p 828-836. 2004.
- [59] Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. « Effect of Daily Vitamin E and Multivitamin-Mineral Supplementation on Acute Respiratory Tract Infection in Elderly Persons A Randomized Controlled Trial ». *JAMA*, 288, n°6, p 715-721. 2022.
- [60] El-Kadiki, et Sutton. « Role of Multivitamins and Mineral Supplements in Preventing Infections in Elderly People: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials ». *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 330, n°7496, p 871. 2005.
- [61] Roth, Richard, et Black. « Zinc Supplementation for the Prevention of Acute Lower Respiratory Infection in Children in Developing Countries: Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Trials ». *International Journal of Epidemiology*, 39, n°3, p 795-808. 2010.
- [62] Prasad et al. « Zinc Supplementation Decreases Incidence of Infections in the Elderly: Effect of Zinc on Generation of Cytokines and Oxidative Stress ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85, n°3, p 837-844. 2007.
- [63] Yu et al. « Protection from H1N1 Influenza Virus Infections in Mice by Supplementation with Selenium: A Comparison with Selenium-Deficient Mice ». *Biological Trace Element Research*, 141, n°1, p 254-261. 2011.
- [64] Shojadoost B, Kulkarni RR, Yitbarek A, Laursen A, Taha-Abdelaziz K, Alkie TN, Barjesteh N, Quinteiro-Filho WM, Smith TK, et Sharif S. « Dietary selenium supplementation enhances antiviral immunity in chickens challenged with low pathogenic avian influenza virus subtype H9N2 ». *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 207, p 62-68. 2019.

- [65] De Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, et Ahluwalia N. « Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77, n°1, p 234-241. 2003.
- [66] Imhoff-Kunsch et al. « Prenatal Docosahexaenoic Acid Supplementation and Infant Morbidity: Randomized Controlled Trial ». *Pediatrics*, 128, n°3. 2011.
- [67] Pastor et al. « Infants Fed Docosahexaenoic Acid- and Arachidonic Acid-Supplemented Formula Have Decreased Incidence of Bronchiolitis/Bronchitis the First Year of Life ». *Clinical Pediatrics*, 45, n°9, p 850-855. 2006.
- [68] Malan L, Baumgartner J, Calder PC, Zimmermann MB, et Smuts CM. « n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention ». *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101, n°3, p 668-679. 2014.
- [69] Cynober L. « (Bien)faits et méfaits des compléments alimentaires ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206, n°5, p 660-666. 2022.

RESUME ET MOTS CLES

Considérée comme une branche de la nutrition, la micronutrition est la science des micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments). Essentiels au fonctionnement du métabolisme cellulaire, ils se distinguent des macronutriments (glucides, lipides, protéines) qui ont pour rôle de fournir des calories (donc de l'énergie) à l'organisme. Un déficit en micronutriment favorise le développement de troubles fonctionnels, il peut être dû à plusieurs facteurs : l'émergence de l'industrialisation alimentaire et donc une dégradation nutritionnelle des aliments, une altération du microbiote intestinal et donc une mauvaise assimilation des micronutriments ou encore une période de la vie propice à des besoins différents en micronutriments (nourrissons, personnes âgées, sportifs, grossesse). Ainsi, la micronutrition consiste à dépister les déficits ou déséquilibres en micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments) et à les corriger par une modification de l'alimentation et une complémentation adaptée si besoin. Les compléments alimentaires sont devenus, pour les gens, un moyen de garantir leur santé mais aussi de renforcer leur immunité. Celle-ci correspond aux mécanismes de défense d'un organisme vivant qui sont mis en place contre des agents infectieux tels que les virus. De nombreux micronutriments ont fait leurs preuves pour lutter contre les infections virales comme les vitamines A, D, C, E, et du groupe B, le cuivre, le zinc, le sélénium, le fer, mais aussi les probiotiques, les prébiotiques et les acides gras oméga-3. Booster ses défenses immunitaires étant une demande grandissante, le pharmacien occupe ainsi une place centrale de conseil envers les patients en matière d'alimentation ou de compléments alimentaires.

Mots clés : micronutrition, vitamines, minéraux, oligoéléments, alimentation, compléments alimentaires, immunité, infection virale.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma reconnaissance et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME ET MOTS CLES

Considérée comme une branche de la nutrition, la micronutrition est la science des micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments). Essentiels au fonctionnement du métabolisme cellulaire, ils se distinguent des macronutriments (glucides, lipides, protéines) qui ont pour rôle de fournir des calories (donc de l'énergie) à l'organisme. Un déficit en micronutriment favorise le développement de troubles fonctionnels, il peut être dû à plusieurs facteurs : l'émergence de l'industrialisation alimentaire et donc une dégradation nutritionnelle des aliments, une altération du microbiote intestinal et donc une mauvaise assimilation des micronutriments ou encore une période de la vie propice à des besoins différents en micronutriments (nourrissons, personnes âgées, sportifs, grossesse). Ainsi, la micronutrition consiste à dépister les déficits ou déséquilibres en micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments) et à les corriger par une modification de l'alimentation et une complémentation adaptée si besoin. Les compléments alimentaires sont devenus, pour les gens, un moyen de garantir leur santé mais aussi de renforcer leur immunité. Celle-ci correspond aux mécanismes de défense d'un organisme vivant qui sont mis en place contre des agents infectieux tels que les virus. De nombreux micronutriments ont fait leurs preuves pour lutter contre les infections virales comme les vitamines A, D, C, E, et du groupe B, le cuivre, le zinc, le sélénium, le fer, mais aussi les probiotiques, les prébiotiques et les acides gras oméga-3. Booster ses défenses immunitaires étant une demande grandissante, le pharmacien occupe ainsi une place centrale de conseil envers les patients en matière d'alimentation ou de compléments alimentaires.

Mots clés : micronutrition, vitamines, minéraux, oligoéléments, alimentation, compléments alimentaires, immunité, infection virale.