



**HAL**  
open science

## Alimentation santé et micronutrition : approche globale adaptée à l'officine chez l'adulte

Sophie Baron

► **To cite this version:**

Sophie Baron. Alimentation santé et micronutrition : approche globale adaptée à l'officine chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01107563

**HAL Id: dumas-01107563**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01107563v1>**

Submitted on 21 Jan 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2014

Par

*Sophie **BARON***

Née à Rouen le 10/04/1988

Alimentation santé et Micronutrition : Approche globale  
adaptée à l'officine chez l'adulte

Président du jury : ***Monsieur Gilles Gargala** : MCU-PH (HDR)*

Membres du jury : ***Madame Marie-Laure Grout** : Maître de conférences en  
Botanique*

***Madame Aurélie Montier** : Docteur en Pharmacie*

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent  
donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.**

**Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Pierre FREGER**

**ASSESEURS :** **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
  
**Professeur Pascal JOLY**

**DOYENS HONORAIRES :** **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

**PROFESSEURS HONORAIRES :** **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -,  
DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J.  
HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.  
LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P  
LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F.  
MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS -  
H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB -  
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ -  
P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Méd/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN (Surnombre)</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie – Chirurg. Ortho. et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie

M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale

M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dével. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie

M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II- PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	Communication

#### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### ATTACHESTEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Microbiologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Pharmacie galénique
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

# Remerciements

A Monsieur Gilles Gargala,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir toujours été présent au cours de mes années d'étude à l'université de Rouen.

A Madame Aurélie Montier,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de t'être toujours rendue disponible. Nos rendez-vous et tes conseils au fil de la rédaction m'ont toujours été d'une aide précieuse.

A Madame Marie-Laure Groult,

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

A mes parents,

Jean-Louis et Dany, je ne saurais vous remercier assez pour tout ce que vous m'apportez et tout ce que vous faites pour moi au quotidien. Vous avez toujours été présents et disponibles. Merci de m'avoir toujours fait confiance que ce soit dans la vie scolaire ou personnelle. Merci pour tout l'amour que vous me portez. Papa, merci pour ta patience et tes bons conseils. Maman, sans tous tes conseils « bien-être » et de santé, et toutes ces noix du Brésil et amandes je ne serais jamais arrivée au bout de ce travail. Merci de m'avoir transmis cela.

A ma grande sœur,

Caroline, notre lien est unique. Merci de la relation qui s'est instaurée entre nous et cela depuis toute petite (vidéo à l'appui). Tu sais comme j'aurais aimé qu'on se retrouve dans la même ville, mais ce ne sont pas les 319 km qui vont nous séparer. Tu as toujours été là, tu as toujours trouvé les mots et notre complicité est sans faille. Merci pour tous nos moments passés et tous nos moments futurs.

A Mathieu et Thomas mon neveu,

Vous formez avec Caroline une très belle famille. Passer des moments ensemble est toujours un immense bonheur.

A mes grand-parents,

Grand-Maman, PapyLou et MamyLou, merci pour tout ce que vous faites pour moi.

A Pierre-Emmanuel,

Merci d'avoir fait la démarche pour nous remettre en contact après 7 ans. Sans toi mon quotidien ne serait pas le même. Merci pour ta patience tout au long de la rédaction de ce travail. Cela n'a pas toujours dû être facile de me supporter. Tous nos moments ensemble me comblent de bonheur, merci pour l'amour que tu me portes.

**A mes amies de fac,**

Camille, merci d'être toujours restée à mes côtés depuis notre premier jour à la fac de Rouen. Notre binôme a réussi le concours de première année. Tu as toujours été présente et fait en sorte que je ne sois jamais seule dans les moments moins rigolos. Merci d'être si pétillante.

Laure, merci pour cette solide amitié. Avec toi, tout est toujours simple. Merci pour tous ces moments de partage. Malgré la distance et même si ces moments s'espacent, je les attends toujours avec impatience.

Charlotte, merci pour ta joie de vivre. Ton optimisme est sans égal. Même si on se voit un peu moins, notre amitié est pareille à elle-même.

Manon, l'amie dont je me rapproche géographiquement pour mon plus grand bonheur. Merci pour ta gentillesse et nos petits délires.

**A mes très chers amis,**

Stéphanie, depuis 6 ans maintenant qu'on se connaît, il n'y a jamais eu un mot plus haut que l'autre entre nous. Merci pour cette amitié sans faille. Tu traverses des moments difficiles et pourtant la force dont tu fais preuve m'impressionne. Tu es un rayon de soleil pour tout le monde. Merci également pour toute l'aide que tu m'as apportée lors de ce travail.

Flavie, mon amie d'enfance, on a grandi ensemble et nos après-midi à jouer « aux filles » sont devenues réalité. Je vous souhaite à toi et à Mira, que ça soit à Bruxelles ou en Turquie, beaucoup de bonheur.

Emmanuelle, notre amitié m'est très précieuse. Peu importe les moments heureux ou moins heureux, tu as toujours été là et tu as toujours su trouver les mots.

Laura, merci pour cette amitié qui ne s'effrite pas. Merci de toujours me tenir informée de tes retours dans la région. Tu formes avec Henry, un très joli couple.

Charlène, on se connaît de mieux en mieux et l'amitié que nous avons me tient à cœur. Tu as fait, avec Victor de très beaux jumeaux. Chapeau.

Rita, merci de toujours répondre présente et merci pour ton discernement depuis le lycée.

Clémence, mon amie de lycée ou boulinette, je pense que nos années de lycée sont en bonne partie responsables de ce que nous sommes devenues aujourd'hui. Merci pour tous les moments passés ensemble, j'en garde de précieux souvenirs.

Caroline, ma voisine préférée. Merci pour ton naturel, avec toi tout a toujours été simple.

A Guillaume, Polak comme on te surnomme à la fac. Les 30h de vols qui nous séparent ne nous empêchent pas de rester en contact. Tu es ma bonne étoile. Grâce à toi, j'ai fait pharmacie, j'ai pu travailler à l'IBC et j'ai eu un toit à Rouen.

A Marine, merci pour ta gentillesse et merci d'être toujours prête à rendre service.

**Aux équipes officinales,**

A Arnaud et Mathilde Monnier, chez qui j'ai fait mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Vous avez contribué à me faire aimer le métier d'officine. Merci pour votre gentillesse, votre humour et votre bonne humeur. Merci également à toute l'équipe de la Pharmacie de Ry et particulièrement à Olivia qui m'a beaucoup aidé à l'initiation de ce travail. Nous partageons ce même intérêt pour la micronutrition.

A Mathilde Six, Monsieur Duval, Monsieur Dubois, Monsieur Cinturel, Monsieur Lacheray et Monsieur et Madame Massard, merci pour les expériences et de m'avoir formée avec vos équipes, au sein de vos officines.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé lors de ce travail, le pharmacien Dr Pierre Bonnement, le médecin Dr Didier Chos et Dorian Eude. Merci à Docteur Marc Martin qui, le premier, m'a sensibilisé à la micronutrition.

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 : LES FONDAMENTAUX DE LA MICRONUTRITION</b>	<b>3</b>
<b>1 LA MICRONUTRITION, UNE BRANCHE DE LA NUTRITION</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Généralités en nutrition</b>	<b>3</b>
1.1.1 Nutrition, diététique et macronutrition	3
1.1.2 Prémices de la micronutrition	4
<b>1.2 Généralités en micronutrition</b>	<b>5</b>
1.2.1 Définition et concept	5
1.2.2 Principes fondamentaux et champs d'application	7
1.2.3 Impact de la micronutrition	9
<b>1.3 Les micronutriments</b>	<b>10</b>
1.3.1 Les vitamines	11
1.3.1.1 Les vitamines hydrosolubles	12
1.3.1.2 Les vitamines liposolubles	31
1.3.2 Les minéraux	42
1.3.2.1 Les macroéléments	43
1.3.2.2 Les oligo-éléments ou éléments traces	55
1.3.2.3 Les éléments « ultra traces »	60
1.3.3 Les besoins nutritionnels et micronutritionnels	64
<b>2 FOCUS SUR LES QUATRE « MAILLONS FAIBLES »</b>	<b>66</b>
<b>2.1 Le maillon intestinal : probiotiques et prébiotiques</b>	<b>67</b>
2.1.1 Définitions et concept	67
2.1.2 Ecosystème intestinal	68
2.1.2.1 Flore intestinale	69
2.1.2.2 Epithélium intestinal	73
2.1.2.3 Système immunitaire	75
2.1.3 Prébiotiques et probiotiques	77
2.1.3.1 Définition et fonctions des prébiotiques	77
2.1.3.2 Définition et fonctions des probiotiques	77
2.1.3.3 Quelques utilisations de probiotiques	79
<b>2.2 Le maillon membranaire : les acides gras</b>	<b>84</b>
2.2.1 Généralités lipidiques et classification des acides gras	85
2.2.2 Lipides et membranes : rôles des acides gras essentiels et du cholestérol	90
2.2.2.1 Introduction aux oméga-3 et oméga-6	90
2.2.2.2 Rôles des oméga-3 et oméga-6	92
2.2.2.3 Rôle du cholestérol	94
2.2.3 Les lipides dans l'assiette	96
2.2.3.1 Rapport oméga 6/oméga 3	96

2.2.3.2	Sources alimentaires lipidiques	96
2.2.4	De l'assiette à la cellule	98
<b>2.3</b>	<b>Le maillon cérébral : les neurotransmetteurs</b>	<b>100</b>
2.3.1	Rôle des minéraux, des vitamines et des acides gras	100
2.3.2	Axe dopaminergique	102
2.3.3	Axe noradrénergique	103
2.3.4	Axe sérotoninergique	104
<b>2.4</b>	<b>La protection cellulaire : les antioxydants</b>	<b>107</b>
2.4.1	Stress oxydant	107
2.4.2	Différents types d'antioxydants	109
2.4.3	Quelle dose ?	110
 <b>PARTIE 2 : ALIMENTATION - SANTE</b>		 <b>112</b>
<b>1</b>	<b>ALIMENTATION ET SOCIETE</b>	<b>112</b>
1.1	Pourquoi mange-t-on ?	112
1.2	Constat de santé publique	113
1.3	Programme national nutrition santé (PNNS)	114
<b>2</b>	<b>ETUDES D'ALIMENTATION</b>	<b>117</b>
<b>3</b>	<b>MODELE ALIMENTAIRE INSPIRE DU REGIME MEDITERRANEEN</b>	<b>123</b>
3.1	Historique et concept	123
3.2	Résultats d'une étude espagnole récente : PREDIMED	126
3.3	Des habitudes alimentaires et de santé à adopter	127
3.3.1	Le choix d'une densité micronutritionnelle	128
3.3.2	La balance sodium/potassium équilibrée	128
3.3.3	L'équilibre acido-basique	129
3.3.4	Le choix des acides gras	131
3.3.5	L'eau : élément indispensable	134
3.3.6	Manger varié et complémentaire	134
 <b>PARTIE 3 : LA MICRONUTRITION EN PRATIQUE</b>		 <b>136</b>
<b>1</b>	<b>LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES</b>	<b>136</b>
1.1	Définition et réglementation	136
1.2	Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2	138

<b>1.3</b>	<b>Les outils du micronutritionniste</b>	<b>141</b>
<b>2</b>	<b>METHODES ET CONSEILS A L'OFFICINE SUR DES DEMANDES COURANTES EN MICRONUTRITION</b>	<b>143</b>
2.1.1	Demandes spontanées à l'officine	143
2.1.1.1	Fatigue	143
2.1.1.2	Troubles intestinaux – Constipation	147
2.1.2	Conseils associés à l'ordonnance	150
2.1.2.1	Mycose vaginale	150
2.1.2.2	Troubles du sommeil	153
	<b>CONCLUSION</b>	<b>156</b>
	<b>ANNEXES 1</b>	<b>158</b>
	<b>ANNEXES 2</b>	<b>160</b>
	<b>ANNEXES 3</b>	<b>162</b>
	<b>Liste des abréviations</b>	<b>164</b>
	<b>Liste des figures</b>	<b>167</b>
	<b>Liste des tableaux</b>	<b>169</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>170</b>

***« Manger est un besoin. Savoir manger est un art. »***

***La rochefoucauld.***

# Introduction

L'alimentation au fil des années s'est profondément transformée. Actuellement, elle se caractérise par l'augmentation de l'apport calorique au détriment de la densité en micronutriments, on parle ainsi de « calories vides ». La densité micronutritionnelle des aliments varie en fonction de leurs modes de culture et/ou de conservation. Sur des terrains carencés, un certain nombre de pathologies peuvent en résulter tels qu'une fatigue chronique, des maladies cardio-vasculaires, un stress...Une alimentation équilibrée en micronutriments n'est pas toujours facile à obtenir et à conserver.

La micronutrition, discipline médicale née dans les années 1990, établit le lien entre santé, prévention et alimentation. C'est le pivot central d'une médecine préventive sur lequel de nouvelles habitudes de vie vont s'ancrer. Cette discipline cherche à adapter les besoins en micronutriments de l'individu à travers une alimentation diversifiée, associée éventuellement à une complémentation individualisée. Les acteurs de la micronutrition ont pour but de prolonger l'état de santé optimal chez les biens portants et de dépister leurs vulnérabilités et leurs fragilités. Cela permet ainsi de renforcer les organismes et de permettre à chaque individu de vivre en meilleure santé. Ainsi, d'après le Dr Didier Chos, médecin micronutritionniste et président de l'IEDM (Institut Européen de Diététique et de Micronutrition), la micronutrition vise à optimiser le capital santé de chacun.

Entre 2008 et 2010, l'espérance de vie a augmenté d'environ 4 mois, elle est désormais de 84,9 ans pour les femmes et de 78,5 ans pour les hommes. *A contrario*, l'espérance de vie en bonne santé (ou Espérance de Vie Sans Incapacité) a chuté d'un an durant cette même période, elle est d'environ 63 ans pour les femmes et de 62 ans pour les hommes. Ces données sont l'illustration des politiques de santé qui privilégient l'approche curative à défaut d'une démarche préventive prévient Dr Chos dans son ouvrage « En bonne santé avec la micronutrition ». Bien qu'elle existe, elle reste insuffisante et ne met pas l'accent sur une prévention individualisée pouvant être réalisée par les professionnels de santé et notamment les pharmaciens.

Au-delà des conseils alimentaires, le spécialiste en micronutrition peut proposer des compléments nutritionnels lorsque l'alimentation, même équilibrée et diversifiée ne suffit pas à équilibrer le terrain de manière optimale.

Pour cela, la micronutrition s'intéresse à quatre systèmes appelés « maillons faibles » qui seront abordés dans cette thèse après une description de la micronutrition et des micronutriments. Il s'agit

de l'interface digestive dont le microbiote intestinal occupe le rôle principal, la communication cellulaire dont dépendent les acides gras essentiels, la fonction cérébrale et la protection cellulaire avec le stress oxydatif. Ensuite seront abordées les études d'alimentation et une partie de mon travail sera consacré aux conseils que peut apporter le pharmacien d'officine en terme d'habitudes et de santé alimentaires. Enfin, ce travail sera illustré par des cas de comptoir susceptibles d'être rencontrés à l'officine.

# **PARTIE 1 : LES FONDAMENTAUX DE LA MICRONUTRITION**

## **1 La micronutrition, une branche de la nutrition**

Afin de comprendre la place qu'occupe la micronutrition actuellement, un petit rappel historique s'impose avec notamment l'explication respective des mots diététique, nutrition et macronutrition.

### **1.1 Généralités en nutrition**

#### **1.1.1 Nutrition, diététique et macronutrition**

Le mot diététique vient du grec " diaita ", qui signifie " art de vivre ". Chez les grecs, l'alimentation faisait en effet partie de l'hygiène de vie et dès le 5e siècle avant J.C., la pensée diététique existait comme pensée médicale. Jusqu'au début du XXè siècle, la diététique n'était donc pas associée au seul contrôle du poids, mais plutôt à un art de vivre : vivre mieux et probablement plus vieux.

Les phrases qui peuvent lui être rapportées datent du Vème siècle avant J-C, Hippocrate (né en 460 avant J-C) disait "...manger plus que la nature le demande, c'est certainement s'exposer à plusieurs maladies" ou encore « ...que la diététique soit ta médecine ».

Platon (né en 428 avant J-C), lui, explique que « si la maladie t'atteint, le régime convenable te donnera la meilleure chance de guérison ». Quant à Socrate (né en 470 avant J-C), il suggère « ...que chacun s'observe lui-même et note quelle nourriture, quelle boisson, quel exercice lui conviennent et comment il faut en user pour conserver la santé la plus parfaite ». Toutes ces citations sont la preuve que l'envie de bien manger demeure dans les esprits depuis bien longtemps.

Dans le Larousse médical, on peut lire la définition suivante :

« La diététique est l'étude de l'alimentation.

La diététique inclut la connaissance de la valeur nutritive des aliments et de leur transformation lors de la cuisson et de la conservation. Elle permet d'établir des régimes alimentaires adaptés aux besoins des sujets sains ou malades. Ainsi, un enfant atteint de maladie cœliaque (intolérance au gluten) devra recevoir les apports énergétiques nécessaires à sa croissance, compte tenu des

aliments qui lui sont interdits (avoine, blé, orge, seigle). Dans le cadre de la prise en charge des sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale, la diététique permettra d'établir un régime hypocalorique, mais équilibré, n'induisant pas de carences. »(1)

Au sens premier du mot, « le régime » ou la « diète » consisterait alors en choix orientés pour organiser son alimentation dans un but précis, en référence à une problématique de santé. L'élaboration du « régime » s'appuie sur des notions théoriques qui vont être puisées dans la science de l'alimentation, encore nommée « la nutrition ». Une définition claire en est donnée par Jean Trémolières dans un de ses ouvrages (2) : « La nutrition est la science de l'alimentation. Elle comporte la science des aliments, la nutrition cellulaire, la digestion des aliments, la physiologie de la nutrition à l'échelon pluricellulaire et le comportement alimentaire ». Denis Riché, diététicien du sport, dans son ouvrage consacré à la micronutrition commente : « cette science, consiste alors à décrire la composition nutritionnelle des denrées comestibles, dans le but d'établir des conseils relatifs à une assiette « moyenne » , qui apporterait à l'individu modèle, l'ensemble des nutriments identifiés et considérés isolément dont il aurait besoin » (3).

Actuellement, la diététique devrait être comprise comme la science du " bien manger " tant pour le maintien du capital santé que pour l'obtention d'un certain niveau de bien-être et de plaisir et non perçue comme une alimentation restrictive ou contraignante se bornant à définir des « recommandations » de plus en plus précises pour un nombre de nutriments de plus en plus élevé.

La macronutrition est née dans la deuxième moitié du XIXème siècle avec l'émergence de la biochimie, la description des macronutriments : glucides, lipides, protides et leurs interactions au sein de l'organisme. L'apport de ces macronutriments est indispensable en quantité importante, du gramme à la dizaine de grammes par jour. La composition de ces macronutriments est désormais retrouvée sur les étiquettes de tout produit de consommation afin que le grand public en soit informé. Indépendamment de leur apport énergétique, les protides et les lipides apportent des composés que nous ne pouvons pas synthétiser : les acides aminés essentiels et les acides gras essentiels (4). Glucides, lipides et protides constituent la partie « énergétique » de l'assiette dont une bonne assimilation est associée à un apport optimal en micronutriments.

### **1.1.2 Prémices de la micronutrition**

La micronutrition est une discipline médicale récente qui voit le jour à partir des années 1990 grâce à la collaboration de médecins, biologistes et nutritionnistes mais dont l'intérêt est ancien. Effectivement, dès 1857, Claude Bernard, dans « Les leçons sur les phénomènes de la vie, communs

aux animaux et aux végétaux » exposait les besoins en fer pour la respiration (5). En 1905, Church, lui, démontrait les besoins biologiques en cuivre chez l'animal.

La micronutrition repose sur l'étude des vitamines, des acides gras, des éléments traces (dits oligoéléments en France), des acides aminés, qui sont, pour la plupart, des micronutriments que l'organisme humain ne peut pas synthétiser et qu'il doit impérativement trouver dans son alimentation (6).

En 1997 est fondé l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition (IEDM). C'est une association régie par la loi 1901 destinée à développer l'information et la formation en diététique et micronutrition auprès des professionnels de santé et de leurs patients. Son président est le Docteur Didier Chos, médecin généraliste à la retraite. L'IEDM est associé au laboratoire PiLeJe (7).

D'autres laboratoires référencient des compléments alimentaires se rattachant à la micronutrition (Nutergia, Solgar...).

En 2000, est créé le diplôme universitaire (DU) d'alimentation santé et micronutrition à l'université de Bourgogne (120h) ouvert aux médecins, pharmaciens et professions paramédicales.

Néanmoins, d'après l'avis de l'ancienne « Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) de 2003, il est à noter qu'il n'existe pas de définition qui bénéficie d'une reconnaissance scientifique officielle et internationale de la micronutrition (8). Dans cet avis, l'AFSSA donne uniquement une définition des micronutriments que l'on détaillera par la suite.

Malgré l'absence de la validation scientifique, la micronutrition organise un cadre de réflexions construit à partir des connaissances admises et démontrées dont les applications pratiques doivent être médicales et rester sous contrôle médical. Il importe alors que les médecins associés à leurs partenaires légitimes que sont les pharmaciens, nutritionnistes, diététiciens, connaissent les risques, les avantages et les limites que l'on peut attendre des produits de diététique médicale qui découlent alors de la connaissance micronutritionnelle.

## **1.2 Généralités en micronutrition**

### **1.2.1 Définition et concept**

Dérivant de la nutrition, la micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, par une alimentation diversifiée en premier lieu et qui pourrait être associée si nécessaire à une alimentation personnalisée. La micronutrition s'intéresse à l'impact des micronutriments sur la santé et vise à optimiser le statut en micronutriments de l'organisme de manière individualisée. Le constat est simple, chacun est unique, pourvu de son métabolisme et de

ses propres besoins. En effet, l'Homme montre un haut degré d'individualité et on sait qu'il n'y a pas deux personnes qui montrent la même constitution biologique même si les différences ne sont pas toujours très apparentes souligne Gérard B. Martin dans son ouvrage « L'Homme et ses aliments »(9). On y lit également que d'un point de vue scientifique, l'Homme moyen sur lequel sont basées de nombreuses recommandations d'ordre nutritionnel, n'existe pas. L'Homme moderne présente beaucoup moins d'uniformité qu'on le pense.

Ainsi, le but de la micronutrition est d'adapter l'alimentation d'un individu à son profil personnel. Il en découle ainsi son principe essentiel : la prise en charge nutritionnelle individualisée du patient par détection des éventuels dysfonctionnements et leurs corrections.

En effet, en plus d'optimiser le contenu de l'assiette, il s'agit aussi de s'appuyer sur l'existence d'éventuels troubles fonctionnels du patient que la médecine allopathique peine à traiter d'après le micronutritionniste. Les troubles fonctionnels résulteraient de l'existence de déséquilibres, de déficits ou d'intolérances à des constituants de notre ration. Finalement, ce qui peut paraître « bon » pour un individu peut être « mauvais » pour un autre.

Telle une nouvelle approche de santé, la micronutrition tient son fondement du lien existant entre alimentation, santé et prévention.

L'idée est que dans le cas où les besoins des tissus sont assurés de manière optimale, la probabilité que des troubles fonctionnels ou une pathologie se manifestent est moindre qu'en cas de déficience micronutritionnelle.

Le traitement médical « classique » vise à corriger l'atteinte et à soulager la douleur. Lors d'une pathologie ou d'une infection, un déséquilibre nutritionnel cellulaire peut apparaître, le but de la micronutrition sera de rétablir cet équilibre. De plus, il est à envisager que la restauration d'équilibres perturbés pourrait favoriser une meilleure efficacité de toute thérapie instaurée.

La prise en charge micronutritionnelle ne s'oppose en aucun cas à l'acte médical. Au contraire, si elle est menée correctement, elle peut en renforcer les bénéfices et en diminuer les effets secondaires. La micronutrition propose d'apporter des solutions complémentaires, avec des conseils de santé centrés sur l'alimentation et complétés par une approche micronutritionnelle adaptée aux besoins de chacun des patients.

Des investigations biologiques peuvent s'avérer indispensables dans certaines situations pour établir le lien entre des symptômes ressentis. Il s'agit là d'une des limites de l'activité officinale. Cependant, le pharmacien peut, lorsqu'il le juge nécessaire, orienter le patient vers un médecin micronutritionniste (3)(10).

La micronutrition se résume à une idée simple d'après Dr Chos : « mieux choisir son alimentation et se compléter sur mesure ».

## 1.2.2 Principes fondamentaux et champs d'application

L'étude des micronutriments est très complexe du fait de leur nombre et de leurs interactions. Il faut admettre que l'on est obligé de raisonner sur des données moyennes et disparates pour tenter de dégager de grandes règles (6) :

- ✓ la recherche du maintien ou du rétablissement de l'équilibre biologique en évitant des déficiences graves ou excès néfastes ;
- ✓ l'administration de micronutriments, complémentaires, en quantités raisonnables pour obtenir une synergie d'effets ;
- ✓ éviter l'utilisation de micronutriments incompatibles, dont la toxicité risque de se potentialiser ;
- ✓ tenir compte du patrimoine génétique, héritage biologique différent pour chacun ;
- ✓ tenir compte des habitudes alimentaires liées aux traditions familiales et régionales ;
- ✓ apporter dans certaines circonstances aux cellules les moyens de défense contre les agressions causées par l'absorption de « toxiques » représentés par les drogues, l'alcool et les médicaments en excès et le tabac ;
- ✓ un dernier principe se réfère à l'écologie alimentaire.

La démarche du micronutritionniste fait appel à trois principes que sont la « fonctionnalité », l'assimilation et la biodisponibilité optimale :

- ✓ La « fonctionnalité » (11) : Elle est définie dans l'ouvrage « Aliments fonctionnels » de Roberfroid comme « l'interaction significative et bénéfique d'un nutriment avec une ou plusieurs fonctions dans l'organisme ». Cette approche fait envisager l'aliment comme un ensemble de molécules interdépendantes les unes des autres et capable d'influer sur les fonctions physiologiques. L'analyse des besoins de la cellule par rapport au fonctionnement des tissus est un tout autre concept que de se focaliser sur les apports optimaux en partant de l'assiette.

Ce concept adoptant une courbe en U de base étroite, définit une fourchette entre une dose minimale indispensable d'un nutriment ou d'un micronutriment et une dose maximale. Elle tente de tenir compte, après des études, des effets d'un nutriment au sein des différents métabolismes ainsi que de son interaction avec d'autres nutriments. Il en résulte la fourchette utile et suffisante dans laquelle un nutriment ou un micronutriment peut être conseillé chaque jour pour le meilleur bienfait de l'organisme en évitant des doses trop élevées qui pourraient être néfastes, ou insuffisantes qui pourraient être inefficaces. Cette

notion amène le micronutritionniste à évaluer au cas par cas la complémentation qui ne doit pas être systématique ou à dose massive. D'après le Docteur D. Riché, la micronutrition va au-delà du concept d'alimentation « fonctionnelle » puisque elle propose en plus la stratégie d'accompagnement individualisée (3).

- ✓ L'assimilation : En relation directe avec l'écosystème intestinal et par l'intermédiaire des probiotiques, ce principe cherche à garantir la meilleure digestion et une absorption optimale des nutriments et des micronutriments. Optimiser le fonctionnement digestif est le préalable systématique de la prise en charge micronutritionnelle. En effet, l'apport correct au niveau de l'alimentation ou de la complémentation ne saurait être efficace s'il n'est pas intégré correctement par l'organisme.
  
- ✓ La biodisponibilité optimale : Il existe plusieurs définitions de la biodisponibilité des nutriments. D'une manière générale, il s'agit de la proportion d'un nutriment absorbée par la muqueuse intestinale et qui servira de nutriment pour le métabolisme cellulaire et les fonctions organiques normales (12). La biodisponibilité dépend de la matrice alimentaire, des procédés de préparation et de cuisson et des interactions avec les autres nutriments. Cela implique de choisir des formes d'apport qui permettent une intégration correcte des molécules jusqu'aux cellules, en tenant compte des éventuels phénomènes de compétition ou d'inhibition qui peuvent survenir et altérer alors l'assimilation des nutriments.  
Par exemple, le fer ou le zinc ont des biodisponibilités particulièrement faibles, surtout lorsqu'ils sont issus d'aliments végétaux qui contiennent des phytates. Ces composés phosphorés les complexent et inhibent leur absorption intestinale.  
Enfin, l'état physiologique du sujet influence aussi la biodisponibilité (4).

Ces règles et ces trois principes sont les bases de la prise en charge micronutritionnelle. Quant aux champs d'application, ils sont nombreux et variés. On peut notamment citer :

- la préservation d'un bien-être quotidien et d'une santé à long terme ;
- la prévention des maladies cardio-vasculaires et du syndrome métabolique ;
- la prévention du vieillissement et des maladies dégénératives ;
- la prévention de l'ostéoporose et des états de fragilité ;
- la prévention du surpoids, l'accompagnement du traitement du surpoids et de ses complications cardio-métaboliques ;
- les troubles du fonctionnement digestif (inconforts digestifs, troubles fonctionnels intestinaux, constipation...)

- les troubles de l'humeur et du sommeil ;
- la prise en charge du sportif : optimiser les performances sportives, la tolérance à l'entraînement et la récupération.

La micronutrition peut permettre la prévention de pathologies dont certains troubles fonctionnels pourraient en être annonciateurs mais principalement le maintien d'un bon état de santé.

### 1.2.3 Impact de la micronutrition

D'après le concept de micronutrition, chaque fonction physiologique dépend de la présence optimale de molécules qui y participent. Il en découle, qu'une cellule « mal nourrie » aura tendance à dysfonctionner et à l'échelle des tissus, cela se traduira par des troubles fonctionnels (fatigue, troubles digestifs, troubles ostéo-articulaires, troubles infectieux, troubles cutanés ou circulatoires). L'aliment intervient sur la santé de l'individu à quatre niveaux différents : fournir de l'énergie pour un fonctionnement global des cellules de l'organisme, fournir des micronutriments pour les faire fonctionner, se comporter comme un messager pour moduler l'expression des gènes et se comporter comme facilitateur ou perturbateur de l'écosystème digestif (13).

Les principes d'action de la micronutrition ciblent alors quatre systèmes appelés « maillons faibles » par les micronutritionnistes. Ces derniers ont rapportés que des troubles fonctionnels chroniques coïncidaient avec un nombre limité de points faibles souvent incriminés. En effet, les anomalies touchaient le plus souvent certains processus (régulation hormonale, nerveuse et protection cellulaire) et principalement deux organes (cerveau et intestin). Nommés « maillons faibles » parce qu'ils sont souvent mentionnés dans les dysfonctionnements, la qualité des apports nutritionnels pourrait cependant largement les prévenir (3).

Il en existe donc quatre :

- ✓ le « maillon » intestinal : il joue un rôle capital pour l'assimilation des nutriments et pour la défense de l'organisme, grâce à tous ses systèmes enzymatiques et à sa flore intestinale ;
- ✓ le « maillon » membranaire : les membranes cellulaires sont composées essentiellement d'acides gras saturés et insaturés (oméga 3 et oméga 6), leur bon équilibre permet une souplesse optimale des membranes et donc une fluidité membranaire indispensable au bon fonctionnement cellulaire ;

- ✓ le « maillon » cérébral : le cerveau, pour fonctionner correctement, utilise les protéines alimentaires nécessaires à la synthèse des neuromédiateurs qui gèrent notre comportement, nos actions, nos humeurs et notre sommeil ;
- ✓ le « maillon » de la protection cellulaire : les cellules de l'organisme utilisent l'oxygène afin de fournir l'énergie nécessaire. Une partie de cet oxygène est à l'origine de la libération de dérivés très agressifs appelés radicaux libres que l'organisme doit neutraliser. Il s'agit de la protection cellulaire composée d'enzymes anti-radicalaires (issues de la génétique) et des piègeurs de radicaux libres issus principalement de notre alimentation.

L'objectif de la micronutrition pour optimiser l'état de santé d'un individu est d'explorer et renforcer si besoin ces quatre systèmes intriqués entre eux et naturellement présent dans l'organisme. Le but étant de les faire fonctionner au mieux et d'éviter tout déséquilibre duquel peuvent jaillir des symptômes ressentis au quotidien (la fatigue, les troubles de l'humeur, du sommeil ou de la mémoire, les douleurs diffuses, la fragilité osseuse et tendineuse, les problèmes cutanés, hormonaux ou digestifs...) mais aussi à plus long terme (des maladies inflammatoires, des maladies artérielles coronaires, des accidents vasculaires cérébraux, certains cancers, un diabète insulino-résistant, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'asthme ou l'arthrose...).

L'enjeu de la micronutrition sera d'assurer le bon apport des aliments et donc des micronutriments grâce auxquels on pourra maintenir un bon état de santé global ou prévenir ces anomalies. La partie qui suit répertorie une majeure partie des micronutriments « classiques » que sont les vitamines, minéraux et oligo-éléments.

### 1.3 Les micronutriments

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un nutriment ?

Il s'agit de « tout corps, organique ou minéral qui est apporté à l'organisme par les aliments ou les boissons, qui peut être absorbé par les cellules de la muqueuse intestinale, puis passer dans la circulation sanguine et enfin qui peut être utilisé par l'organisme pour contribuer à la satisfaction des besoins nutritionnels : besoins énergétiques, besoins en protéines, besoins en minéraux ou en vitamines (14). » Alors que nous consommons des aliments, notre organisme lui, utilise les nutriments.

Quant aux micronutriments, ce sont des « éléments minéraux essentiels pour l'organisme et ce en très petites quantités », entre un microgramme et un gramme. Ils sont dépourvus de calorie (8). Ne pouvant, pour la plupart, être synthétisés par l'organisme, les micronutriments sont alors «essentiels».

On peut qualifier un micronutriment d'essentiel (6) :

- ✓ s'il est présent dans les tissus sains de l'organisme ;
- ✓ si sa concentration est constante ou relativement constante chez l'Homme ;
- ✓ si sa carence entraîne des anomalies structurales ou physiologiques ;
- ✓ si l'apport du micronutriment carencé corrige les anomalies structurales ou physiologiques ;
- ✓ si l'induction d'une carence en un micronutriment spécifique est toujours accompagnée de modifications biochimiques spécifiques ;
- ✓ si ces modifications peuvent être prévenues et corrigées, lorsque la carence micronutritionnelle est prévenue ou corrigée.

Les micronutriments, peu abondants dans l'organisme, vont se révéler indispensables à la survie, à la croissance et à la reproduction. Classiquement il s'agit des vitamines, des minéraux et des oligoéléments. Une vision élargie est adoptée en pratique micronutritionnelle, et d'autres familles de micronutriments sont abordées telles que les acides gras polyinsaturés (AGPI), les acides aminés essentiels (AAE), les polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes, les prébiotiques et probiotiques. Dans ce travail, ils figureront dans la partie consacrée aux quatre « maillons ».

Pour chaque micronutriment cité ci-dessous, nous étayerons sa chimie, ses rôles, ses carences, son statut dans la population, ses apports conseillés et enfin ses sources alimentaires.

### **1.3.1 Les vitamines**

Il est actuellement difficile de donner une définition généralisée des treize vitamines reconnues comme telles à ce jour. Classiquement, les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, agissant à faible dose, indispensables à l'organisme car l'Homme ne peut les synthétiser en quantité suffisante, et dont l'absence dans la ration alimentaire a pour conséquence, à moyen ou à long terme, le développement de maladies de carence.

Il faut noter que le caractère organique des vitamines en font des substances labiles, c'est-à-dire instable face aux agents physiques extérieurs (lumière, chaleur et radiations)(15).

Alors que les plantes et les micro-organismes auxotrophes peuvent fabriquer toutes les vitamines nécessaires à leur survie, il n'en va pas de même pour l'Homme et les animaux à qui le régime alimentaire est indispensable pour fournir ces éléments (à l'exception de la vitamine K et la vitamine D).

Les vitamines sont essentielles au maintien de la vie. Une alimentation équilibrée et diversifiée permet de couvrir les besoins de l'organisme. En outre, des apports adéquats en vitamines sont un élément important dans la prévention de nombreuses pathologies (maladies liées au vieillissement, maladies cardiovasculaires, cancers). Tandis qu'un apport trop élevé de vitamines n'améliore pas les performances d'un organisme qui fonctionne déjà « normalement », leur surconsommation peut avoir, à moyen ou long terme, des effets toxiques (16).

Les treize familles de vitamines sont définies et classées en deux catégories : les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles. Alors que les vitamines hydrosolubles doivent faire partie du menu quotidien, les vitamines liposolubles par leur capacité à être stockées dans le foie et les tissus adipeux peuvent être consommées à des intervalles moins réguliers.

### 1.3.1.1 Les vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles, à l'exception de la vitamine B12, ne sont pas stockées de manière prolongée dans l'organisme. Les risques de surdosage sont faibles en raison de leur élimination dans les urines lorsque leur apport est excédentaire. Elles sont au nombre de neuf dont huit appartenant aux vitamines du groupe B, elles peuvent toutes être retrouvées dans des compléments, leur forme la plus active est celle de coenzyme (17):

#### ✓ Vitamine B<sub>1</sub> ou Thiamine

**Chimie :** La vitamine B<sub>1</sub> est structurellement formée d'un anneau de pyrimidine uni par un pont méthylène à un anneau thiazole substitué.

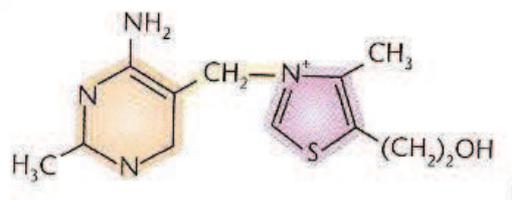


Figure 1 - Chimie - Thiamine-Vitamine B1 (24)

**Rôles :** Cette première vitamine découverte dont la forme active est le pyrophosphate de thiamine (TPP) est le coenzyme de la pyruvate décarboxylase (18). Elle est activée par phosphorylation avec de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) et du magnésium et optimise le rendement énergétique.

Elle joue un rôle majeur dans le métabolisme glucidique, au niveau de la glycolyse, permettant dans la mitochondrie l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs. La thiamine permet ainsi l'utilisation du glucose, carburant notamment essentiel du cerveau. Le cervelet est l'organe qui consomme le plus

de thiamine. Elle est nécessaire à la synthèse d'acétylCoA et favorise la transformation du glucose en acides gras (18). La vitamine B<sub>1</sub> intervient également dans le métabolisme énergétique des acides aminés en plus des glucides d'où son rôle indispensable dans le fonctionnement cérébral. Enfin, elle est nécessaire à la synthèse de l'acétylcholine et participe à la transmission de l'influx nerveux.

En bref, un apport suffisant en vitamine B1 (thiamine) est important dans la mesure où celle-ci joue un rôle essentiel dans :

- le métabolisme énergétique global ;
- la synthèse des acides nucléiques (Acide DésoxyriboNucléique (ADN) et Acide RiboNucléique (ARN)) ;
- la conduction des impulsions nerveuses.

**Carence** : Cette vitamine est connue historiquement en Extrême-Orient, à cause de sa carence qui provoque le BériBéri (signifiant en malais « je ne peux pas, je ne peux pas ») résultant d'une consommation quasi exclusive de riz blanc. L'élément manquant était une amine, nécessaire à la vie d'où le nom de vitamine. Cette carence se caractérise par une neuropathie périphérique, une asthénie et une atrophie musculaire. Peuvent s'y ajouter une insuffisance cardiaque, des œdèmes et une anorexie.

Dans notre société de consommation, les alcooliques et les mangeurs de fast-food sont les groupes à risque de déficit en vitamine B<sub>1</sub>. Ceci est expliqué par la surconsommation de glucides qui entraîne sa surutilisation. La « déprime des buveurs de sodas et des mangeurs de gâteaux » se corrige alors par un apport en vitamine B<sub>1</sub> favorisant une meilleure utilisation du glucose (19). Lors d'une alcoolisation excessive, l'absorption de cette vitamine est diminuée et c'est le cervelet qui s'en trouve le premier à en être dépourvu. Les troubles de la coordination en sont d'ailleurs les signes caractéristiques. Les cellules cardiaques souffrent également d'un déficit en thiamine et l'acide lactique qui s'accumule peut être à l'origine d'une acidose lactique.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (confusion, ataxie, ophtalmoplégie, nystagmus) et le syndrome amnésique de Korsakoff (amnésie antérograde, fabulations) sont d'autres troubles neurologiques liés à une carence aiguë sévère en thiamine.

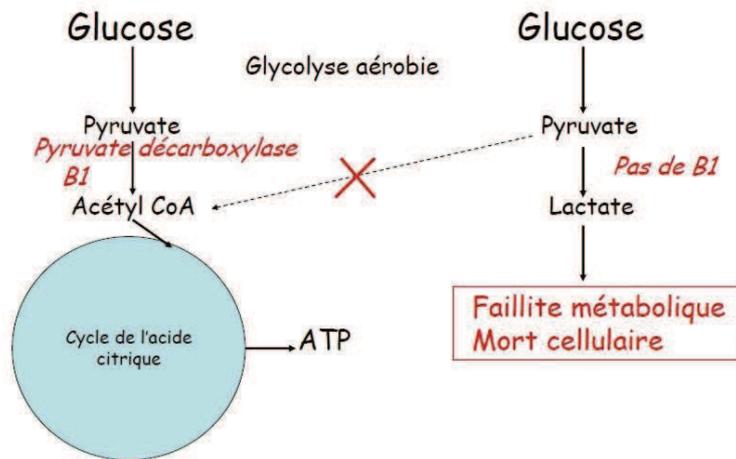


Figure 2 - Fonction coenzymatique de la vitamine B1. Stéphanie Lemaire-Ewing CHU de Dijon

La carence en vitamine B1 est également favorisée par la grossesse, les syndromes de malabsorption, l'hémodialyse et certains diurétiques comme le furosémide.

Certains aliments contiennent des substances anti-thiamiques, il s'agit de thiaminases qui hydrolysent la thiamine. Ce sont les poissons crus, les coquillages crus, le café (même décaféiné) et le thé. L'absorption de la vitamine B<sub>1</sub> en est donc réduite.

D'après l'étude du Val-de-Marne (étude de 1988 qui a collecté les données alimentaires de plus de 1000sujets), un état de déficience biologique en vitamine B1 est chez 22% des adultes par mesure de l'activité transcétolasique dans les érythrocytes.

30 à 50 % des femmes de 18 à 50 ans ont des apports en vitamines B1 et B6 inférieurs à 2/3 des Apports Nutritionnels conseillés (ANC) (20). D'autres études ont montré que sur 355 français, 25% se trouvaient en état de carence ou de pré-carence (21).

**Apport conseillé** (22): Les ANC sont de 1,3 mg/j chez l'homme et de 1,2 mg/j chez la femme. Chez la femme enceinte et allaitante, ils s'élèvent à 1,8 mg/j.

Le besoin est directement dépendant de la quantité de glucides ingérés puisqu'il n'y a pas de stockage de vitamine B1 dans l'organisme. Tout excès en vitamine B1 est éliminé par les urines, une surcharge est alors improbable.

**Sources alimentaires** (23): Les aliments les plus riches en vitamine B1 sont de loin la levure de bière puis les germes de céréales et dans une moindre mesure les noisettes, les arachides séchées, les légumineuses et les céréales complètes. Dans les apports animaux, on la trouve dans le porc (10 fois plus riche en vitamine B1 que dans la viande de poulet ou de bœuf), les abats, les œufs et le lait.

La congélation ne modifie pas la teneur en B1. Le thé et le café réduisent son absorption (17). Cette vitamine est dégradée par la chaleur et sa teneur est diminuée de 10 à 30% par la cuisson. Cette perte des aliments en vitamine B1 peut atteindre 80% en cas d'ébullition (passage de la vitamine B1 hydrosoluble dans l'eau de cuisson que l'on jette ensuite)(18).

✓ **Vitamine B<sub>2</sub> ou Riboflavine**

**Chimie** : Il s'agit d'un système de noyaux tricycliques contenant de l'azote avec une chaîne latérale en C5 dont le dernier groupe hydroxyle peut être phosphorylé (24).

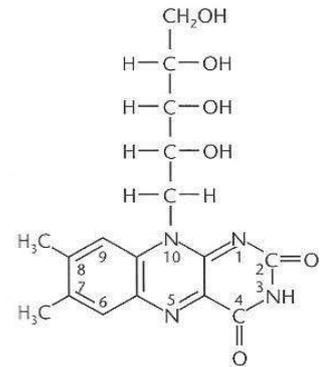
**Rôle** : Cette vitamine de couleur jaune est le précurseur non phosphorylé des coenzymes de déshydrogénases : la Flavine Adénine Dinucléotide (FAD) et la Flavine MonoNucléotide (FMN) qui jouent toutes les deux un rôle majeur dans un grand nombre de réaction d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire dans le transport des électrons.

Ces coenzymes sont impliquées dans des réactions d'oxydation où sont rencontrées les oxydases d'acides gras, la déshydrogénase succinique et la xanthine oxydase (qui produit l'acide urique).

La vitamine B<sub>2</sub> est également cofacteur de la glutathion réductase et contribue ainsi à régénérer le glutathion (GSH), cette substance antiradicalaire qui elle-même régénère notamment le pouvoir oxydant de la vitamine C. Elle participe alors à la neutralisation des radicaux libres. Un radical libre est un atome, ion ou molécule dont un atome présente un électron libre à la périphérie, lui conférant une très grande réactivité et un pouvoir oxydatif. De plus, elle contribue à la synthèse d'hémoglobine en facilitant l'assimilation du fer alimentaire (25).

Un apport adéquat en vitamine B<sub>2</sub> est important car il permet à l'organisme :

- de contribuer au métabolisme énergétique (conversion des aliments en glucose) et à réduire la fatigue ;
- de neutraliser les radicaux libres qui endommagent les cellules et l'ADN par son activité antioxydante ;
- de maintenir l'état de la peau, des muqueuses et de la vision ;
- de permettre un bon fonctionnement du système nerveux ;
- de convertir les vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub> en formes actives ;
- de participer au métabolisme du fer et de l'érythropoïèse.



**Figure 3 – Formule chimique de la vitamine B<sub>2</sub> (24)**

**Carences :** En dehors des circonstances particulières (la famine par exemple), la ration alimentaire fournit habituellement des quantités suffisantes de riboflavine. Les végétaliens peuvent souffrir de carence en B<sub>2</sub> ou les personnes présentant une malabsorption (elle est absorbée au niveau intestinal). Devenue alors très rare, la carence entraîne des symptômes cutanéomuqueux : perlèche au coin des lèvres, langue rouge décapillée, dermite et conjonctivite. Elle peut être observée lors de traitements médicamenteux qui diminuent l'absorption de la vitamine B<sub>2</sub>.

L'étude du Val-de-Marne évoque qu'un état de déficience biologique est observé chez 31% des femmes et 22% des hommes par la mesure d'activité de la glutathion réductase.

**Apports conseillés (22):** Adulte : 1,6 mg/jour et femme allaitante : 1,8 mg/jour.

**Sources alimentaires :** Les meilleures sources alimentaires de riboflavine sont la levure de bière (14.3 mg par 100g), le germe de blé (0.5mg par 100g), les céréales complètes, les œufs, les laitages, les fromages, les rognons de porc (1,7 mg par 100g) et le foie. Les feuilles vertes, viandes, volailles et le poisson constituent aussi de bonnes sources. Du côté des légumes, les épinards en constituent la meilleure source (0,2 mg par 100g) mais aussi les asperges, les haricots, les brocolis, le chou frisé, les lentilles, le tofu, les petits pois et les patates douces. Parmi les fruits, les plus riches sont la banane et les figues.

Cette vitamine résiste à la chaleur mais pas à la lumière.

✓ **Vitamine B<sub>3</sub> ou PP (*Pellagra Preventive*) ou niacine**



Figure 4 – Formules chimiques de la Vitamine B<sub>3</sub> (24)

**Rôles :** L'acide nicotinique (AN) et le nicotinamide (NA) sont deux formes actives de la niacine. Leur activité biologique est équivalente en termes qualitatifs et quantitatifs puisqu'elles sont interchangeables dans l'organisme. AN et NA ne sont pas des vitamines au sens strict car ils peuvent être synthétisés chez l'Homme à partir du tryptophane. Cependant, cette synthèse n'est pas suffisante pour couvrir les besoins.

La niacine est le précurseur des coenzymes métaboliquement actives que sont les déshydrogénases : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) et Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP). NAD et NADP participent à la respiration cellulaire par l'oxydation du sucre et des graisses dans le

cycle de Krebs. Elle intervient dans les réactions d'oxydo-réduction du NAD mitochondrial et du NADP cytoplasmique qui jouent le rôle d'accepteurs et de donneurs d'électrons à haute énergie. Sans vitamine B<sub>3</sub>, il y a production de déchets et donc de radicaux libres. Son rôle est essentiel pour la prévention du vieillissement cérébral. Elle est considérée comme une vitamine « antiviellissement ». Elle agit également sur les troubles psychologiques et les troubles du comportement.

En bref, un apport adéquat en vitamine B3 permet à l'organisme :

- de contribuer au métabolisme énergétique et de réduire la fatigue ;
- un bon fonctionnement du système nerveux et psychologique ;
- de réparer l'ADN et de participer à la gestion du stress ;
- le maintien de l'état de la peau et des muqueuses.

**Carences :** Dans les cas plus grave, la carence peut entraîner un pellagre, maladie grave caractérisée par des troubles digestifs, une inflammation des muqueuses, des diarrhées et vomissements, des troubles psychiques avec délires, confusions et dépression. Cette maladie est plus fréquemment rencontrée dans les régions du monde où le maïs, le seigle et le millet constituent la base alimentaire des populations. Elle n'est pas retrouvée en Amérique du Sud grâce aux modes traditionnels de préparation, à partir de chaux, libérant ainsi la vitamine B<sub>3</sub> du maïs. La carence existe par déficit d'apports, déficit de résorption (excès de leucine) ou déficit de synthèse à partir du tryptophane. Un déficit se traduit par une perte de l'appétit, des maux de tête, des vertiges, de fatigue, une réactivité au soleil avec dermite et des fluctuations d'humeur.

**Apports conseillés (22):** Ils sont de 14mg/jr chez les adultes et de 16mg/j pour la femme enceinte.

**Sources alimentaires (23) :** La vitamine B<sub>3</sub> est principalement retrouvée dans la levure de bière, les céréales, les fruits frais, les abats, les volailles et les poissons.

C'est la vitamine la plus résistante à la chaleur et à la lumière.

#### ✓ Vitamine B<sub>5</sub> ou Acide pantothénique

**Chimie :** La molécule d'acide pantothénique est constituée sur le plan chimique de β-alanine et d'acide pantoïque (24).

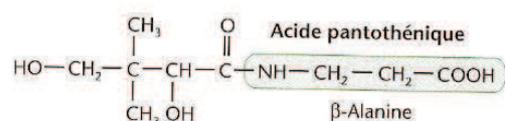


Figure 5- Formule chimique de l'acide pantothénique (24)

**Rôles :** On trouve la vitamine B<sub>5</sub> dans de nombreuses réactions de l'organisme, d'ailleurs « pantothénique » signifie en grec « de partout ». Le coenzyme A est une des deux formes actives de

l'acide pantothénique qui constitue la plaque tournante du métabolisme cellulaire. A partir du coenzyme A sont synthétisés l'acétyl CoA et l'acyl CoA. L'acétyl-CoA est le produit indispensable qui initie le cycle de Krebs permettant les réactions de libération d'énergie à partir des glucides et des acides gras.

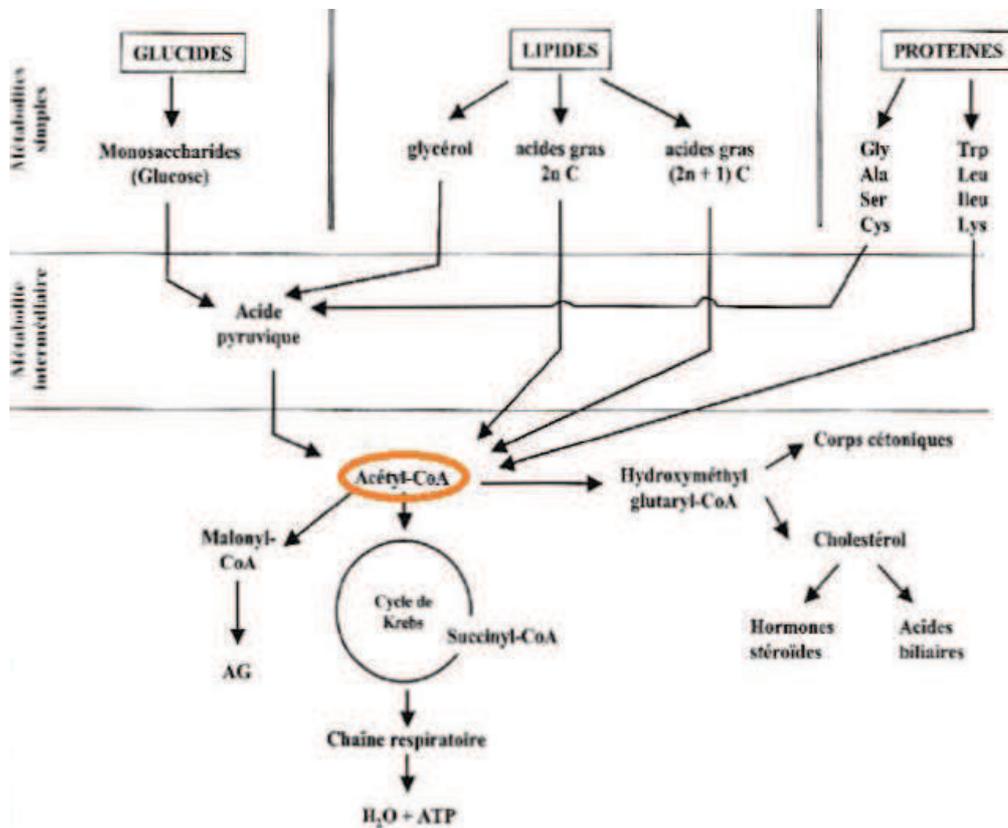


Figure 6 - Source et destin de l'acétyl-CoA (15)

La vitamine B<sub>5</sub> participe aux synthèses des acides gras et des stérols incluant certaines hormones sexuelles.

En bref, un apport adéquat en vitamine B<sub>5</sub> est important dans sa participation (26) :

- au métabolisme énergétique et dans la réduction de la fatigue ;
- à la synthèse du cholestérol ;
- au maintien des capacités intellectuelles normales ;
- à la synthèse des hormones stéroïdiennes (corticoïdes et hormones sexuelles), de la vitamine D et des neurotransmetteurs.

Les carences sont tout à fait exceptionnelles car l'acide pantothénique est très répandu.

**Apports conseillés** (22): Ils sont de 5 mg/jr chez les adultes et de 7 mg/jr chez la femme allaitante.

**Sources alimentaires (23):** Elles sont principalement animales (œufs, viandes, lait et poissons) mais on en trouve également dans la levure de bière et les céréales complètes.

✓ **Vitamines B<sub>6</sub> ou pyridoxine**

**Chimie :** Le terme de vitamine B6 regroupe toutes les 3-hydroxy-2-méthylpyridines ayant une action de vitamine. La forme alcoolique (pyridoxol) est connue sous le nom de pyridoxine (PN), l'aldéhyde sous celui de pyridoxal (PL) et l'amine sous celui de pyridoxamine (PM). De manière simplifiée, on ajoute un « P » pour les métabolites phosphorylés en position 5 du noyau (PNP, PLP et PMP respectivement). Ces six substances ont le même effet vitamine B6, alors que l'acide (acide pyridoxinique) n'a pas de fonction connue (24).

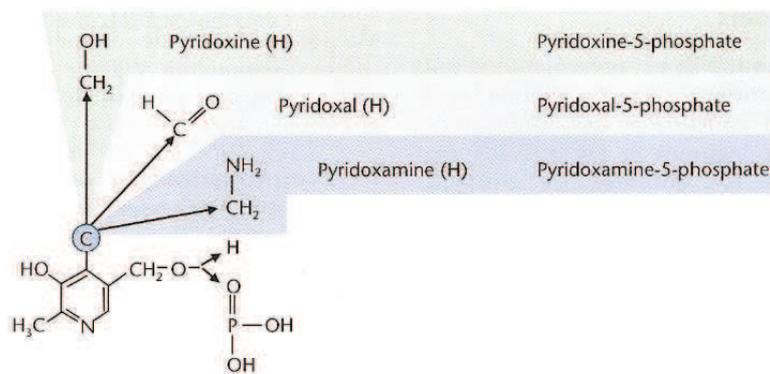


Figure 7- Formules chimiques de la pyridoxine (24)

**Rôles :** Les trois formes actives sont les précurseurs du phosphate de pyridoxal (PLP), le composé actif, coenzyme nécessaire au métabolisme des acides aminés en participant aux réactions enzymatiques de transamination et de décarboxylation. Ces réactions sont des interventions au niveau du radical aminé ou du radical acide des acides aminés, ceci explique donc bien son caractère essentiel.

La vitamine B6 est le coenzyme dans la transformation de l'homocystéine en cystéine : elle aurait alors un rôle préventif dans le développement des maladies cardio-vasculaires, de certaines maladies neuro-dégénératives et des cancers en limitant la concentration en homocystéine. De plus, elle intervient dans le métabolisme des glucides et dans la libération du glucose à partir du glycogène. Elle intervient également dans la synthèse de neuromédiateurs : la dopamine, la sérotonine et le GABA (acide gammaaminobutyrique). Enfin, elle intervient dans la synthèse de l'acide aminolévulinique, au niveau de l'étape limitante de la synthèse de l'hème de l'hémoglobine. Sa concentration est 100 fois supérieure dans le cerveau que dans le sang.

Un apport adéquat en vitamine B<sub>6</sub> permet à l'organisme :

- de contribuer au bon fonctionnement du métabolisme énergétique ;
- la synthèse des neurotransmetteurs assurant la communication neuronale ;
- la synthèse de cystéine et le métabolisme de l'homocystéine, du glycogène et des protéines ;
- la formation des hématies et le fonctionnement du système immunitaire ;
- la régulation de l'activité hormonale.

La vitamine B<sub>6</sub> est indiquée dans les cas de neuropathies provoquées par les antituberculeux (isoniazide et éthambutol) (26).

**Carences** : Les signes d'une carence en vitamine B<sub>6</sub> ne sont pas spécifiques. Ils sont cutanéomuqueux (acné, lésions séborrhéiformes), neurologiques (dépression, crampe, asthénie) et hématologiques (anémie microcytaire hypochrome)(26). L'isoniazide et l'éthambutol, deux antituberculeux, peuvent provoquer une carence.

Il existe chez l'enfant, une maladie génétique, l'homocystinurie qui se caractérise par une mauvaise fixation du PLP sur les enzymes engendrant des besoins accrus en vitamine B<sub>6</sub>. L'hyperhomocystéinémie causée par une déficience en vitamine B<sub>6</sub> est responsable d'un risque cardiovasculaire accru (4).

En France, des enquêtes montrent que plus de 50% de la population possède des apports journaliers inférieurs aux recommandations. Selon l'étude du Val-de-Marne, 10 à 20% des adultes posséderaient un taux sanguin en vitamine B<sub>6</sub> indiquant une déficience importante relativement à des niveaux élevés d'activité de la transaminase oxaloacétique (21).

**Apports conseillés** : Pour les adultes, ils sont de 1,8mg/j chez l'homme et 1,5mg/jour chez la femme. Chez la femme enceinte et chez les personnes âgées ils sont respectivement de 2mg/jr et de 2,2mg/jr.

**Sources alimentaires** (23) : Les aliments riches en vitamine B<sub>6</sub> sont la levure de bière, le germe de blé, les noix, le foie et les poissons.

Cette vitamine est thermostable mais photosensible.

✓ **Vitamine B<sub>8</sub> ou H ou Biotine**

**Chimie** : La biotine est une molécule comprenant un double système de noyaux porteurs d'une chaîne latérale, l'acide valérique. Elle possède trois atomes de carbones asymétriques pouvant former

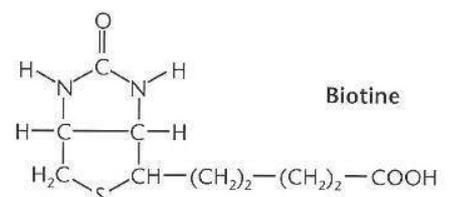


Figure 8- Chimie- Biotine (24)

huit stéréo-isomères différents. Seule la D-biotine, unique représentant naturel, est biologiquement active (24).

**Rôles :** La biotine doit son effet biochimique à sa fonction de coenzyme des carboxylases se liant de façon covalente par sa chaîne latérale à un résidu lysine de l'enzyme. Chez l'Homme, quatre de ces carboxylases sont importantes. Par exemple, la pyruvate carboxylase est l'enzyme clé de la néoglucogénèse catalysant dans les mitochondries hépatiques et rénales la transformation de pyruvate en oxalate ; ce qui permet (après transfert), la synthèse de glucose dans le cytoplasme. La pyruvate carboxylase est également importante dans le tissu adipeux au niveau de la lipogénèse.

Lors de la dégradation de certains acides aminés (isoleucine, méthionine, thréonine et valine), d'acides gras à nombre impair de molécules de carbone et de cholestérol, on obtient l'acide propionique en C3, dont la transformation en produits intermédiaires du cycle du citrate, est catalysée par la propionyl CoA carboxylase. Cette dernière bénéficie de la biotine en coenzyme.

La 3-méthylcrotonyl CoA carboxylase participe, elle, à la dégradation de la leucine, un acide aminé essentiel.

Quant à l'acetyl CoA carboxylase, elle est une enzyme clé dans la synthèse des acides gras dans la formation du malonyl CoA à partir d'acetyl CoA (24).

Elle joue un rôle important dans la santé des phanères. Elle pourrait également améliorer le métabolisme anormal du glucose en stimulant la sécrétion d'insuline induite par le glucose par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et en accélérant la glycolyse dans le pancréas et le foie (27).

En bref, un apport suffisant en vitamine B<sub>8</sub> permet à l'organisme :

- de convertir les aliments en glucose, indispensable au métabolisme énergétique ;
- de participer à la biosynthèse des macronutriments ;
- le bon fonctionnement du système nerveux et des fonctions psychologiques ;
- d'activer le métabolisme des protéines et des acides aminés au niveau des phanères permettant le maintien en bon état des cheveux, de la peau et des muqueuses.

**Carences :** Elles sont exceptionnelles. Attention cependant aux consommateurs de blanc d'œuf cru qui peuvent avoir une carence par formation d'un complexe biotine-avidine. Celui-ci ne peut pas être scindé par voie enzymatique et soustrait donc de grandes quantités de biotine d'une alimentation mixte. L'avidine est une glycoprotéine présente dans le blanc d'œuf qui forme avec la biotine une liaison de très forte affinité puisqu'elle peut fixer 4 fois sa quantité de biotine (6). La cuisson dénature l'avidine et libère ainsi la biotine. Une étude datant de 1942, a démontré qu'un apport de blanc d'œuf cru a provoqué après 4 semaines, une éruption cutanée à fines squames, des dermatites

et des gerçures des commissures labiales et après 10 semaines, des symptômes psychiques (dépressions), des douleurs musculaires et des paresthésies.

La biotine apportée par l'alimentation existe partiellement sous forme libre, mais surtout liée aux protéines. Elle est digérée dans le tractus intestinal en biocytine et doit être hydrolysée par l'enzyme biotinidase pour être absorbée. La biotine libre est absorbée activement dans l'intestin grêle supérieur.

**Apports conseillés (22) :** Les apports évoluent avec l'âge. Chez l'adulte ils sont de 50 µg/j et de 60µg/j chez la personne âgée.

**Sources alimentaires (23) :** Aussi bien répandue dans le règne végétal qu'animal, les principales sources sont la levure de bière, le jaune d'œuf, le chocolat, la farine complète, les champignons, le foie et les rognons, le lait et le poulet.

✓ **Vitamine B9 ou acide folique**

**Chimie :** L'acide folique est composé de ptéridine, d'acide para-amino-benzoïque et de glutamate. Lorsque d'autres résidus glutamates sont attachés au groupe γ-carboxyl, on parle de polyglutamates. L'acide folique existe sous forme oxydée ou réduite, principalement en tant que molécule quatre fois hydrogénée (acide tétrahydrofolique). Cette forme peut fixer en positions 5 et 10 des unités en C1 comme l'acide 5-méthyltétrahydrofolique(24).

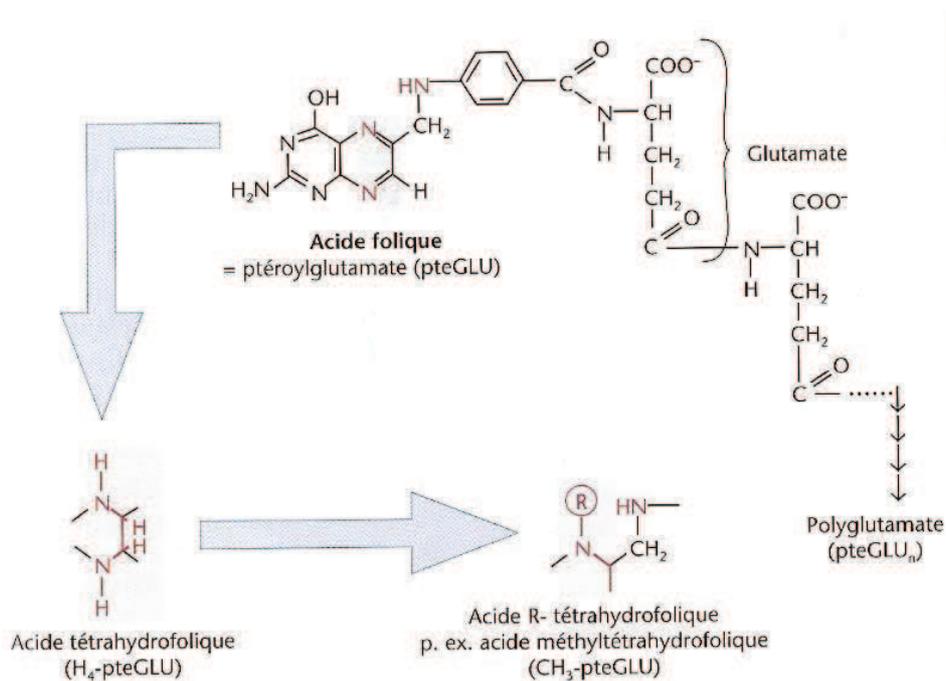


Figure 9- Chimie - Acide folique (24)

**Rôles :** L'appellation « vitamine B<sub>9</sub> » regroupe des molécules appelées également « folates », dérivées de l'acide folique. La forme biologiquement active est le monométhyltétrahydrofolate monoglutamate. Cette dernière a un rôle fondamental au cours de la synthèse des acides nucléiques et des acides aminés permettant la croissance et de la multiplication cellulaire. Elle intervient dans la synthèse d'un des quatre chaînons de l'ADN, du noyau purique et donc des acides nucléiques. Sa carence provoque un ralentissement des mitoses dans les systèmes à multiplication rapide, avec des troubles de la lignée rouge (anémie macrocytaire), de l'immunité, ou de l'absorption intestinale, observés chez l'enfant nourri exclusivement au lait de chèvre, très pauvre en folate(22). L'acide folique, en apport suffisant, est donc très important dans toutes les situations métaboliques intenses que sont la grossesse et le développement de l'enfant, notamment dans ses premières phases. Sa participation à la réparation de l'ADN a récemment été mise en évidence.

En tant que donneur de méthyle, l'acide folique joue également un rôle fondamental dans le métabolisme cérébral et nerveux, et dans la synthèse des neuromédiateurs.

La 5-méthyl-tétrahydrofolate permet la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine, un acide aminé très important. L'importance des folates en association aux vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub> est en cours de recherche concernant son rôle dans la prévention des pathologies cardiovasculaires et notamment l'athérosclérose.

De plus, il a été démontré que de faibles taux sériques en folates pouvaient être associés à la dépression. En effet, des patients sous fluoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) dosée à 20mg et recevant 500 µg/jour d'acide folique amélioreraient de façon efficace les symptômes dépressifs par rapport au traitement antidépresseur seul (28). Une carence en folate diminuerait ainsi l'activité des antidépresseurs.

Un apport suffisant en vitamine B<sub>9</sub>, présent sous forme de folate (dans les aliments), et d'acide folique (dans les compléments), est important par son rôle de coenzyme, et permet à l'organisme :

- l'utilisation des acides aminés, unités de base des protéines ;
- de produire les acides nucléiques constituant le matériel génétique de l'organisme ;
- un fonctionnement normal du système immunitaire ;
- la réduction de la fatigue ;
- d'assurer l'hématopoïèse ;
- d'assurer une croissance rapide des cellules durant la petite enfance, l'adolescence et la grossesse ;
- de réguler (avec les vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>) la concentration sanguine d'homocystéine.

**Carences :** Il est nécessaire d'insister sur le risque pathologique majeur qu'une carence en vitamine B<sub>9</sub> chez la femme enceinte fait courir à l'embryon dès les premières semaines de gestation. Des anomalies du développement des tissus maternels (placenta) et des malformations neurologiques chez le nouveau-né telles que la spina bifida peuvent être alors observées.

A part des carences d'apport (régime restrictif), des signes d'avitaminose B<sub>9</sub> sont observés lors d'insuffisance d'absorption intestinale (maladies inflammatoires chroniques, résection intestinale...), chez les vieillards et dans une maladie congénitale : le déficit en MTHFR (méthyl-tétra-hydro-folate-réductase).

Le déficit en B<sub>9</sub> est à l'origine d'un ralentissement de la multiplication cellulaire, principalement les cellules à renouvellement rapide (cellules des lignées sanguines, de l'intestin ou de la peau).

Le signe de carence est à terme, l'anémie mégalo-blastique médullaire (une diminution du nombre d'hématies et dont les précurseurs sont de taille augmentée par rapport à la normale). Elle est consécutive à une diminution de la multiplication cellulaire par déficit en nucléotides. Des troubles neurologiques (anxiété, syndrome dépressif, syndrome démentiel), des troubles digestifs et une atteinte des muqueuses sont également les signes d'une carence en vitamine B<sub>9</sub>. L'hyperhomocystéinémie est également observée dans les carences en vitamine B<sub>9</sub>. Elle peut, notamment, être observée chez les personnes qui génétiquement ont un défaut de synthèse de MTHF. En France, cette anomalie est relativement fréquente puisqu'on trouve entre 16 et 20% d'homozygotes et près de 45% d'hétérozygotes. Chez ces sujets, un apport suffisant de folates par l'alimentation peut juguler cette anomalie et en prévenir les effets (22). Les besoins sont accrus lors de la survenue d'infections, de lésions intestinales, de pertes sanguines (dues aux parasitoses) et lors de la prise de certains médicaments par inhibition de l'absorption ou du métabolisme des folates : antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, primidone, phénobarbital, acide valproïque), méthotrexat, certains anti-infectieux (triméthoprime, pyriméthamine, proguanil, dapson) et la pilule contraceptive (26). Le tabagisme et la consommation importante de boissons alcoolisées augmentent également les besoins en vitamine B<sub>9</sub>.

**Apports conseillés (22):** Ils sont de 300 µg/jr chez l'adulte et de 400 µg/j chez les femmes enceintes et allaitantes.

Dans le PNNS 2011-2015, un des points mis en avant est d'améliorer le statut en folates pour les femmes en âge de procréer. Ainsi, pour tenir compte des besoins spécifiques des femmes susceptibles de débiter une grossesse, il convient que toutes les femmes jeunes aient un apport quotidien en folates de 300µg par jour et l'apport supplémentaire nécessaire à la grossesse et à l'allaitement est de 100 µg par jour. Une supplémentation est recommandée au moins 4 semaines avant la conception et 8 semaines après (0,4mg/j en prévention primaire et jusqu'à 5mg/j en

prévention secondaire). Il est à noter que le stockage de l'acide folique peut être diminué par la prise de contraceptifs oraux (26).

Dans la mesure, où un individu donné ignore s'il est porteur ou non de la mutation qui induit une augmentation des besoins en folates, les forts consommateurs de viandes (riches en acides aminés générateurs d'homocystéine) qui consommeraient, de plus, peu de légumes et de fruits pourraient bénéficier d'un apport supplémentaire aux recommandations en cette vitamine (22).

**Toxicité :** L'ingestion d'acide folique n'atteint de seuils de risques qu'à la dose de 5 mg par jour. Peuvent alors s'observer l'apparition de signes neurologiques (perturbation des cycles du sommeil, une irritabilité, une confusion) et des troubles digestifs en cas de prise quotidienne régulière, du même ordre que ceux observés lors de la carence. La limite de sécurité est fixée à 1 mg par jour.

Il faut toujours exclure une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) avant d'administrer des folates seuls, ou associer de la B<sub>12</sub> aux folates en cas de doute, sous peine de générer des troubles neurologiques liés à la carence masquée de B<sub>12</sub>. En effet, une dose supérieure à 1 mg par jour peut masquer, chez les individus ignorant leur problème d'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>, l'apparition de signes hématologiques indicateurs de cette insuffisance et dus à une déficience secondaire en folates, et de permettre par contre le développement occulte d'atteintes neurologiques irréversibles dues spécifiquement à la carence en vitamine B<sub>12</sub>.

La supplémentation en folates peut être à l'origine d'une réduction de l'activité de certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone) par augmentation de leur métabolisme hépatique dont ils représentent un des cofacteurs (26).

**Sources alimentaires :** Parmi les aliments, certains sont :

- exceptionnellement riches en folates : la levure alimentaire (2500µg/100g), le foie de poulet et de veau (404µg/100g);
- très riches en folates (entre 100 et 200µg/100g) : le cresson, les châtaignes, les noix, les brocolis, les amandes, le jaune d'œuf et le pâté de foie ;
- riches en folates (de 50 à 100µg/100g) : les légumes verts, le maïs, les petits pois, les pois chiches, le melon, le fromage fermentés (bleu, camembert...).

✓ **Vitamine B12 ou cobalamine**

**Chimie :** Les cobalamines figurent dans la famille des corrinoides, caractérisés par un noyau tétrapyrrole lié par coordinance à un atome de cobalt. Les quatre cycles pyrroles A, B, C et D présentent des substitutions avec des groupements méthyle, acétamide et propionamide. Selon la nature du ligand  $\beta$  associé par coordinance à l'atome de cobalt, il existe quatre isomères actifs de vitamine, les cobalamines : hydroxocobalamine, cyanocobalamine, méthylcobalamine et adocobalamine. Ces deux derniers sont les deux coenzymes impliqués dans le métabolisme chez l'Homme.

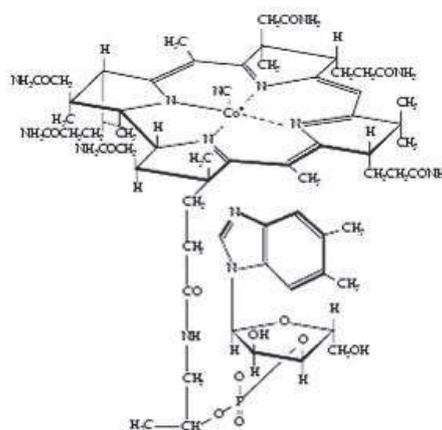


Figure 10 - Formule chimique de la cyanocobalamine

**Rôles :** Synthétisées en grande partie par la microflore intestinale, les cobalamines sont nécessaires à la multiplication et au renouvellement cellulaire particulièrement de la peau et des cellules nerveuses. La vitamine B<sub>12</sub> participe également à la formation et à la maturation des hématies. La méthyl-cobalamine est une des deux formes coenzymatiques de la vitamine B12. Ce coenzyme permet deux réactions combinées que sont la conversion de l'homocystéine en méthionine et la conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate sera utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques constituant l'ADN.

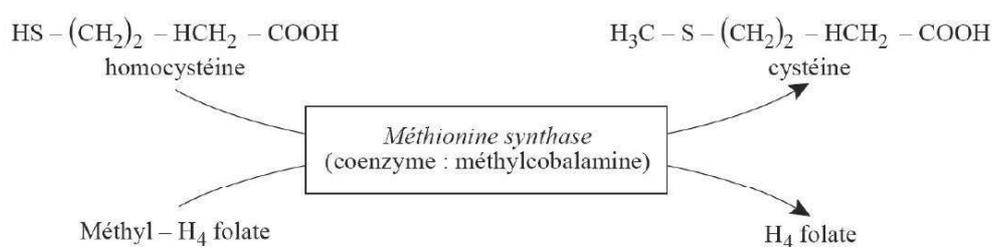


Figure 11 - Inter-relation entre l'acide folique et la vitamine B12 lors des transferts de radicaux méthyl

La cobalamine sert également de coenzyme de transfert dans les réactions de méthylation et d'isomérisation. Elle intervient ainsi dans le catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et tyrosine) en succinylCoA (29).

Un apport suffisant en vitamine B<sub>12</sub> permet à l'organisme :

- de contribuer au bon métabolisme énergétique et de réduire la fatigue ;
- de maintenir les neurones en bon état ;

- de maintenir un bon fonctionnement immunitaire ;
- de produire les acides nucléiques constituant le matériel génétique de l'organisme ;
- de réguler, avec la vitamine B<sub>9</sub>, la formation des hématies ;
- de réguler, avec les vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub>, le taux d'homocystéine dans le sang.

**Carences :** Le métabolisme de la vitamine B<sub>12</sub> est particulièrement complexe. Dans la cavité gastrique, grâce à l'action combinée de l'acide chlorhydrique et de la pepsine, la vitamine B<sub>12</sub> est libérée des protéines alimentaires auxquelles elle était fixée. Elle est alors prise en charge par une glycoprotéine spécifique : le facteur intrinsèque, fabriqué dans la muqueuse gastrique par les cellules pariétales (également productrices de HCl). Ce complexe passe ensuite dans l'intestin grêle et c'est au niveau de l'iléon qu'a lieu l'absorption grâce à un récepteur membranaire localisé dans la membrane apicale des entérocytes. Lorsque le complexe est fixé au récepteur, il se dissocie ce qui permet l'absorption de la cobalamine. Une fois dans le sang, elle est liée à une protéine de transport appelée alors transcobalamine. Une partie est récupérée par le foie où le stockage est très important puisque l'autonomie est de l'ordre de l'année (29).

Une carence d'origine gastrique liée à l'absence de facteur intrinsèque constitue une pathologie nommée anémie de Biermer qui débute généralement par des symptômes non spécifiques comme l'asthénie et les palpitations alors que le bilan sanguin révèle une anémie mégalo-blastique. Une diminution de sécrétion du facteur intrinsèque conduit à une gastrite atrophique. D'autres étiologies de carence existent telles qu'une malabsorption digestive (personnes âgées, diminution de l'acidité gastrique avec l'âge, patients sous metformines ou prenant régulièrement des antisécrétoires) ou un régime végétalien strict. Dans ces deux derniers cas, le mécanisme en cause correspond à un apport insuffisant en vitamine B<sub>12</sub>. D'autres pathologies (pancréatiques ou intestinales, innées ou acquises) ainsi que les contraceptifs oraux et l'alcoolisme sont susceptibles de perturber le mécanisme complexe de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>. Il est indispensable de surveiller le statut en vitamine B<sub>12</sub> chez le sujet âgé. Classiquement, la carence s'accompagne d'une anémie macrocytaire, voire mégalo-blastique, mais il existe des cas de carence sans macrocytose, et même sans anémie. Les signes cliniques pouvant être associés sont des troubles de la mémoire, une fatigue, une dépression, une irritabilité, des hallucinations, une psychose maniaco-dépressive, une démence, une perte du goût et de l'odorat. La carence en B<sub>12</sub> reste rare dans la population générale, d'autant plus que les réserves usuelles de l'organisme ne s'épuisent qu'en plusieurs années.

**Apports conseillés :** Les besoins en vitamine B<sub>12</sub> de l'adulte sain et des personnes âgées s'élèvent à 2,4 µg / jour. Ces besoins augmentent légèrement chez la femme enceinte (2,6µg/jour) et la femme allaitante (2,8µg/jour).

Il est à noter que la cuisson dégrade une partie de la vitamine B<sub>12</sub> alimentaire et l'étape gastrique en limite de façon importante la biodisponibilité. La biodisponibilité de la vitamine B<sub>12</sub> alimentaire représente 40% de celle de la vitamine B<sub>12</sub> médicamenteuse.

**Sources alimentaires (23):** La vitamine B<sub>12</sub> ne peut être produite que par des micro-organismes et chez de nombreuses espèces animales, notamment les ruminants, la synthèse gastro-intestinale suffit à couvrir les besoins. Ainsi, cette vitamine est présente plutôt en grande quantité dans tous les aliments d'origine animale. Les rognons d'agneau (79µg/100g), le foie de veau (71 µg/100g), le foie de poulet, les huîtres et le maquereau en contiennent beaucoup. On en trouve également dans le jaune d'œuf, le fromage, les yaourts.

### ✓ Vitamine C ou acide ascorbique

**Chimie :** La vitamine C possède une structure en 2,3-endiol-L-gulonique acide lactone qui peut être synthétisée par les plantes et les animaux à partir de l'acide glucuronique. La dernière enzyme permettant sa synthèse est absente chez l'homme (24).

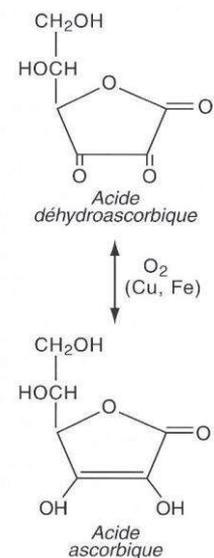
**Rôles :** La vitamine C intervient dans deux types de réactions en tant que cofacteur enzymatique :

- Des réactions d'hydroxylation d'une part (de la lysine et de la proline) nécessaires à la synthèse du collagène (une protéine importante pour la peau, les tendons, les ligaments, les os, les cartilages et la paroi des vaisseaux sanguins). Ces réactions participent également à la synthèse catécholamines (DOPA et noradrénaline), neurotransmetteurs ayant un rôle sur l'humeur et à la synthèse de la carnitine (ou triméthyl-β-hydroxybutyrate, molécule de petite taille synthétisable dans l'organisme à partir de leucine et intervenant au niveau du catabolisme des acides gras).

- D'autre part, la vitamine C intervient dans des réactions d'oxydo-réduction. Elle se révèle être un antioxydant très efficace. La vitamine C peut protéger les molécules essentielles de l'organisme (les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques) des dégâts causés par les radicaux libres pouvant apparaître pendant le métabolisme normal ainsi qu'en cas d'exposition à des toxines et à des polluants (la fumée de cigarette par exemple).

Elle permet également le recyclage d'une autre molécule antioxydante : la vitamine E.

Elle est également indispensable au fonctionnement du système immunitaire.



**Figure 12 - Structure de la vitamine C**

En bref, un apport en acide ascorbique (d'au moins 12 mg de vitamine C pour 100g dans les compléments alimentaires) permet :

- un fonctionnement normal du système nerveux, du système immunitaire et du métabolisme énergétique ;
- la formation normale du collagène nécessaire au fonctionnement des vaisseaux sanguins, de la peau, des dents et des gencives, des os et cartilages ;
- la production et la réparation des tissus ;
- une bonne cicatrisation ;
- de synthétiser les neurotransmetteurs ;
- la régénération de la vitamine E dans sa forme réduite ;
- de diminuer, par ses propriétés antioxydantes, certains des dégâts causés par les radicaux libres, susceptibles d'accélérer le processus de vieillissement ;
- la réduction de la fatigue ;
- le fonctionnement normal du système immunitaire pendant et après un effort physique intense (pour des dosages à 300 mg) ;
- l'absorption du fer.

Des taux de vitamine C faibles ont été associés à un certain nombre de troubles cardiovasculaires, parmi lesquels l'hypertension, les accidents vasculaires cérébraux, l'athérosclérose et certains cancers. Certaines données montrent qu'il y a moins de probabilité que soient diagnostiquées de l'arthrose ou une polyarthrite rhumatoïde chez les personnes qui suivent un régime riche en vitamine C. En effet, celle-ci, antioxydante, pourrait limiter les effets nuisibles des radicaux libres impliqués dans la destruction du cartilage à l'origine de l'arthrose (30). Toutefois, ces données sont à confirmer par d'autres études.

Un apport d'1g par jour de vitamine C réduit la durée du rhume de 10 à 20% sans en diminuer l'incidence (26).

**Carences :** La carence en vitamine C peut être due à une insuffisance d'apport (personnes âgées, les alcooliques, les hommes seuls, les personnes suivant un régime restrictif), à des troubles psychiatriques (psychose, anorexie mentale), à une nutrition parentérale non supplémentée et à une malabsorption (maladie de Crohn). La carence peut aussi être effective lors de l'augmentation des besoins (grossesse, allaitement, fumeur au-delà de 20 cigarettes par jour).

Alors que la déplétion reste majoritairement asymptomatique, elle peut être délétère lorsqu'elle perdure.

La carence en vitamine C est toujours d'actualité et la déplétion en vitamine C dans la population générale est devenue un facteur de risque de certaines maladies : les cancers oropharyngés et digestifs, les troubles cognitifs, la cataracte et les maladies cardiovasculaires (26).

Le syndrome spécifique de carence en vitamine C est le scorbut caractérisé par une anorexie, une asthénie, des œdèmes et un syndrome hémorragique, notamment buccal. Si elle est totale et durable, correspondant à un apport inférieur à 10 mg/j pendant plusieurs mois, elle entraîne la mort.

D'après l'étude du Val-de-Marne, près de 20 % des adultes ont des apports se situant au-dessous de 2/3 des apports conseillés.

**Apports conseillés :** Les apports conseillés pour un adulte se situent entre 100 et 200mg/j. Un supplément de 20% est conseillé pour le fumeur de plus de 10 cigarettes par jour. Ce besoin physiologique accru par rapport à des non-fumeurs s'explique par un renouvellement plus rapide de la vitamine C face aux oxydants véhiculés par la fumée. Les fumeurs doivent alors veiller tout particulièrement à consommer, à chaque repas, des fruits et des légumes.

La femme enceinte doit également bénéficier d'un apport légèrement supérieur pour assurer la couverture des besoins liés à l'hémodilution et au transport actif de la vitamine C dans le cordon et le placenta. Cet apport est encore plus élevé chez la femme qui allaite.

Enfin, l'alcoolisme, le diabète, l'exercice physique, certains médicaments (comme l'aspirine) ou certaines situations pathologiques (infections, fractures, cancer, diabète) augmentent les besoins en vitamine C (18).

Il peut exister des surdoses en vitamine C caractérisées par des diarrhées, des ballonnements, des nausées voire des vomissements. Le taux de vitamine C diminue notablement à partir de 2g par jour. Au long cours, une consommation d'une grande quantité de vitamine C peut favoriser l'apparition de calculs rénaux.

Parmi les contre-indications à la vitamine C, on note l'oxalose (troubles du métabolisme d'origine génétique dont l'accumulation de cristaux dans les reins conduit à une insuffisance rénale), un déficit en G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase) ou des situations dont la charge acide aggraverait l'état (acidose tubulaire rénale, cirrhose, goutte...) (26).

**Sources alimentaires:** Les pommes de terre, les fruits frais (kiwi, citron, orange, pomelo, mangue, papaye, tomates, cassis, groseilles, fraises et raisin) et les légumes (choux, poivrons, épinard, cresson, persil, ciboulette) constituent les sources les plus importantes dans l'alimentation occidentale. Les

fruits exotiques comme l'acérola et le camu-camu en sont également très riches. La consommation de 500g de légumes ou fruits par jour permet de couvrir les besoins quotidiens en vitamine C (26). Leur teneur en vitamine C diminue au fil du temps. Cette vitamine est la plus fragile de toute, elle est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière. Il faut privilégier la cuisson à la vapeur des légumes et l'utilisation de la cuisson sous pression dans le cas de légumes rissolés. Au moins un fruit ou légume cru doit être consommé quotidiennement. Les acides L-ascorbiques naturel et synthétique sont chimiquement identiques, leurs activités biologiques et leur biodisponibilité sont les mêmes.

### 1.3.1.2 Les vitamines liposolubles

Elles sont au nombre de 4 : A, D, E, K. Stockées et absorbées en même temps que les graisses dans les tissus adipeux (principalement vitamine D et vitamine E), on en trouve également en quantité importante dans le foie (vitamine A). Leur capacité à être accumulée par l'organisme entraîne un risque potentiel de toxicité en cas de surdosage.

#### ✓ Vitamines A ou rétinol

**Chimie :** La notion de vitamine A recouvre tous les composés présentant une structure ou des propriétés similaires à celle du rétinol. Malgré une structure chimique proche, leurs fonctions servant de base à l'activité de la vitamine A sont très diverses.

Le rétinol est formé d'un noyau  $\beta$ -ionone sur lequel se greffe une chaîne composée de deux unités isoprénoïques portant une fonction alcool terminale. L'oxydation en rétinaldéhyde ou en acide rétinoïque conduit aux composés biologiquement actifs. L'estérification de la fonction alcool par un acide gras, (majoritairement par l'acide palmitique) produit des esters de rétinol qui constituent la forme de stockage de la vitamine A dans l'organisme.

Seuls les tissus animaux contiennent naturellement du rétinol ou ses dérivés. On le distingue du terme rétinoïde, qui comprend l'acide rétinoïque et ses dérivés d'origine synthétique et exogène et qui ne possède pas tous les effets de la vitamine au niveau de l'organisme (pas d'effet sur la spermatogénèse et le cycle visuel). Les rétinoïdes de synthèse

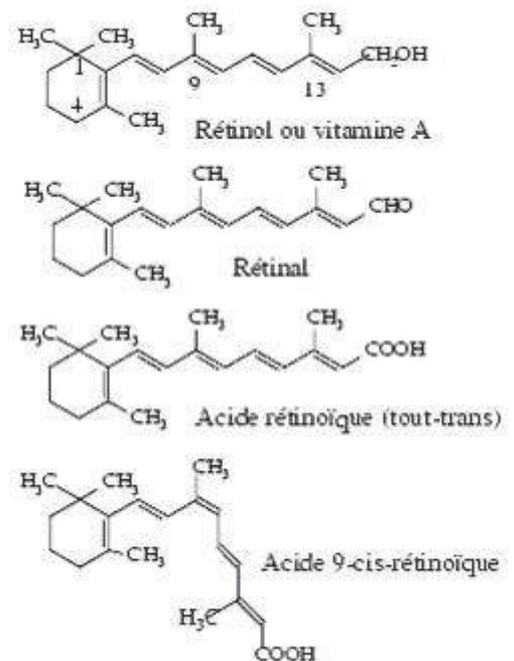


Figure 13- Formules chimiques du rétinol, du rétinal et de l'acide rétinoïque (36)

qui ne sont pas des nutriments ne seront pas abordés. L'acide rétinoïque est le produit final de la chaîne métabolique, il ne peut plus être converti en rétinol et perd ainsi ses effets.

**Rôles :** La vitamine A, directement ou par l'intermédiaire de ses métabolites, participe à la régulation de la croissance, à la différenciation de cellules et de tissus très divers. Les différents dérivés présents dans l'organisme possèdent des modes d'action différents :

- Le rétinol est la forme de transport et le produit métabolique intermédiaire. Il est soit d'origine animale, soit formé à partir de pigments végétaux (comme le bêta-carotène).

- Le rétinol est indispensable dans la chimie de la vision, la vitamine A améliore l'acuité visuelle. Elle permet la perception des couleurs, des formes et l'adaptation à l'obscurité.

- L'acide rétinoïque (*cis-trans*) possède un effet important sur la prolifération et la différenciation de certains tissus (l'épithélium respiratoire, la muqueuse intestinale, la peau, certaines cellules tumorales et embryonnaires). C'est donc un élément important de l'intégrité des barrières, épithélium et muqueuses et il participe à la régulation de 500 gènes (31). En parallèle, il inhibe certains promoteurs tumoraux.

Cette vitamine joue un rôle dans le bon fonctionnement des défenses immunitaires, elle intervient sur la différenciation des cellules immunitaires, participe à la réponse antigènes/anticorps et intervient sur la médiation des cytokines. De plus, l'acide rétinoïque joue un rôle dans la formation des jonctions serrées intercellulaires et régule l'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (occludine et claudine). Ces jonctions serrées, situées au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale, jouent un rôle fondamental dans le maintien de la fonction de filtre sélectif de l'épithélium évitant ainsi aux molécules de l'alimentation de pénétrer directement dans l'organisme (32).

- Les esters de rétinol sont la forme de stockage de la vitamine dans le foie principalement, mais aussi la rétine, les testicules et les poumons.

- Quant aux dérivés glycuronoconjugués, ils représentent la forme d'élimination mais possèdent aussi un effet biologique sur la croissance et la différenciation in vitro.

En bref, une consommation suffisante de vitamine A est essentielle :

- au maintien d'une bonne vision (particulièrement la vision nocturne) ;
- à l'intégrité de la peau et des muqueuses ;
- à la spécialisation cellulaire ;
- au fonctionnement normal du système immunitaire (elle contribue à prévenir les infections en renforçant les barrières physiques comme la peau et en augmentant la production et l'efficacité des cellules immunitaires comme les lymphocytes).

**Carences :** L'hypovitaminose A est l'un des problèmes de santé publique majeurs dans les pays en voie de développement. Elle est caractérisée par des atteintes de la sphère oculaire telle qu'une héméralopie (perte de la vision nocturne ou crépusculaire) puis une xérophtalmie typique avec sécheresse et atrophie de la cornée conduisant à son opacification puis à la cécité irréversible. Cette atteinte peut s'accompagner de signes cutanéomuqueux (hyperkératose, desquamation et ulcération de la muqueuse digestive) et d'une baisse sensible des défenses immunitaires (22).

Cette carence déclarée semble ne pas exister dans les pays industrialisés mais l'étude du Val-de-Marne (1991) a montré une diminution des apports quotidiens en vitamine A chez 35 à 45 % des adultes. Dans l'étude « SU.VI.MAX », l'apport alimentaire est satisfaisant et les valeurs du rétinol circulant sont normales. Le statut vitaminique de la population française semble alors correct d'après l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail). Cependant cette position peut être nuancée puisqu'il n'existe en fait pas de marqueur réellement fiable pour estimer le statut biologique (le rétinol circulant n'est pas un indicateur sensible du statut).

**Apports conseillés :** Les recommandations d'apport varient selon l'âge et les situations, pour un adulte, les besoins quotidiens sont de 800 µg pour l'homme et 600µg pour la femme. Pendant la grossesse et l'allaitement, les besoins sont accrus. Les doses de vitamine A sont exprimées en µg de rétinol ou en équivalent rétinol (ER) (1µg = 1 ER).

**Tableau 1 - ANC pour la vitamine A en ER : Equivalent rétinol par jour (22)**

Catégories	Vitamine A (ER par jour)
Nourrissons	350
Enfants de 1 à 3 ans	400
Enfants de 4 à 6 ans	450
Enfants de 7 à 9 ans	500
Enfants de 10 à 12 ans	550
Adolescents de 13 à 15 ans	700
Adolescentes de 13 à 15 ans	600
Adolescents de 16 à 19 ans	800
Adolescentes de 15 à 19 ans	600
Adultes de sexe masculin	800
Adultes de sexe féminin	600
Femmes enceintes (3 <sup>e</sup> trim.)	700
Femmes allaitantes	950

Pris en complément, le rétinol est contre indiqué en cas de grossesse. La consommation à doses élevées peut provoquer des malformations chez le fœtus.

Un excès de rétinol (mais pas de carotène) peut conduire à l'hypervitaminose A dont les symptômes sont des céphalées, des vomissements, une hypertension intracrânienne, des vertiges et une

desquamation cutanée massive (pour des doses de 30 000 µg/j). Une consommation prolongée d'environ 7 500µg/jour peut se manifester par des signes cutanés et des troubles hépatiques sévères.

**Sources alimentaires** : La vitamine A préformée c'est-à-dire sous forme de rétinol n'existe que dans les produits animaux tels que les foies et huiles de foies de poissons qui sont très peu consommés en France. Une consommation de 5-10g de foie par jour suffit à couvrir les besoins quotidiens. Les produits laitiers gras et le beurre (720 ER aux 100g) apportent la majorité de la vitamine A. Les caroténoïde provitaminiques A tel que le β-carotène sont présents dans les végétaux (carotte : 1500 ER aux 100g, abricot, melon, mangue, épinard, bette, brocolis, poireaux...) et dans quelques produits animaux comme le beurre ou les œufs (200 ER aux 100g).

Cette vitamine est stable à la cuisson.

#### ✓ Vitamine D ou calciférol

La vitamine D n'est pas une vitamine au sens strict du terme pour l'homme puisqu'il est capable de la synthétiser par voie endogène en quantité suffisante grâce à l'exposition solaire dans des conditions favorables.

**Chimie** : Deux formes de vitamine D sont majoritairement présentes dans l'alimentation, la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) produite par les végétaux et la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalficérol) d'origine animale (huile de poisson). Celle-ci est également synthétisée au niveau de la peau par l'action des ultraviolets sur le cholestérol. Les deux formes sont des sécostéroïdes avec un cycle ouvert et un système triène de doubles liaisons.

Les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ont un métabolisme dépendant des mêmes complexes enzymatiques et ont une activité biologique équivalente chez l'Homme. Elles sont alors toutes les deux regroupées sous le terme de « vitamine D ».

La vitamine D agit après conversion en 1,25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol), métabolite actif principal.

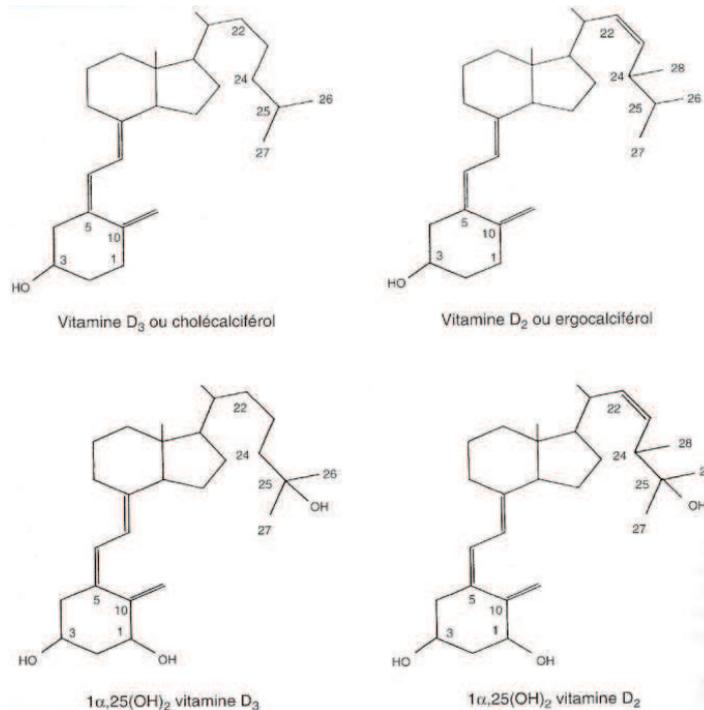


Figure 14 - Structure des vitamines D

**Rôles :** La vitamine D est essentielle pour le métabolisme osseux. Elle stimule les ostéoblastes, les cellules chargées de remodeler les os et les dents. Elle a une action hypercalcémiante et sert à maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphate via les reins, les os, et l'intestin. La vitamine D améliore l'absorption du calcium intestinal du calcium et sa fixation dans l'os.

Elle permet le stockage du calcium dans les muscles. La vitamine D participe à la prévention des chutes, particulièrement chez les sujets âgés en améliorant les fonctions musculaires (26).

Au cours de la grossesse, elle contribue à la minéralisation du squelette fœtal au niveau placentaire et lors de l'allaitement, elle favorise la concentration en calcium du lait maternel au niveau des glandes mammaires.

De plus, elle semble également impliquée dans le contrôle de certaines sécrétions hormonales dont l'insuline.

Elle est également capable d'influencer la différenciation, le métabolisme et les activités du système immunitaire. Elle possède un effet immunomodulateur. On rapporte à la vitamine D des effets de prévention dans le développement de maladies auto-immunes ou à composante auto-immune (Sclérose en plaque, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus), du syndrome métabolique et du diabète de type 2. De plus, quelques études rapportent une incidence plus faible de cancers du sein et de la prostate chez des sujets ayant une forte exposition solaire et une alimentation riche en vitamine D (33). Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), des enquêtes épidémiologiques suggèrent des associations possibles entre les concentrations basses de vitamine D et la survenue de certains

cancers (colorectal, prostate, pancréas, poumons...) La forme active de la vitamine D pourrait réguler des gènes de la prolifération cellulaire. Cela accorderait à la vitamine D une propriété antitumorale (34).

Des études supplémentaires doivent être entreprises pour conclure en un lien entre vitamine D et certaines pathologies (cancers, diabète de type 1 et maladies cardiovasculaires).

En bref, un apport suffisant en vitamine D permet :

- de maintenir des taux sanguins de calcium et de phosphore bénéfiques pour la santé ;
- une bonne minéralisation osseuse ;
- de maintenir un fonctionnement musculaire normal ;
- de réduire le risque de chute ;
- de réguler la division et la spécialisation cellulaires ;
- un fonctionnement normal du système immunitaire et de la réponse inflammatoire.

**Carences :** La conséquence d'une carence en vitamine D est l'augmentation du risque d'ostéoporose avec risque de fractures. Une fatigue, des douleurs et hypotonies musculaires peuvent apparaître en cas de déficit favorisant le risque de chute.

D'autre part, sont décrits des défauts de minéralisation du squelette avec ostéomalacie chez l'adulte et rachitisme chez l'enfant. De plus, en cas de carence en vitamine D, on peut voir apparaître les troubles cliniques de l'hypocalcémie (convulsions, laryngospasme, crise tétanique, trémulations et signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire, paresthésie, cardiomyopathie avec tachycardie et trouble du rythme, troubles psychiques) et éventuellement troubles hématologiques.

La carence en vitamine D s'observe chez des individus présentant plusieurs facteurs de risques géographiques, socioculturels ou pathologiques :

- un accès limité à un rayonnement solaire efficace en raison de la saison ;
- une forte pollution atmosphérique ;
- le port de vêtements couvrants ;
- une forte pigmentation cutanée ;
- un régime alimentaire particulier (lorsque sont exclus viande, poissons, laitages...) ;
- des pathologies ou des traitements affectant l'absorption intestinale de vitamine D (malabsorption intestinale, atteinte pancréatique, insuffisance hépatique), sa production cutanée (affection dermatologique étendue) ou favorisant la rétention de la vitamine D dans les cellules graisseuses (obésité, alcoolisme) (26).

L'étude « SUVIMAX » (portant sur une population âgée de 45 à 60 ans et volontaires pour une étude nutritionnelle) a montré qu'un pourcentage élevé de la population française, vivant en milieu urbain, présente une insuffisance en vitamine D pendant l'hiver.

Le pourcentage de sujets présentant des taux en vitamine D inférieurs au seuil de référence atteint près de 30% chez les volontaires vivant dans le Nord Pas-de-Calais, en Picardie, en Alsace, dans le Cher et la Nièvre. Il est de 14 % chez les volontaires vivant à Paris et de 0% chez ceux vivant à Nice et à Bordeaux. Toujours en France, selon l'étude nationale nutrition santé 2006-2007, 79 % des Hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en 25(OH) vitamineD inférieure au seuil optimal.

**Apports conseillés :** L'apport conseillé est de 200 UI/j (5µg/jr) pour les adultes. Ces apports sont augmentés lors de la grossesse et l'allaitement à 400UI/j (10µg/j). Il en est de même pour les plus de 65 ans (10 à 15 µg/j). Ces apports conseillés tiennent déjà compte d'un ensoleillement correct (l'ensoleillement est la source principale de vitamine D, soit 90%).

L'académie nationale de médecine recommande de porter une plus grande attention au statut vitaminique D de la population française. Elle suggère que les recommandations d'apport se basent selon les régions, l'âge, le sexe et la saison afin d'être plus adaptées. Les apports quotidiens recommandés par l'académie de médecine s'élèvent à (35) :

- 800 UI/jr chez les hommes entre 19 et 30 ans et chez les femmes entre 19 et 50 ans ;
- 4000 UI/jr pour les hommes entre 19 et 50 ans ;
- 1500 UI/jr pour les hommes et les femmes entre 31 et 70 ans.

Ils fixent « les niveaux supérieurs sans dangers » à 4000 UI/jr.

A ce jour, ces recommandations de l'académie de médecine s'éloignent très nettement des ANC fixés par l'ANSES.

Tableau 2 - ANC pour la vitamine D (µg/j) (22)

Enfant de 1 à 3 ans	10	Enfant de 7 à 9 ans	5
Enfant de 4 à 6 ans	5	Adolescents de 13 à 15 ans	5
Enfant de 10 à 12 ans	5	Adolescents de 16 à 19 ans	5
Adolescentes de 13 à 15 ans	5	Adultes de sexe masculin	5
Adolescentes de 16 à 19 ans	5	Personnes âgées	10-15
Adultes de sexe féminin	5	Femmes allaitantes	10
		Femmes enceintes	10

En exposant 5 à 10 minutes les bras et les jambes, entre 10h et 15h toutes saisons sauf en hiver, un apport correct en vitamine D est assuré.

A des doses supérieures à 10 000 UI/j, le sujet s'expose à des risques de calcifications tissulaires, de lithiases rénales et de déminéralisations osseuses (26).

**Sources alimentaires** (23): Elles ne représentent que 10% des apports. Seul un nombre restreint d'aliments contient de la vitamine D en quantité significative. L'huile de foie de morue est exceptionnellement riche (250µg aux 100g). Parmi les aliments les plus riches en vitamine D, ils apportent 10 à 20 µg par portion de 100g et sont tous des poissons de mer gras : saumon, hareng, sardine, truite arc-en-ciel, ou anchois.

D'autres poissons gras apportent des quantités notables de l'ordre de 3 à 7 µg par 100g, tels que le maquereau, le flétan, l'anguille et le thon.

Enfin, la vitamine D est présente en faibles quantités 0,2 à 2 µg par 100g dans certaines viandes, abats, pâtés, œufs et champignons

#### ✓ Vitamine E ou α-tocophérol

**Chimie** : La vitamine E recouvre une famille de huit molécules apparentées liposolubles. Elles sont formées d'une chaîne latérale saturée (tocophérols) ou insaturés (tocotriénols) et d'un cycle chromanol tri-, di-, ou monométhylé (α-, β-, γ-, δ-tocophérols et α-, β-, γ-, δ-tocotriénols)(24).

L'alpha-tocophérol, la forme naturelle est également la forme active. Elle est directement assimilable par l'organisme. C'est la plus abondante dans le corps humain où elle est stockée dans le tissu adipeux et musculaire.

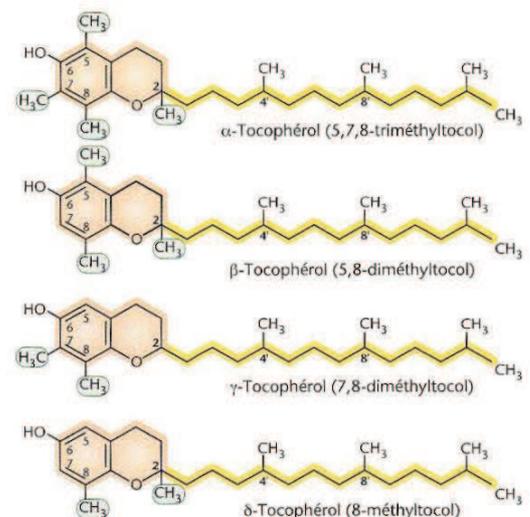


Figure 15 - Chimie de la Vitamine E (24)

**Rôles** : Son rôle est principalement antioxydant.

Composant de toutes membranes biologiques, sa fonction principale est sa capacité à piéger et empêcher la propagation des radicaux libres peroxydes, formés à partir des acides gras polyinsaturés par l'action de l'oxygène.

Le caractère antioxydant de la vitamine E permet *in vitro* la protection des acides gras polyinsaturés du rancissement qui se produit en présence d'oxygène dans les aliments et *in vivo* celle des structures lipidiques telles que les membranes biologiques ou les lipoprotéines. Le rancissement

comporte la formation de radicaux qui, en présence d'oxygène, donnent des peroxydes ( $ROO\cdot$ ) selon une réaction en chaîne :



La vitamine E s'oppose à la peroxydation des acides gras en peroxydes par réactions radicalaires.



Figure 16 -Action antiradicalaire de la vitamine E (36)

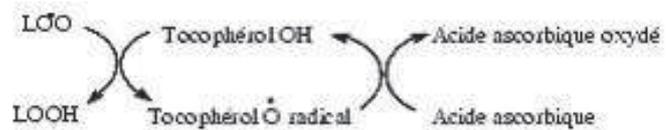


Figure 17 - Régénération de la vitamine E (36)

Le noyau chromane, oxydé sur le groupe OH lors des réactions radicalaires, est transformé en  $\alpha$ -tocophérol radical, relativement stable, donc peu réactif. Il est régénéré en tocophérol par l'acide ascorbique ou le glutathion (36).

La vitamine E agit en synergie avec les autres systèmes de défense antioxydants (piégeurs de radicaux libres, systèmes enzymatiques, systèmes de régénération) présents dans la cellule. Le phénomène d'oxydation est extrêmement complexe puisqu'il fait partie intégrante de la physiologie humaine normale mais qu'il est aussi à l'origine d'actions délétères.

Les propriétés de la vitamine E interviennent sur les processus inflammatoires et d'agrégation plaquettaire. Elle a un rôle important dans la « cascade de l'acide arachidonique » et inhibe la formation de prostaglandines et de thromboxanes. Elle possède alors des propriétés antithrombotiques par diminution de l'agrégabilité plaquettaire. De plus, la vitamine E possède une action antiathérogène en inhibant l'oxydation des LDL grâce à son action antioxydante mais aussi en augmentant la production de substances endogènes vasodilatatrices et en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires grâce à son effet cellulaire non directement lié à une activité antioxydante.

Au vue de l'importance accordée aux réactions radicalaires, que l'on appelle également stress oxydatif, dans le développement de diverses maladies cardiovasculaires, neurologiques et

cancéreuses ainsi que dans le vieillissement, et au vue d'autre part, de l'effet antioxydant indiscutable de la vitamine E, on la trouve prescrite dans de très larges indications, en prévention de l'athérosclérose et en prévention d'autres manifestations dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la baisse des défenses immunitaires, la cataracte ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge. De plus, en protégeant la vitamine A de l'oxydation et en favorisant son stockage dans le foie, on voit toujours associé de la vitamine E au traitement prophylactique d'une carence en vitamine A (26).

Un apport suffisant en vitamine E (alpha-tocophérol) est nécessaire à l'organisme puisqu'elle :

- fonctionne comme un antioxydant, protégeant les cellules, les tissus et les organes des dégâts causés par les radicaux libres ;
- prévient une coagulation excessive ;
- régule la dilatation des vaisseaux sanguins ;
- est nécessaire au développement des cellules sexuelles, stimule la fertilité et fécondité.

**Carence** : La carence vraie en vitamine E est rare chez l'Homme adulte dans les pays industrialisés. Elle peut exister en cas de malabsorption digestive et dans des maladies génétiques. Il en résulte un syndrome neurodégénératif qui rassemble des signes neuromusculaires, hématologiques et ophtalmologiques. Un déficit en vitamine E peut s'accompagner de déficience immunitaire et de risque accru de cardiopathies ischémiques (26).

D'après l'étude du Val-de-Marne, près de la totalité des sujets se situent à un niveau inférieur aux recommandations.

**Apports conseillés** : Les apports quotidiens pour un adulte sont de 12mg.

Il existe un risque hémorragique à partir de 40 mg/j ou lorsque de fortes doses sont associées à des médicaments fluidifiants du sang ou des compléments contenant du ginkgo ou de l'ail. Une supplémentation à long terme pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque de survenu d'accident vasculaire (26).

**Sources alimentaires** (23) : Les huiles végétales et leurs dérivés sont les aliments les plus riches en vitamine E. Il s'agit notamment des huiles de tournesol, d'olive, de colza ou de germe de blé. Les oléagineux tels que les noix et les amandes sont également une bonne source de vitamine E.

Les fruits et les légumes malgré leur teneur relativement faible représentent tout de même une source d'apport (les épinards, brocoli, poivron, tomates...).

✓ **Vitamine K ou phytoménadione**

**Chimie** : Deux formes représentent la vitamine K : la vitamine K<sub>1</sub> (phylloquinone) dont l'origine est végétale et la vitamine K<sub>2</sub> (ménaquinone) issue de la flore intestinale. L'hydroquinone est la forme active de la vitamine K sous forme réduite.

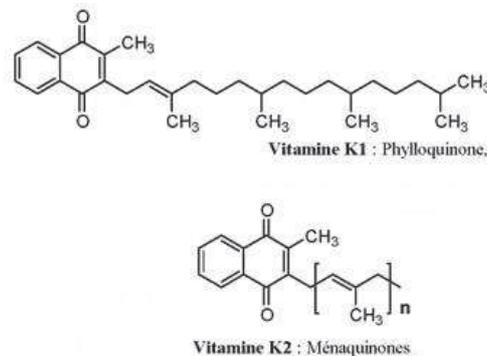


Figure 18 - Chimie de la vitamine K

**Rôles** : Son action antihémorragique fut décrite dans les années 1930.

Elle intervient dans le système de coagulation en tant que cofacteur essentiel. Elle intervient dans la transformation des précurseurs inactifs des facteurs de coagulation (les facteurs II, VII, IX, et X) et dans l'activation des protéines S et C.

De plus, elle participe à la formation d'ostéocalcine, une protéine de l'os synthétisée par les ostéoblastes matures. Elle freine à la ménopause la mobilisation du Ca<sup>2+</sup> au niveau osseux retardant l'apparition de l'ostéoporose.

En bref, un apport suffisant en vitamine K est important à l'organisme pour son rôle dans :

- la coagulation sanguine ;
- le fonctionnement normal des os.

**Carences** : Le principal risque engendré par la carence en vitamine K est un saignement accru. Il apparaît quelques jours après la chute de 70% des facteurs de coagulation.

Les étiologies principales de carence sont : les pathologies de malabsorption des graisses (mucoviscidose, parasitoses intestinales, diarrhées chroniques...); les défauts de synthèse microbienne au niveau intestinal; certains traitements médicamenteux (céphalosporines, antiépileptiques, aspirine, fer...); l'hypothrombinémie du nouveau-né et la carence d'apport (nutrition parentérale non supplémentée).

**Apports recommandés** : Les recommandations d'apport de la vitamine K s'élèvent à 45 µg/j pour un homme adulte et à 35µg/j pour une femme. Ils sont similaires en cas de grossesse ou d'allaitement. Une alimentation équilibrée couvre les besoins. De plus la production majoritaire de vitamine K est endogène grâce aux bactéries du côlon.

**Sources alimentaires** : Parmi les aliments à teneur très élevée (100 à 1000µg/100g), on répertorie le brocoli, le chou vert, le chou de Bruxelles, la choucroute, la laitue, le cresson, le persil, l'épinard et le fenouil. Les aliments à teneur élevée (10 à 100µg/100g) sont la margarine, l'huile d'olive, le chou rouge, le chou-fleur, l'asperge, le poireau, les haricots verts, les pois, le poulet avec la peau, le foie et les abats.

### 1.3.2 Les minéraux

Une vingtaine de matières minérales apportées par l'alimentation présentent un caractère essentiel chez l'Homme.

Elles sont classées en catégories selon la quantité requise pour le bon fonctionnement de l'organisme : les macroéléments, les éléments traces essentiels et les éléments ultra traces essentiels.

Certains éléments minéraux exercent des rôles multiples, de nature structurale et fonctionnelle et d'autres ont un rôle plus limité (comme l'iode, le cobalt ou le fluor).

Ils présentent aussi de grandes similitudes car presque tous interviennent, à faible concentration, dans de nombreux processus vitaux, comme constituant ou activateur d'enzymes et par leur action catalytique de réactions biologiques spécifiques. Il n'est donc pas surprenant que les déficiences en un ou plusieurs éléments minéraux, même lorsqu'ils ne se manifestent pas par des signes cliniques particuliers puissent avoir des conséquences graves sur les performances et la santé (6)(22).

Bien que les risques de carences graves aient disparu avec l'élévation du niveau de vie et des apports alimentaires, il subsiste de nombreux déficits dans nos sociétés développées. Ces déficits sont expliqués par des régimes alimentaires ne privilégiant pas assez les légumes et les légumineuses, les modes de cultures et l'appauvrissement des sols en sels minéraux mais aussi aux modes de raffinage, de conservation et de cuisson des aliments.

De plus, l'organisme peut les surconsommer lors de certains états tels que le surmenage, les chocs traumatiques et le stress psychologique. Parmi les minéraux, le magnésium, le calcium, le zinc, le sélénium et le chrome présentent un risque de déficit plus important.

### 1.3.2.1 Les macroéléments

Les éléments minéraux indispensables en macroéléments sont bien connus et sont facilement analysables :

✓ **Sodium (Na) et chlore (Cl)**

**Rôles :** Ces deux éléments sont en général associés sous forme de chlorure de sodium. Il s'agit du sel (NaCl).

Sodium et chlore sont les ions quantitativement les plus importants de l'espace extracellulaire qui déterminent son volume total et sa pression osmotique.

Ils interviennent dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que le transport des autres ions à travers la membrane cellulaire. Le maintien du milieu extracellulaire est effectué par le système rénine-angiotensine-aldostérone. Une baisse de la tension pariétale, entraîne la formation d'angiotensine, provoquant la libération d'aldostérone dans les surrénales, ce qui favorise la réabsorption sodée.

Le sel est nécessaire au fonctionnement de l'organisme et participe à la transmission des signaux nerveux et à la contraction musculaire (37).

**Carences et excès :** Alors que les carences sont extrêmement rares, les excès en sel, eux, sont bien présents.

L'excès d'apport de Na a aujourd'hui une importance capitale dans la pathogénie et le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Il fait partie des facteurs de risque de cette pathologie ainsi que des maladies cardiovasculaires et du cancer de l'estomac.

**Apports recommandés :** Les apports en chlorure de sodium selon l'ANSES sont en moyenne de 8 g/ jr chez les hommes adultes et de 6,5g/jr chez les femmes. Ils concernent les sujets bien portant. Chez le sportif, les apports en sel doivent être augmentés par les boissons afin de compenser les pertes sudorales importantes.

**Sources alimentaires et biodisponibilités :** La biodisponibilité du sel ingéré est indépendante de la source initiale et elle est quasi-totale. Les aliments de bases ne contiennent que peu de Na et de Cl (viande et légumes environ 100mg/100g), céréales des traces seulement mais les apports sont très nettement augmentés par leur préparation(24). Ainsi les aliments les plus riches en sels sont la charcuterie, les bouillons (légumes ou viandes), les anchois et les morues (37).

## ✓ Potassium (K)

**Rôles** : Principal cation intracellulaire de l'organisme (98%) grâce à l'ATPase à Na / K dont l'efficacité est renforcée par la décharge postprandiale d'insuline, il est indispensable au fonctionnement cellulaire normal.

Il intervient notamment dans la régulation cardiaque, l'excitabilité neuro-musculaire et l'utilisation des protéines et des glucides.

Indispensable à la modulation de l'équilibre hydrique et acido-basique, il entre aussi dans la structure de tous les muscles.

Il joue également un rôle dans la perméabilité de la membrane cellulaire (90% du K<sup>+</sup> se trouve à l'intérieur des cellules) et participe à la sécrétion de l'aldostérone.

Chez l'adulte, on considère que 2g de K par jour sont suffisants, ce qui ne signifie pas qu'il s'agit des apports optimaux. L'apport réel est d'environ 2,5g de K par jour, ce qui est plus que le minimum et qui peut laisser présager l'absence de symptômes cliniques de carence dans tous les groupes d'âges (24).

L'apport journalier de potassium dans les pays industrialisés est actuellement 3 à 4 fois plus faible que l'apport auquel nos ancêtres se sont adaptés pendant des millions d'années. Un grand nombre d'études épidémiologiques a montré qu'une telle réduction chronique de l'apport en potassium avait un effet néfaste pour la santé. En effet, cet apport diminué constitue un facteur aggravant de l'hypertension, des accidents vasculaires cérébraux, l'ostéoporose, des lithiases rénales, des diabètes de type 2 et des morts soudaines d'origine cardiaque (38).

Une étude écossaise réunissant 12 000 personnes âgées de 40 à 59 ans pendant 8 ans a montré une mortalité toutes causes confondues, diminuée de plus de 50% lorsque la consommation journalière de potassium augmente de 20 à 100 mmoles (0,80g à 4 g) (39).

Plus spécifiquement, de nombreuses études mettant en relation une diminution de la pression artérielle et la consommation en potassium ont été effectuées.

Sur 2600 participants, les études d'intervention indiquent que supplémenter l'alimentation en potassium (53mmoles ou 2,10g par jour) diminue la pression systolique dans la population générale. L'effet est plus marqué chez les hypertendus et chez les personnes ayant un apport alimentaire en sodium supérieur à 165 mmoles/j que chez les normotendus et chez les personnes ayant un apport alimentaire en sodium inférieur à 140 mmoles/jour (40).

Augmenter l'apport journalier alimentaire en potassium semble réduire non seulement la pression artérielle mais également le besoin de prescription de médicaments antihypertenseurs.

De plus, il est probable que l'effet hypotenseur des régimes riches en fruits et légumes résulte de leur richesse en potassium. Cela a pu être constaté dans une étude rassemblant 450 personnes qui ont suivi le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Celui-ci se caractérise par une consommation accrue de fruits et de légumes élevant l'apport journalier en potassium de 37 à 71mmoles, en plus d'une consommation faible en matière grasse. Au bout de 8 semaines, les pressions systoliques et diastoliques ont diminué de 5,5 et 3 mm de mercure chez les sujets. Une réduction de 2,8 mm et 1,1 mm de mercure pour les pressions systoliques et diastoliques respectives a été constatée chez les sujets suivant seulement un régime fruits et légumes (41).

D'autres études prospectives réalisées aux Etats-Unis ont montré une association entre un risque réduit d'accident vasculaire cérébral et un apport élevé en potassium. Comme pour l'hypertension, les régimes riches en fruits et légumes (fournissant d'importantes quantités de sels organiques de potassium) ont été associés à une diminution du risque d'accident cardiovasculaire (38). Une étude américaine réalisée chez 45 000 professionnels de la santé suivis pendant 8 ans démontre que le risque d'accident vasculaire cérébral est corrélé à l'apport journalier en potassium puisqu'il diminue de 38 % lorsque l'apport en potassium augmente de 60 à 110 mmoles (soit 2,39 à 4,49 g de potassium)(42).

Le potassium aurait également toute son importance dans l'ostéoporose. Cette dernière est définie par une masse osseuse faible et une détérioration de la micro-architecture osseuse conduisant à une fragilité osseuse et une augmentation du risque de fractures. Le diagnostic est établi par les mesures de densité osseuse (DMO) par absorptiométrie. Cela définit également les groupes à risque.

En France, annuellement, on dénombre 50 000 à 150 000 nouveaux cas de fractures vertébrales et 50 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Ces fractures et l'ostéoporose apparaissent lorsque la masse osseuse et l'architecture sont trop amoindries par des pertes minérales et organiques. En effet, le développement de l'ostéoporose semble être lié en partie à la perte urinaire chronique du calcium, que l'on observe fréquemment dans les pays industrialisés et qui est accélérée lors de la ménopause (43). En parallèle, l'excès de calcium dans les urines est un facteur de risque important des lithiases rénales. Le potassium a un rôle important par la diminution de l'excrétion urinaire de calcium qu'il provoque.

L'effet bénéfique de l'ion potassium sur le métabolisme osseux a été démontré chez 18 femmes ménopausées ayant absorbé du bicarbonate de potassium pendant trois semaines. On observe alors une diminution de la résorption et une augmentation de la formation osseuse, tout en diminuant l'excrétion urinaire de calcium (44). Les sels organiques de potassium présentent l'avantage d'apporter des anions alcalins, en particulier du bicarbonate, dont les effets bénéfiques sur

l'excrétion urinaire de calcium, les calculs rénaux et l'ostéoporose s'additionnent à ceux du potassium (45).

Une autre étude transversale effectuée sur 1000 femmes non ménopausées a montré que la densité osseuse des épines dorsales et du col du fémur augmente progressivement avec l'apport en potassium (46).

De plus, il est fortement plausible que le potassium joue un rôle important dans le diabète de type 2. Les études d'observation ont montré qu'un taux sérique plus faible en potassium était associé à un risque accru. Ces effets bénéfiques reposeraient notamment sur la capacité des ions potassium à moduler directement le transport de glucose dans les cellules et la synthèse et la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas. Des études expérimentales sont alors nécessaires pour clarifier les observations et évaluer si une supplémentation en potassium pourrait être envisagée pour prévenir ou traiter un diabète de type 2 (47) .

Au niveau cardiaque, les hypokaliémies augmentent le risque d'arythmie ventriculaire et de mort soudaine en prolongeant la période de repolarisation des cellules musculaires cardiaques (notamment chez les personnes souffrant d'un syndrome du QT long (intervalle entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T à l'électrocardiogramme) inné ou acquis ou bien atteintes d'un infarctus du myocarde, d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche). La correction de l'hypokaliémie permet de raccourcir la période de repolarisation et de diminuer le risque d'arythmie comme cela a été démontré dans le syndrome du QT long (38).

Enfin, il est important de noter que le sodium et le potassium ne sont pas des éléments nutritifs indépendants et que le rapport Na/K de l'alimentation dans les pays industrialisés se situe actuellement entre 1,8 et 4,3. Ce rapport a, selon les populations et les individus, augmenté de 20 à 1000 fois. Cela a plusieurs conséquences néfastes sur la santé d'après des études épidémiologiques et cliniques. Ainsi, en terme de santé publique, le bénéfice global d'une augmentation en potassium alimentaire pourrait être considérable. Celle-ci pourrait être envisagée dans la population générale sachant que seule l'insuffisance rénale en phase terminale constitue une contre-indication aux apports en potassium et qu'il faut perdre plus de 90% de la fonction rénale pour élever la kaliémie au-dessus de 5,5 mmoles par litre, valeur à partir de laquelle des risques pour la santé peuvent se manifester (38)(48).

**Carences :** Elles ne sont pas rares et peuvent être très graves. Elles peuvent être retrouvées chez des personnes hypertendues, en cas de maladies inflammatoires ou de maladie digestives et chez les

consommateurs de laxatifs. Elles se caractérisent par des atteintes digestives (vomissements, nausées), des atteintes de la motricité (douleurs musculaires, crampes, courbatures ou rhumatismes) et/ou des troubles du rythme cardiaque.

**Apports conseillés** : Ils sont de 4,7g/j chez les adultes.

Ils sont couverts par la consommation habituelle de potassium dans nos sociétés occidentales qui se situe entre 2,3g à 5,8 g/jour. L'alimentation des populations primitives était beaucoup plus riche en potassium. Le sujet en bonne santé peut faire face à de grandes variations des apports sans conséquence clinique alors que le sujet âgé a besoin d'apports réguliers et suffisants pour éviter tout déséquilibre (22).

**Sources alimentaires** : Le potassium est présent dans tous les aliments et particulièrement dans certains légumes, tels que les épinards, la blette ou la mâche et quelques fruits tels que la banane, les fraises, les abricots ou les dattes. Le café en poudre soluble a la teneur la plus élevée en potassium (3,6g aux 100g). Les épices (cumin, curry, gingembre ou coriandre) et le poivre en contiennent beaucoup.

On le trouve de plus, dans les amandes (728 mg par 100g), les noisettes (680mg par 100g) et les noix (441mg par 100g) (23).

La préparation des aliments peut faire perdre beaucoup de K par l'eau de lavage ou de cuisson (24).

### ✓ Calcium (Ca)

**Rôles** : Cinquième élément le plus abondant dans l'écorce terrestre, son premier rôle est l'édification et le renouvellement du squelette, en agissant sur la minéralisation de l'os.

Sous forme d'hydroxyapatite associé au phosphate, le calcium confère au squelette ses propriétés mécaniques. 99% du calcium contenu dans l'organisme est localisé dans le squelette et les dents. L'homme adulte en renferme 1200g.

D'autre part, il possède de multiples effets grâce à sa fonction de second messager et à son rôle dans le couplage électromécanique sous forme ionisée ( $\text{Ca}^{++}$ ). Le calcium se lie facilement à un grand nombre de protéines de liaisons et intervient dans l'activation de plusieurs systèmes enzymatiques.

Il participe de ce fait à (49) :

- la contraction musculaire et cardiaque ;
- la coagulation sanguine ;
- la mobilité, aux échanges et à la division cellulaires ;
- la perméabilité membranaire ;
- la sécrétion d'hormones (comme l'insuline) ;
- la libération de neurotransmetteurs ;
- la transmission de l'influx nerveux ;
- au maintien de l'intégrité des membranes.

Un certain nombre d'études traitant de l'importance du minéral dans la phase d'acquisition du capital osseux ont été publiées (11).

Le calcium, en combinaison avec la vitamine D, a été largement étudié dans la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose et au cours du vieillissement. Cette association semble donner de meilleurs résultats qu'une supplémentation unique en calcium (50). La vitamine D (calcitriol) intervient dans le mécanisme de transport actif du minéral à travers la paroi des entérocytes. En effet, elle contrôle l'expression du gène codant une protéine (CaBP : calcium binding protein) qui régule la migration du calcium à travers la barrière entérocytaire et active la Ca-ATPase, ce qui accroît la perméabilité membranaire aux ions  $Ca^{++}$ .

Chez la femme en début de ménopause, une supplémentation en calcium et vitamine D se traduit par une légère augmentation de la densité minérale fémorale, sans réduire le risque de fracture (51) alors que chez le sujet âgé, le bénéfice d'une calcithérapie, associée à une supplémentation en vitamine D est réel (50).

De nombreuses recherches sont effectuées pour tenter d'améliorer l'absorption intestinale du calcium. Les prébiotiques tels que l'inuline et les oligofructoses, qui sont des oligosaccharides, semblent améliorer l'efficacité d'absorption intestinale du calcium chez l'adolescent et chez la personne âgée. Les mécanismes mis en jeu sont une diminution du pH intestinal améliorant la solubilité du calcium, des effets trophiques sur la muqueuse intestinale augmentant ainsi la surface d'échange, une augmentation du flux d'eau avec drainage des solutés ainsi que des échanges ioniques (11).

**Carences :** On sait que la malnutrition perturbe la croissance du squelette. En effet, si la biodisponibilité du minéral ingéré ne permet pas de compenser les pertes obligatoires, la calcémie s'abaisse, stimulant alors la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui provoque alors une résorption osseuse. Chez l'homme et chez la femme, ce risque croît naturellement lorsque la densité

minérale diminue spontanément au cours du vieillissement, on parle d'ostéopénie physiologique. Elle apparaît dès 30 ans et s'amplifie à partir de 50 ans chez la femme et 60 ans chez l'homme conférant un terrain favorable à l'ostéoporose (49).

Les signes cliniques d'un déficit en calcium ne surviennent que tardivement lorsqu'ont eu lieu des modifications au niveau osseux à moyen ou à long terme. On parle de troubles liés à des défauts de minéralisation du tissu osseux, il s'agit de l'ostéomalacie chez l'adulte et de rachitisme chez l'enfant.

**Apports conseillés (49):** Chez l'adulte, les ANC sont de 900 mg journaliers. Chez la femme de plus de 55 ans (soit après la ménopause) et chez les personnes âgées les besoins sont de 1200 mg par jour.

Les apports en calcium sont insuffisants, 45% des hommes et 62% des femmes ont des apports inférieurs à 1200 mg/j. Selon l'étude du Val-de-Marne, 8 % des adultes des deux sexes se situent en dessous des 2/3 des apports recommandés (20).

De ce fait, le PNNS 2011-2015 prévoit d'augmenter les apports en calcium dans les groupes à risque et de diminuer de 10% au moins la proportion de femmes jeunes, d'adolescents et de personnes âgées ayant des apports en calcium alimentaire inférieurs aux besoins nutritionnels moyens.

La limite de sécurité fixée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) est de 2500mg/jour (cette dose ingérée quotidiennement durant toute la vie n'entraîne pas d'effet néfaste sur la santé). Chez des sujets sensibles, des apports excessifs en calcium au long terme peuvent engendrer une hypercalciurie avec lithiase urinaire et nephrocalcinose (49).

**Sources alimentaires :** Le calcium est bien sûr présent dans le lait (teneur en calcium dans le lait de vache : 1200 mg/L et dans le lait de brebis : 1500 mg/L) et les produits laitiers (plus ils sont gras, moins il y a de Ca). Les fromages à pâte dure et le vieux parmesan déshydraté (306mg/30g) en sont riches.

La sardine est particulièrement riche en calcium (798 mg/100g)

Certains légumes (brocoli, blette, fenouil, épinards, poireau), plantes aromatiques (le basilic, le persil, la ciboulette et le cerfeuil), et les fruits secs : noisettes, amandes (248mg/100g) ou graine de sésame (962mg/100g) en contiennent.

Le calcium apporté par les fruits, légumes et céréales possède une disponibilité moindre.

## ✓ Phosphore (P)

**Rôles :** Minéral essentiel pour le fonctionnement normal de tous types cellulaires, il est très abondant dans le corps humain. Il constitue avec le calcium et le magnésium, la masse minérale du squelette osseux. La majorité du phosphore se trouve au niveau des cristaux d'hydroxyapatite osseux (sous forme Ca-phosphate) alors que seulement 1% est retrouvé dans le sang et les fluides biologiques.

A pH physiologique, le phosphore inorganique (Pi) est trouvé sous deux formes ioniques principales monovalent ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) et divalent ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) dont le ratio entre les deux dépend du pH.

Le Pi, principal système tampon intracellulaire, joue un rôle fondamental dans le fonctionnement et le renouvellement cellulaire en tant que composant des acides nucléiques. Il est aussi le composant essentiel d'autres composés biologiques tels que les phospholipides des membranes. Il participe à la plupart des réactions biochimiques de l'organisme, notamment sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), la principale forme de stockage et de transport d'énergie dans la cellule.

De plus, il est omniprésent en tant que régulateur des processus métaboliques, de nombreuses enzymes, hormones et seconds messagers subissant des réactions de phosphorylation pour être activés. Le phosphore intervient également de façon très importante dans le maintien de l'équilibre acido-basique comme système tampon (11).

**Apports conseillés :** Les ANC sont de 750 mg/jour pour les adultes. Ils sont calculés sur la base du maintien de concentrations plasmatiques normales (environ 30 mg/L) chez l'adulte, considérées comme représentant un apport adéquat pour satisfaire les besoins cellulaires et pour la croissance osseuse.

Parce que le phosphore est ubiquitaire, il n'existe quasiment pas de carence d'apport et sa consommation moyenne quotidienne est d'environ 1500 mg.

Les besoins sont principalement accrus lors des périodes de forte croissance, en cas d'alcoolisme et pendant le dernier trimestre de grossesse et au cours de l'allaitement.

La dose limite de sécurité fixée par la CSHPF est de 2500 mg/jour.

Chez les sujets âgés, on note un apport légèrement inférieur aux apports recommandés lié à une certaine anorexie et aux prises de suppléments de calcium (carbonate ou citrate) qui complexeraient le phosphate, réduisant ainsi sa biodisponibilité (52)(53).

**Sources alimentaires:** On le trouve dans la plupart des aliments mais plus particulièrement dans les produits laitiers, les viandes et les poissons.

Il faut noter que cet élément est utilisé comme additif alimentaire sous forme de polyphosphates ou comme acidifiant dans les boissons type « sodas » sous forme d'acide phosphorique. L'apport sous cette forme n'est pas négligeable dans les pays industrialisés qui utilisent de plus en plus de produits transformés.

Le phosphore issu des graines tels que les haricots, pois, céréales et noix est stocké sous forme de phytate. Sous cette forme, le phosphore possède une biodisponibilité de 50% chez l'Homme qui ne dispose pas de l'enzyme les hydrolysant : la phytase. On trouve cette enzyme notamment dans le levain. Le phosphore alors présent dans les graines de céréales entières incorporées dans les pains au levain a une biodisponibilité augmentée par rapport aux pains non levés ou aux céréales du petit déjeuner.

Parmi les interactions nutritionnelles, on note celle avec le fructose (à l'état naturel présent uniquement dans les fruits et le miel mais peut aussi être présent dans les aliments industrialisés : biscuits, gâteaux ou crèmes desserts, appelé « sirop de glucose-fructose »). Il a été montré que les sujets qui possédaient un régime riche en fructose (20% des calories) induisaient une perte urinaire de phosphore par dérégulation de la captation hépatique du fructose et sa transformation en fructose-1-P, augmentant par conséquent le turnover du phosphore. Ce phénomène serait majoré par un apport faible en magnésium (11).

Pour conclure, les apports en phosphore dans l'alimentation actuelle sont généralement largement suffisants pour subvenir aux besoins de l'organisme. D'un point de vue « effet santé », il n'est alors pas nécessaire de revendiquer un apport élevé en phosphore pour un aliment donné.

Il faut en tout cas, distinguer les apports en acide phosphorique, très acidifiant des apports en phosphate trouvés d'avantage dans les aliments peu ou pas transformés sous forme de sels de potassium, de magnésium et de calcium.

### ✓ **Magnésium**

**Rôles :** Second cation divalent intracellulaire et alcalin, le magnésium (Mg) est surtout concentré dans les noyaux des cellules où il contribue à la stabilité hélicoïdale de l'ADN et l'ARN.

Notre organisme en contient environ 25g et près de 60% se situe dans l'os, le Mg extra osseux est intracellulaire, dont 25% se trouvent au niveau du tissu musculaire et 1% du Mg contenu dans l'organisme est extracellulaire. Ainsi, les taux sériques en magnésium ne sont pas représentatifs du stock de l'organisme.

Il est le cofacteur de plus de 300 systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des nutriments (la glycolyse, le métabolisme des lipides et des protéines, le métabolisme de l'ATP et des

seconds messagers intracellulaires). Il est nécessaire à la formation de substrats et à l'activation d'enzymes.

Le glutathion, un antioxydant important, se synthétise grâce au magnésium.

De plus, il a un rôle structurel dans les os, les membranes cellulaires (liaison aux phospholipides membranaires) et les chromosomes.

Il participe au transport actif d'ions tels que le potassium et le calcium à travers les membranes cellulaires. Son rôle régulateur sur les systèmes de transport ioniques influe sur la conduction des impulsions nerveuses, la contraction musculaire et la régulation du rythme cardiaque (11).

De plus, les systèmes de signalisation cellulaire utilisent le Mg pour la phosphorylation des protéines et la formation de l'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc) intervenant dans de nombreux processus.

Les processus de cicatrisation et les mécanismes de défense immunitaire sont influencés par la migration de cellules générées par les taux extracellulaires de Ca et Mg.

Il favorise l'entrée du potassium dans les cellules et freine celle du sodium. Le Mg lutte ainsi contre la rétention hydro-sodée intra-cellulaire et ainsi contre l'hypertension (54). Il freine également la pénétration intracellulaire du calcium et du fer et possède une activité vasodilatatrice et hypotensive par inhibition des canaux calciques. En effet, par sa ressemblance au calcium, le magnésium est considéré comme son antagoniste (24).

Il a été attribué au Mg une activité « cardioprotectrice » s'avérant utile en cas d'angine de poitrine. En effet, le Mg participe à l'activité de la  $\Delta$ -6 désaturase dans la chaîne respiratoire microsomiale convertissant l'acide linoléique en acide  $\gamma$ -linoléique (GLA ; 18:3 n-6), précurseur des autres acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-6. Il favorise ainsi la production de prostaglandines vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires (55)(56). Il pourrait alors jouer un rôle dans la pathogenèse des maladies cardio-vasculaires.

Des études ont été réalisées pour mettre en évidence le rôle du magnésium au niveau des récepteurs à l'insuline. Ce minéral facilite l'activité de ce récepteur, donc la pénétration du glucose dans la cellule. La carence en Mg augmente l'insulinorésistance et favorise de ce fait le diabète de type 2 (57). Ainsi, bien qu'il ne soit pas possible d'affirmer actuellement qu'une supplémentation en magnésium présente un effet thérapeutique bénéfique sur les patients atteints de diabète de type 2, le fait de corriger des déficits existants en magnésium peut améliorer le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques. Une diminution du risque de diabète de type 2 pourrait être associée à une alimentation riche en magnésium.

Le magnésium diminue l'hyperexcitabilité et toute carence se caractérise alors cliniquement par de la fatigue accompagnée d'hyperexcitabilité (agitation, contractures, crampes musculaires, spasmes, tremblements, crispation et anxiété) et de paresthésies. Il possède également une activité relaxante des muscles en inhibant la libération d'acétylcholine à la jonction neuro-musculaire.

Le Mg équilibre l'activité des neurotransmetteurs et possède une activité antidépressive légère chez la souris par stimulation des récepteurs sérotoninergique 5-HT1A et 5-HT2A/2C, noradrénergique  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2 et dopaminergique D1 et D2 (58). Quant à son activité calmante, elle est notamment due à la stimulation des récepteurs GABA-A à benzodiazépine (59).

En bref, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) qui fournit des avis scientifiques, a confirmé que l'apport nutritionnel en magnésium contribue (60) :

- à l'équilibre des électrolytes ;
- au métabolisme normal de production d'énergie ;
- au fonctionnement normal des muscles y compris du cœur ;
- à une fonction nerveuse normale ;
- à la division normale des cellules ;
- au développement normal des os et au maintien des os en bon état ;
- à maintenir les dents en bon état ;
- à la synthèse normale des protéines ;
- à des fonctions psychologiques normales ;
- à la réduction de la fatigue et de l'asthénie.

L'étude française « SU.VI.MAX » (1997) montre que 18% des femmes et 23% des hommes ont des apports en magnésium inférieurs aux ANC. Ils constituent alors des groupes à risque important de déficit. Dans l'étude du Val-de-Marne, on note que chez les adultes, 12 % des hommes et 40 % des femmes se situent à des niveaux inférieurs à 2/3 des apports conseillés.

D'après les conclusions de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) publiées en 2005, 84 % des hommes et 91 % des femmes en France, ont des rations qui n'atteignent pas les ANC. Ceci s'explique par une diminution de l'apport énergétique et au mode de vie ainsi que par les habitudes alimentaires et l'utilisation de produits plus raffinés (22).

**Déficits :** Les déficits en Mg peuvent être liés à un surmenage, une gestation, la pratique intensive d'un sport, la prise de contraceptifs oraux, un alcoolisme chronique ou des désordres intestinaux et ou rénaux. Ces situations engendrent alors une hyperexcitabilité neuromusculaire qui peut se

caractériser au niveau clinique par une tétanie, une spasmophilie, une fibrillation musculaire (mouvement incontrôlé de la paupière) et des crampes. Des signes neuro-psychiatriques peuvent également être présents avec une tendance à la dépression, une fatigue généralisée et une apathie(61).

Le stress est un véritable cercle vicieux puisqu'il tend à accroître la fuite rénale du magnésium et un faible taux sanguin en magnésium favorise le stress (62).

D'autres part, certains médicaments sont à l'origine d'hypomagnésémie par perte rénale (aminosides, thiazidiques, cisplatine, furosémide, calcium hydrochlorothiazide et ciclosporine A) (61).

Son rôle ubiquitaire dans le métabolisme explique la difficulté à trouver des marqueurs spécifiques de sa déficience et il n'existe pas de consensus sur les moyens d'évaluation du statut en Mg. La détermination des taux plasmatiques et érythrocytaires de Mg ne montre des anomalies que lors de carence relativement importante(22).

**Apports conseillés** : 6mg/kg/jour qui doivent être majorés de 40mg/jour au cours de la grossesse, et de 30mg/jour au cours de la lactation (22).

**Sources alimentaires** (teneur pour 100g) : On trouve du magnésium dans le son de blé (600mg) et le cacao (410mg). Les graines oléagineuses et fruits secs en sont riches également : les graines de tournesol (354mg), les graines de soja (280mg), les amandes (255 mg) et les noix de cajou (267 mg). Sarrasin et farine complète (251mg), quinoa (210mg), haricots secs (160mg), céréales complètes, pain complet (90mg) et certains fruits de mer en contiennent également (bigorneaux).

Certaines eaux minérales constituent aussi une source intéressante d'apport magnésique : Hydroxydase® (243mg/L), Hépar® (119mg/L), Contrex®(110mg/L) (18).

30 à 50 % du Mg alimentaire est absorbé et il l'est principalement au niveau de l'intestin grêle. Cette absorption est freinée par les phosphates présent dans la ration alimentaire, les phytates, les graisses saturées, les phtalates présents dans les emballages plastiques, les pyrophosphates, les sorbates et l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) utilisés comme chélateurs pour la conservation des plats cuisinés.

Parmi les interactions avec d'autres nutriments, il semblerait que des doses élevées en zinc (140mg/jr) diminueraient la capacité d'absorption du magnésium par l'organisme(63). La prise simultanée de fluor et de sel de magnésium pourrait entraîner une chélation.

A l'officine, le recours à un complément en Mg (de 300 à 400mg/jr) peut être intéressant dans les cas de (61):

- troubles de l'attention et de la concentration ;
- troubles liés au stress ;
- troubles anxieux (anxiété passagère, trac...) ;
- troubles de l'humeur (dépression saisonnière, troubles dépressif avec anxiété) ;
- troubles du sommeil (insomnie de réveil précoce lié au stress, ou d'endormissement) ;
- prévention de certains troubles cardiovasculaires ;
- prévention du diabète de type 2 ;
- symptômes du syndrome prémenstruel.

Les associations à conseiller au magnésium sont la vitamine B<sub>6</sub> (1 à 2mg/jr) et la taurine (100 à 400mg/jr) pour une action synergique. La vitamine B<sub>6</sub> permet une meilleure captation du magnésium par les tissus et réduit la magnésurie.

Sous forme de supplément, le magnésium pourrait réduire l'absorption de certains antibiotiques (nitrofurantoïne, famille des tétracyclines) et bisphosphonates.

L'accélération du transit ne s'observant que pour des terrains prédisposés, une insuffisance rénale avérée est la seule contre-indication à la supplémentation. Compte tenu de l'homéostasie rénale, des apports pharmacologiques plus importants qu'une supplémentation de 350mg/jour en plus des ANC peuvent être sans conséquence nocive (22).

### **1.3.2.2 Les oligo-éléments ou éléments traces**

Ce sont des éléments minéraux qui n'interviennent dans le métabolisme des êtres vivants qu'à dose infinitésimale et ne sont présents dans l'organisme qu'en très petite quantité (moins de 7grammes chez l'homme ou 100mg/kg de poids corporel). Ils sont néanmoins nécessaire à la croissance ou au maintien de l'intégrité de l'organisme et à son fonctionnement normal (20). Les oligo-éléments sont interdépendants.

## ✓ Fer

**Rôles** : L'organisme d'un homme adulte renferme entre 4 et 6 g de fer.

Il existe sous deux formes : le fer héminique (70%) et le fer non héminique (30 %).

Le fer héminique (incorporé dans la structure de l'hème) entre dans la constitution de l'hémoglobine des hématies (60 % du fer total), de la myoglobine des muscles et des enzymes hémoprotéiques. Le fer non héminique est présent dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport (via la transferrine) et de réserve du fer (ferritine).

Le fer joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Indispensable à la synthèse d'hémoglobine (nécessaire à l'oxygénation des tissus) et à la myoglobine (protéine du muscle permettant de stocker l'oxygène), il est aussi nécessaire à la fabrication d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. Il participe également au transport des électrons par les cytochromes pour synthétiser l'ATP mitochondrial. Il intervient également dans le transport des électrons en tant que cofacteur des oxydo-réductases, des mono-oxygénases (enzyme de synthèse de L-dopa, de sérotonine) et de dioxygénases (nécessaires à la synthèse de L-carnitine) ainsi que de plusieurs peroxydases.

L'EFSA a confirmé que l'apport nutritionnel en fer a des bienfaits démontrés sur la santé et contribue à :

- la formation normale des globules rouges et de l'hémoglobine ;
- au transport de l'oxygène dans l'organisme ;
- un métabolisme normal de production d'énergie ;
- un bon fonctionnement du système immunitaire ;
- un développement cognitif normal et à une bonne fonction cognitive ;
- la division normale des cellules ;
- la réduction de la fatigue et de l'asthénie.

Le fer est important pour le bon développement cérébral, en effet, l'anémie ferriprive de l'enfant est associée à des perturbations du développement des fonctions cognitives.

**Carences** : L'OMS considère que la carence en fer constitue le trouble nutritionnel numéro 1 dans le monde.

A un stade avancé, la carence en fer peut entraîner une anémie diagnostiquée par une réduction du taux d'hémoglobine.

La carence modérée en fer, répandue dans les populations des pays industrialisés, qui retentit sur l'hématopoïèse sans perturbation marquée de l'hémoglobine manque d'informations claires. Parmi les symptômes on évoque : une réduction de la capacité physique à l'effort, des crampes

musculaires, une diminution des performances intellectuelles, une difficulté à la concentration une moindre résistance aux infections, des perturbations au cours de la gestation, des anomalies de la thermogénèse avec de la frilosité, une peau sèche, des cheveux cassants...(22)

**Apports conseillés** : Les ANC chez l'homme représentent 9mg/jour et 16mg/jour chez la femme non ménopausée.

Chez la femme enceinte, les besoins sont tellement élevés que l'alimentation seule ne pourrait les couvrir et que la complémentation médicamenteuse précoce semble souhaitable.

La dose limite de sécurité fixée par la CSHPF est de 28 mg/jour.

Reconnue par des critères biologiques fiables, la déficience en fer est présente chez 30% des jeunes enfants, 15% des adolescents et 10% des femmes en âge de procréer selon l'étude Val-de-Marne.

Selon l'étude INCA 2, les consommations en fer sont en moyenne de 14,7mg/j pour l'homme adulte et de 11,6mg/jr chez la femme.

**Sources alimentaires** : Le fer héminique est retrouvé dans le boudin noir (15mg/100g), le foie de porc, le pigeon, les viandes blanches et rouges. L'alimentation carnée représente 20% du fer ingéré. Il est beaucoup mieux résorbé par l'organisme sous cette forme car le noyau héminique est absorbé tel quel par la muqueuse intestinale.

Le fer non héminique, quant à lui, est présent dans le jaune d'œuf (7mg/100g), les légumes, le pain, les haricots blancs (7,7mg/100g), les lentilles, les huîtres, les amandes, les abricots secs ou le chocolat. Sous cette forme, le fer doit être accompagné de certains nutriments pour être bien absorbé tels que la vitamine C. Cette dernière convertit et maintient le fer ferrique en fer ferreux.

Le calcium, le thé, le son et les céréales complètes non raffinées bloquent son absorption.

Il est à noter que le fer non organique, minéral, médicamenteux, est non seulement mal absorbé mais peut aussi être dangereux en générant des radicaux hydroxyyles s'il est pris alors que la ferritine n'est pas trop basse.

Hors prise de compléments alimentaires riches en fer, le risque d'effet délétère d'un apport trop élevé en fer est faible sauf dans le cas d'une pathologie particulière, l'hémochromatose (homozygote). Des études épidémiologiques rapporteraient néanmoins une incidence plus élevée de maladies cardiovasculaire, du diabète de type 2 et de cancers digestifs en parallèle avec des apports élevés en fer.

## ✓ Zinc

**Rôles :** Le zinc (Zn) ne possède qu'un seul degré d'oxydation ( $Zn^{++}$ ) et intervient dans l'activité de plus de 200 enzymes.

Son impact physiologique le plus important se situe dans toutes les étapes de la synthèse protéique. Il active des enzymes : les ADN et ARN polymérases et il est indispensable à la régulation des histones. Nécessaire à l'activité de la tubuline, il intervient dans la multiplication cellulaire.

Il est aussi impliqué dans le métabolisme des acides gras polyinsaturés et dans la synthèse des prostaglandines. De plus, le zinc stimule l'hormone de croissance et participe à la stabilisation de certaines hormones peptidiques telles que l'insuline et la gustine. C'est à travers cette dernière qu'il intervient dans les sensations gustatives. Son rôle antioxydant serait due à différents mécanismes (rôle structural au niveau de la superoxyde dismutase (SOD) cuivre-zinc dépendante, protection des groupements thiols, stabilisation membranaire, compétition avec les métaux de transition tels que le fer et le cuivre dans la réaction de Fenton, génératrice de radicaux hydroxyles)(22). Il participe à ce titre à la protection antioxydante de la peau ainsi qu'à la synthèse de collagène et élastine. C'est un élément primordial pour l'intégrité de la peau (6% du zinc corporel se trouve au niveau de la peau), par son action trophique indispensable dans les phénomènes de cicatrisation et de régénération. Il favorise le renouvellement cutané et possède une activité anti-inflammatoire liée à son action de réduction de l'activation des kératinocytes, sources de cytokines inflammatoires (64).

Il intervient dans la synthèse de la Rétinol-Binding-Globulin servant à véhiculer la vitamine A ainsi que dans la conversion du rétinol en rétinol. Il a donc un impact rétinien indispensable pour éviter l'héméralopie (cécité nocturne).

En bref, l'EFSA a confirmé que l'apport nutritionnel en zinc permet :

- un fonctionnement normal du système immunitaire ;
- la synthèse normale de l'ADN et à la division normale des cellules ;
- la protection des constituants cellulaires des dommages oxydatifs ;
- le maintien les os en bon état ;
- une fonction cognitive normale ;
- une fertilité et une reproduction normales ;
- le métabolisme normal des acides gras, des glucides et des macronutriments ;
- le métabolisme normal acide-base et de la vitamine A (assurant la vision) ;
- de maintenir la peau, les cheveux et les ongles en bon état.

Le zinc joue également un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale. Cette dernière est un point essentiel de la prise en charge micronutritionnelle. Chez le rat, il a été observé

que la déficience en zinc se caractérise par des lésions ultrastructurales de la muqueuse intestinale et des modifications dans le transport de l'eau et des électrolytes. Concernant les états inflammatoires, une supplémentation en zinc, sur des périodes variables de 2 semaines à 2 mois, permettrait de réduire la perméabilité intestinale (65).

**Carences :** Les carences peuvent être dues à une insuffisance alimentaire, lors de situations particulières (croissance, grossesse), lors d'états pathologiques (alcoolisme, diabète, infection) et enfin à un trouble héréditaire du métabolisme du zinc (acrodermatite entéropathique) (1). De nombreux troubles physiologiques et notamment cutanés sont associés aux déficiences en zinc : dermatite séborrhéique, acné, eczéma, kératite, sécheresse cutanée et du cuir chevelu. Le déficit en zinc entraîne de plus des troubles de l'immunité avec risque accru d'infections, des troubles de la maturation sexuelle, une oligospermie, des retards de cicatrisation, des diarrhées ainsi que des troubles de la vision, de l'odorat et du goût (pouvant entraîner une anorexie).

Chez la femme enceinte, le déficit en zinc peut conduire à des malformations et à une hypotrophie fœtale.

Le statut nutritionnel peut être évalué par la concentration en zinc du sérum ou du plasma (fluctuations circadiennes, hormonales et abaissé lors d'un syndrome inflammatoire).

**Apports conseillés :** Les ANC sont de l'ordre de 12mg/jour chez l'homme, de 10mg/jour chez la femme, de 14mg/jour en chez la femme enceinte et jusqu'à 19mg/jour chez la femme qui allaite. Les apports en zinc devraient également tenir compte des habitudes de vie. En effet, une consommation excessive d'alcool ou de tabac, ainsi qu'un exercice physique important, devraient s'accompagner d'une augmentation des apports de zinc.

On estime à 25mg/jour la dose de zinc à ne pas dépasser et des doses supérieures à 50mg/jour augmenteraient le risque de pathologies oxydatives.

Une surcharge en zinc (excès de supplémentation, maladies héréditaires ou intoxication industrielle) peut engendrer une carence en cuivre.

**Sources alimentaires :** Les principales sources alimentaires sont les aliments riches en protéines animales (viandes, poissons, produits laitiers et œufs).

Les huîtres (37,9 mg/100g), le foie de veau (11,2mg/100g), l'agneau et le bœuf sont des sources de zinc où l'élément est le mieux résorbé. En effet, l'absorption intestinale du zinc passe de plus de 35% pour un repas très riche en protéines animales, à 20-30% pour un repas occidental moyen et à moins de 15% pour un repas riche en produits végétaux et pauvre en viande. Ceci est en parti expliqué par

la chélation du Zn par l'acide phytique des fibres végétales. L'usage de pesticide chélate le Zn de façon irréversible.

On trouve du zinc aussi dans les noix du Brésil (4,1mg/100g), les amandes (3,3mg/100g) et les noisettes (2,3mg/100g). Les fruits frais apportent des quantités faibles de zinc, de même que certains légumes verts.

Parmi les oligoéléments, on répertorie également le Cuivre (Cu), le Silicium (Si) et le Rubidium (Rb) que l'on ne détaillera pas dans ce travail.

### 1.3.2.3 Les éléments « ultra traces »

#### ✓ Chrome

**Rôles :** Le chrome est un oligoélément essentiel, nécessaire au métabolisme glucidique et lipidique.

Il existe sous forme de nombreuses espèces chimiques dont deux sont majoritaires :

- le chrome trivalent  $Cr^{3+}$  : oligoélément essentiel et nutriment indispensable,
- le chrome hexavalent ( $Cr^{6+}$ ), toxique, surtout par inhalation en milieu industriel.

C'est dans les années 1970 que l'on s'est rendu compte, sur des patients recevant une alimentation parentérale totale, que le chrome était indispensable au métabolisme normal des glucides. Puis, les travaux sur le chrome trivalent ont mis en évidence son rôle clé dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'action hypoglycémiante de l'insuline (66). En effet, le chrome sous cette forme, ferait partie intégrante du facteur de tolérance au glucose (GTF) mais bien qu'on y retrouve le chrome alors complexé à des ligands organiques, la structure exacte du GTF n'est pas encore connue. Libéré dans le sang lors de la sécrétion d'insuline, ce GTF assure la fixation de l'insuline à ses récepteurs cellulaires. Il a alors été démontré qu'en améliorant l'utilisation de l'insuline, une utilisation moindre de cette hormone pourrait être à l'origine d'un même résultat hypoglycémiant.

Comme cofacteur de l'insuline, le chrome intervient également sur le métabolisme lipidique mais dont la supplémentation chez le sujet sain n'entraîne aucun effet sur ce métabolisme.

De plus, le chrome est impliqué dans le métabolisme des acides nucléiques et participe à l'expression des gènes des mammifères (22).

D'après une étude, des patients diabétiques de type 2 présentent des taux de chrome dans le sang inférieur de 33% à ceux des sujets sains, avec des taux d'excrétion urinaire plus élevés (67). Chez des patients atteints de rétinopathies et autres complications liées au diabète, les taux de chrome semblent être inférieurs à ceux des diabétiques ne présentant pas ces troubles associés. La

relation inverse qui existe entre taux de chrome sérique et pathologie diabétique, bien que non causale, souligne le rôle essentiel du chrome dans la gestion de l'homéostasie glycémique. Il semblerait alors fort probable que sans être la cause unique des signes cliniques observés, la déficience en chrome puisse aggraver ou accélérer l'évolution de la maladie.

Ainsi, le chrome agirait en augmentant l'efficacité insulinique : une complémentation en chrome entraîne une augmentation de la liaison de l'insuline à son récepteur et une augmentation du nombre de récepteur (68).

Concrètement, d'après les études, 100µg de picolinate de chrome pris 2 fois par jour (ou 500µg de chrome pris 2 fois par jour) pendant 4 mois associé à un traitement médicamenteux classique et sans changement alimentaire, contribue à diminuer les niveaux d'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun et post prandiale ainsi que le niveau d'insuline à jeun et 2 heures après un repas et le niveau de cholestérol total par rapport au groupe témoin. Ces diminutions sont dépendantes de la dose et de la durée (69). D'autre part, il a été observé une diminution de la glycémie à jeun et du profil lipidique de patients avec un diabète de type 2 récent lors d'une prise quotidienne pendant 3 mois de 42 µg de chrome (70).

**Carences :** Chez l'Homme, plusieurs signes biologiques sont associés à une déficience en chrome tels qu'une glycémie et un taux d'insuline circulante élevés, une hyperglycémie à jeun, une glycosurie, une hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie. Des signes nerveux sont observés dans le cas de carences profondes comme des neuropathies périphériques.

L'appréciation du statut en chrome est délicate, liée aux risques de contamination. En effet, les valeurs usuelles dans le plasma ou sérum sont de 0,1 à 0,2 µg/L et il n'existe pas d'équilibre entre le chrome sérique et tissulaire. Finalement, le seul test valide de déficit en chrome reste la réponse à la supplémentation (22).

**Apports conseillés :** En absence de données et d'études concernant la population française, l'incertitude demeure concernant les précédentes recommandations qui étaient de 50 à 200 µg/j à partir de 7 ans. Finalement, les ANC s'appuient sur l'absence de signes cliniques de carence pour un apport de 50µg/j et sur l'absence de toxicité pour des doses supérieures à 200µg/j.

La toxicité du chrome III est classiquement admise comme pratiquement nulle.

La reconnaissance du chrome comme essentiel dans la formulation de compléments nutritionnels pour les groupes à risque tels que l'enfant malnutri, le sujet âgé ou les sujets atteints du syndrome X (syndrome métabolique) devrait être encouragée si cette complémentation est encadrée (22). Elle est également conseillée chez les personnes désirant maigrir et contrôler leurs pulsions sucrées.

En 2009, l'AFSSA a reconnu les effets du chrome sous forme de picolinate que pour des états avancés d'obésité ou d'insulino-résistance.

Dans les compléments, le chrome peut être apporté sous forme minérale (chlorure de chrome). Il est de faible absorption mais pouvant être augmentée par des facteurs tels que les acides aminés et la vitamine C. Il existe également sous forme biologique comme le GTF de la levure, mieux absorbé, de l'ordre de 10%. La forme picolinate de chrome est bien mieux absorbée que le chlorure, c'est celle qui est largement commercialisée aux Etats-Unis.

**Sources** : Parmi les aliments les plus riches en chrome trivalent, on trouve la levure de bière (*Saccharomyces Cerevisiae* 220µg/100g contre indiquée en cas d'hyperuricémie ou hyperphosphatémie), les lentilles, le foie, les champignons, le poivre noir et le pain complet.

Les céréales complètes contiennent 10 fois plus de chrome que la farine raffinée. L'agriculture intensive et le raffinage diminuent la teneur en chrome des aliments.

La biodisponibilité du chrome est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts.

#### ✓ Sélénium

**Rôles** : Le sélénium exerce une puissante activité antiradicalaire dans le cytoplasme et les mitochondries en tant que constituant des glutathions peroxydases (GSH-Px). Elle exerce alors une activité de coenzyme de ces enzymes qui travaillent en association avec la vitamine E. Les GSH-Px sont antioxydantes et constituent une des principales lignes de défense contre les agressions produites par les radicaux libres de l'oxygène. Ces enzymes antioxydantes sont au nombre de 4, elles sont, cellulaires, gastro-intestinales, extracellulaires et liées aux membranes phospholipidiques. Elles partagent toutes le même rôle détoxifiant des espèces réactives de l'oxygène (peroxyde d'hydrogène et hydroperoxydes organiques) et leur activité enzymatique est directement proportionnelle à l'apport en sélénium, conséquence de la relation étroite qui existe entre carence en sélénium et stress oxydant.

Le sélénium est également cofacteur de la 5'-désiodinase (5'DI) et active ainsi la transformation de l'hormone thyroïdienne T4 en T3 dans les tissus périphériques. Il améliore ainsi le rendement de la glande thyroïde.

La sélénoprotéine P qui sert au transport du sélénium est aussi antiradicalaire.

D'autre part, le sélénium a un rôle de modulateur des réponses inflammatoires. Alors qu'il s'avère être immunostimulant à faible dose, il est par contre immunosuppresseur à forte dose.

Enfin, il participe à la détoxification des xénobiotiques (18)(22).

Une étude clinique a montré que 100µg pris quotidiennement pendant 5 semaines améliore l'humeur et diminue l'anxiété (notamment en post-partum ainsi que chez les personnes âgées

hospitalisées, chez les patients cancéreux suivant une chimiothérapie et chez les patients VIH recevant un traitement antirétroviral intense (71)).

Le sélénium fait l'objet de nombreuses études pour son rôle dans les pathologies cancéreuses.

En bref, selon l'EFSA, un apport suffisant en sélénium se révèle intéressant grâce à :

- son activité antioxydante puissante (en association avec la vitamine E) ;
- son action stimulante du système immunitaire ;
- son activité dans le métabolisme du foie, de la thyroïde et dans la formation des spermatozoïdes.

**Carences :** Elles se décrivent principalement dans les régions où les sols sont pauvres en sélénium (Asie, N.O du Pacifique, côte sud de l'atlantique, Nouvelle Zélande, Ecosse, Allemagne, Russie...) ou peuvent être consécutives à un régime végétarien, à une nutrition parentérale prolongée, à l'alcoolisme, au tabagisme ou à une inflammation de l'intestin (22).

La carence se traduit par une baisse du Se plasmatique, de la GPHx érythrocytaire ou plaquettaire, une incapacité cellulaire à métaboliser les peroxydes, une macrocytose, une hémolyse, des modifications d'activité enzymatiques reflétant la fonction hépatique et musculaire, des troubles de l'immunité, des concentrations élevées en hormone thyroïdienne T4.

Les signes cliniques peuvent se caractériser par des faiblesses musculaires douloureuses, des atteintes cutanées (hyperpigmentation), la survenue d'infection à répétition et des troubles cardiovasculaires.

**Apports conseillés :** La dose de 1µg/kg de poids corporel et par jour a été fixée comme dose adéquate (22). En moyenne, les ANC sont de 55 µg/jour.

Il semblerait qu'en France, les apports moyens ne représenteraient que 60 à 70% des doses recommandées. La valeur maximale de 5µg/kg/jour a été définie comme la dose n'induisant aucun risque d'effet délétère (toute une vie durant) et c'est la dose limite de 150µg/jour qui a été proposée en France. Cette limite est basse lorsque l'on sait que les Finlandais en consomment de l'ordre de 100 à 200µg/jour.

La prise sur de longues périodes de 500 à 1000 µg par jour, donc des doses très élevées, peut être responsable d'alopécie, de caries dentaires, de lésions de la peau, d'ongles épaissis et friables.

**Sources alimentaires :** Les céréales complètes et les produits animaux sont des sources de sélénium. Les poissons tels que la lotte (425µg/100g), le thon (348µg/100g) et le lieu noir (180µg/100g) en contiennent des quantités importantes. Les noix du Brésil sont elles aussi une source majeure de sélénium (1 noix en contient environ 95µg).

Parmi les autres oligoéléments, le manganèse (Mn) (Mn ; 1 mole = 55 g) fait partie des minéraux qui sont indispensables chez l'Homme, tout comme le molybdène (Mo) mais qui ne justifient pas de définition des apports nutritionnels conseillés dans la mesure où la couverture des besoins est largement assurée par l'alimentation. Dans le même groupe, on peut également citer le vanadium (V), le cobalt (Co), le Nickel (Ni), l'iode (I) et le fluor (F).

Pour de nombreux nutriments, nous avons pu donner les besoins et apports conseillés, nous allons maintenant tenter d'expliquer ces termes.

### 1.3.3 Les besoins nutritionnels et micronutritionnels

#### Notion de besoins :

D'après le rapport du Haut Comité de la Santé Publique, « le besoin nutritionnel correspond à la quantité de nutriments nécessaire pour assurer l'entretien (ou maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie), comprenant les besoins liés à l'activité physique et la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation ».

Il s'agit d'un besoin nutritionnel moyen par sexe et âge.

On admet néanmoins qu'il existe une très grande variabilité des besoins nutritionnels individuels, y compris pour un même sexe et dans une même tranche d'âge. Ainsi, un grand nombre de personnes ont un besoin proche du « besoin moyen » et plus on s'en écarte plus la population est faible (20)(22). On note la difficulté de définir alors les besoins individuels réels puisqu'il s'agit de besoins moyens correspondant alors à des valeurs approximatives devant satisfaire certaines fonctions de l'organisme. Ces valeurs variables d'un individu à l'autre sont réévaluées en fonction de l'évolution des connaissances.

### Apports nutritionnels conseillés :

D'après l'ANSES, les ANC :

- sont définis pour différentes catégories d'individus en fonction de l'âge, du sexe, de l'activité physique ;
- couvrent les besoins de la plus grande partie de la population ;
- n'évalue pas précisément les besoins de chaque individu dans la population donnée ;
- sont des références (et non des normes) limitant carences, déséquilibres, et aussi excès ;
- concernent l'eau, l'énergie, les nutriments et leur répartition, les oligo-éléments et les vitamines.

Les ANC sont donc des valeurs repères qui permettent la couverture des besoins de l'ensemble de la population. Un apport nutritionnel conseillé défini dans une préoccupation de santé publique est égal au besoin nutritionnel moyen, mesuré sur un groupe d'individus, auquel sont ajoutés 2 écarts types représentant le plus souvent chacun 15% de la moyenne (marge de sécurité statistique pour prendre en compte la variabilité individuelle) et qui permettent de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5% des personnes. Ils se situent 30 % au-dessus du besoin nutritionnel moyen si on admet que la distribution des besoins au niveau d'une population se fait selon une loi normale de type gaussienne. Les ANC correspondent donc à 130% du besoin nutritionnel moyen.

Le dernier ouvrage relatif aux ANC des nutriments date de 2001, une révision a été réalisée pour les protéines en 2007 et pour les acides gras en 2010. Il est indispensable que des révisions régulières soient entreprises.

Auparavant, les ANC répondaient au concept de la « protection de la santé » et visaient à repérer et corriger les carences en nutriments. Aujourd'hui, ce concept a évolué grâce aux liens effectués entre facteurs nutritionnels et la santé. Les apports doivent maintenant être définis afin d'optimiser les fonctions normales de l'organisme et prévenir la survenue de « maladies à composantes nutritionnelles démontrées ». L'ANSES parle alors de « promotion de la santé ».

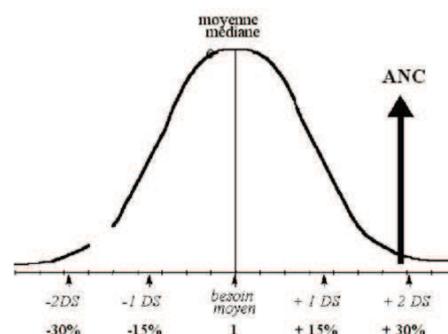


Figure 19 - Distribution des besoins nutritionnels moyens dans une population et ANC (20)

### **Complémentation versus Supplémentation :**

La complémentation correspond à des teneurs très clairement délimitées, relativement aux ANC qui sont destinés à couvrir les besoins de la quasi-totalité des individus d'une population mais qui ne constituent pas un objectif individuel. Dans la réglementation française, la présence d'un nutriment dans un complément alimentaire est limitée à 100% des ANC mais des doses n'excédant pas 2 à 3 fois les ANC sont tolérées. La complémentation n'excédera pas 300% des ANC. La supplémentation quant à elle correspond à un dépassement de 3 à 10 fois les ANC. En micronutrition, et d'après le principe de fonctionnalité, ce sera la « complémentation » qui sera privilégiée (3).

### **Déficit épidémiologique :**

Le terme de déficience en vitamine ou minéraux doit être réservé aux états de déficits objectivables uniquement sur le plan biologique. Pour autant, un manque d'apports dans l'assiette n'entraîne pas nécessairement une insuffisance au niveau biologique et un déficit en vitamines ou oligo-éléments dans l'organisme ne s'accompagne pas forcément d'une maladie. Le déficit peut perdurer plusieurs mois, voire plusieurs années avant l'apparition d'une pathologie.

## **2 Focus sur les quatre « maillons faibles »**

Comme nous l'avons vu précédemment, quatre niveaux connectés entre eux sont les piliers de la micronutrition. Dans cette partie, nous étayerons les « maillons faibles » de l'organisme humain puisque cela semble indispensable à l'approche micronutritionnelle sans pouvoir néanmoins tout détailler. Nous insisterons principalement sur le premier maillon faible qui correspond à la sphère digestive avant de présenter le maillon de la communication cellulaire et ses acides gras, le maillon cérébral et ses neurotransmetteurs et enfin, le maillon de la protection cellulaire et ses antioxydants.



Figure 20 - Représentation des 4 maillons faibles en micronutrition (72)

## 2.1 Le maillon intestinal : probiotiques et prébiotiques

« Le sage est celui dont l'intestin fonctionne bien ». Bouddha.

On sait aujourd'hui que les évolutions des modes de vie et de l'alimentation des populations occidentales durant ces deux derniers siècles ont une incidence sur les intestins, l'un des centres vitaux de l'équilibre et de la santé de l'organisme. Ces 100 000 milliards de bactéries qui, de la naissance à l'âge adulte, colonisent l'intestin jouent des rôles physiologiques importants dans la digestion, le maintien de l'immunité et le contrôle des désordres inflammatoires notamment. Dans certaines circonstances, il se pourrait également que les bactéries du tube digestif soient à l'origine de certaines pathologies (cancer du côlon et l'obésité)(73). Les recherches sur les probiotiques, ces bactéries qui modulent notre flore intestinale et stimulent le système immunitaire, montrent désormais leurs bienfaits « souches et doses dépendantes » sur la santé de l'être humain.

### 2.1.1 Définitions et concept

Le terme de probiotique a été proposé en 1974 par Parker pour désigner des préparations à base de micro-organismes vivants consommés par voie orale, par l'Homme ou les espèces animales, et qui exercent une influence favorable sur la santé du consommateur et sur sa flore digestive. Les souches concernées sont en général des bactéries lactiques qui ne doivent être ni pathogènes, ni toxigènes. Leurs actions font suite à leur implantation dans le tube digestif aux dépens des souches indésirables et préjudiciables (74).

En 1989, Roy Fuller a mis l'accent sur la nécessité de la viabilité des probiotiques et en donne sa définition : « Suppléments alimentaires, constitués de microorganismes vivants, qui procurent un bénéfice à l'animal, en améliorant son microbisme intestinal ».

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Agriculture Organization (FAO) définissent les probiotiques comme étant des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte ». Cette même définition a été reprise par l'ANSES dans son rapport datant de février 2005 sur les effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Il en découle l'application stricte du terme «probiotique» aux microbes vivants ayant un effet bénéfique démontré.

L'idée que les bactéries dans l'intestin pourraient jouer un rôle en tant que régulateur de la santé et de la maladie a été proposée par Elie Metchnikoff il y a plus d'un siècle. Ce scientifique russe, lauréat du prix Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris obtint une grande notoriété suite

à ses recherches concernant les probiotiques. Il avait pour théorie que la longévité des paysans bulgares était directement liée à leur consommation de laits fermentés. Il développa un régime alimentaire à base de ce lait fermenté par une bactérie appelée « Bacille bulgare ». Il propose alors à cette époque, l'ingestion de « bonnes » bactéries produisant de l'acide lactique appelées « bactéries lactiques » pour réduire les désordres intestinaux et améliorer l'hygiène digestive. Il pense et suggère qu'en modifiant la flore microbienne de l'intestin et en remplaçant les microbes protéolytiques tels que les Clostridium qui produisent des substances toxiques (les phénols, les indoles, et l'ammonium à partir des protéines issues de la digestion), par des microbes utiles, le vieillissement résultant de « l'auto intoxication intestinale » pouvait être supprimé.

A la même époque, Henry Tissier, pédiatre français de l'Institut Pasteur, découvre que des bactéries "bifides" appelées Bifidobactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y réduirait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée. Il a isolé cette bifidobactérie qu'il appela *Bacillus bifidus communis*, à partir d'un enfant nourri au sein. Il recommanda ainsi l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de ce symptôme (75).

Quant aux prébiotiques, ce sont des « substances alimentaires (majoritairement des polysaccharides sans amidon et oligosaccharides peu digérés par les enzymes humains) résistants à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (76)(77). Ils nourrissent le microbiote intestinal.

Un petit focus sur notre écosystème intestinal s'avère être indispensable pour comprendre dans quelle mesure l'apport de prébiotiques et probiotiques chez certains individus peut se révéler bénéfique pour un état de santé optimal.

### 2.1.2 Ecosystème intestinal

« Le bonheur, c'est un bon compte en banque, une bonne cuisinière et une bonne digestion »  
disait entre autres, l'écrivain et philosophe français Jean-Jacques Rousseau (1712-1778).

L'interface digestive est le siège d'étapes indispensables à une nutrition optimisée. A ce niveau, s'y déroulent les processus de digestion, de reconnaissance et d'assimilation des aliments et par conséquent des nutriments sans lesquels le contenu de notre assiette ne peut parvenir de manière satisfaisante à nos cellules. En effet, les aliments doivent être au préalable digérés puis absorbés et enfin transportés ou stockés dans les tissus. La digestion va permettre de décomposer

nos aliments en nutriments afin de les absorber via des récepteurs spécifiques se situant au niveau des cellules le long du tractus digestif. Cette étape doit donc se passer de façon optimale afin que tous les nutriments présents dans l'alimentation soient disponibles pour l'organisme qui les ingère. Ainsi, une multitude d'étapes et d'acteurs caractérisent l'intervention de cette interface augmentant d'autant la probabilité que des anomalies viennent en altérer le fonctionnement. Par exemple, lorsqu'une ration «optimale», vue de l'assiette, s'accompagne d'un statut déficitaire chez une personne, cela impose au micronutritionniste de prendre en charge l'interface digestive qui pourrait être défaillante. C'est de cette façon qu'a été envisagé le premier « maillon faible » de l'organisme car il est le plus déterminant en ce qui concerne l'utilisation optimale ou non du contenu de notre assiette. Une bonne alimentation est un point essentiel d'un écosystème intestinal fonctionnant de manière optimale. Une alimentation pauvre en produits végétaux, en fibres ou riche en graisses saturées et en sucres rapides conduira à une perturbation de cet écosystème (3).

L'intérêt porté à la sphère digestive caractérise vraiment la micronutrition, néanmoins, il s'agit d'un sujet complexe qui pourrait faire l'objet d'une thèse entière, ainsi, nous ne n'évoquerons que le système intestinal dans ses grandes lignes.

L'intestin est un territoire anatomique en perpétuelle évolution dynamique de la naissance à l'âge adulte, notamment en raison de la présence d'une colonie bactérienne « hôte », propre à chaque individu. Ce système en synergie est nommé « écosystème intestinal » et comporte la flore, la muqueuse et le système immunitaire intestinal. Ces trois composantes sont en interaction et en interdépendance permanentes (3).

### **2.1.2.1 Flore intestinale**

La flore microbienne digestive se caractérise par sa complexité et sa diversité dont l'impact sur la santé et le bien-être de l'Homme est maintenant bien reconnu. Chez l'homme, elle renferme environ 100 000 milliards de bactéries, soit plus de dix fois le nombre de cellules de l'organisme. Les espèces bactériennes qui la composent appartiennent à plus de quatre cents espèces différentes. On la définit comme une biomasse considérable dont les activités sont multiples et ne cessent d'être explorées et découvertes. L'analyse bactériologique de la flore intestinale totale qui comprend plus de 99 % de bactéries anaérobies strictes et des espèces variées, est un travail considérable et difficile par les techniques de cultures classiques. De plus, l'étude de la microflore intestinale est indissociable de son contexte environnemental, c'est-à-dire l'hôte et les aliments. C'est cet ensemble qui constitue l'écosystème microbien digestif à qui l'on doit l'homéostasie et la santé de l'hôte. Il en découle que toute modification d'un des constituants est susceptible de perturber l'équilibre et le fonctionnement de l'ensemble.

Pour simplifier, on distingue dans la flore digestive colique, une flore endogène résidente ou autochtone et une flore de transit ou allochtone.

La première comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes de façon permanente dans l'écosystème du tube digestif. Elles ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement. Cette flore est caractéristique d'un individu et comprend une flore dominante et sous dominante :

- La flore dominante, abondante, à des taux de  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g (Unité Formant Colonies) est principalement composée de bactéries anaérobies strictes dont les bifidobactéries mais aussi les genres *Bacteroides*, *Eubactérium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, et *Ruminococcus*.

- La flore sous-dominante, présente à des taux de  $10^6$  à  $10^8$  UFC/g, est composée de bactéries aéro-anaérobies facultatives à laquelle appartient les lactobacilles mais aussi différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *E. coli*) et les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio*, et *Methanobrevibacter*. La pullulation bactérienne, multiplication exagérée et non contrôlée de cette flore, peut-être à l'origine d'effets pathogènes.

L'autre flore, allochtone ou qualifiée de transitoire, ou de passage est variable et correspond à des espèces bactériennes qui traversent le tractus digestif sans pouvoir le coloniser, sauf en cas de situation pathologique. Elle se trouve à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC/g. Elle est polymorphe et représentée par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*. Des *Pseudomonas* et des *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. aureus*) peuvent aussi être identifiés, ainsi que des levures essentiellement du genre *Candida* (78). Cette flore ne joue aucun rôle, ni métabolique, ni physiologique, ni anti-infectieux.

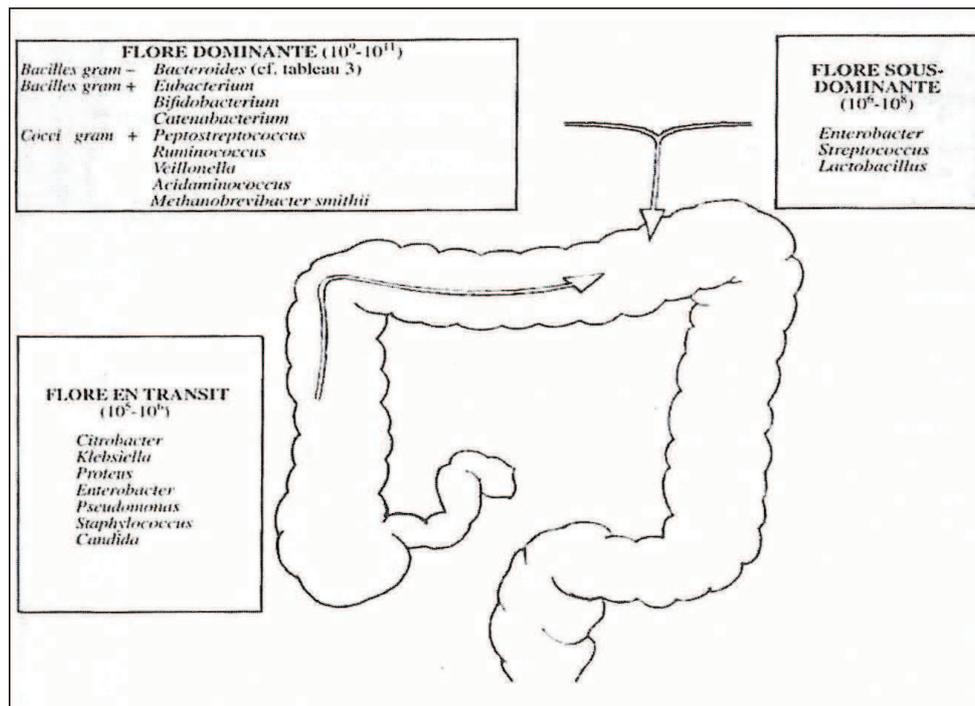


Figure 21 - Répartition qualitative & quantitative de la flore intestinale (Hagiage M. 1994)

Chez un individu sain, la composition de la flore colique semble être très stable mais très variable d'un individu à un autre et notamment selon ses habitudes alimentaires. La plus grande partie des espèces dominantes (soit 2/3 environ) observées dans les selles d'un individu, lui sont propres.

Ce microbiote intestinal, ne cesse de révéler des propriétés qui semblent indispensables au bon fonctionnement de son hôte. On lui confère trois fonctions majeures (79) :

- métabolique et nutritionnelle : La flore microbienne élabore des substrats qui ont un rôle bénéfique pour l'intestin et elle participe aux phénomènes de digestion et d'absorption des nutriments.
- protecteur ou effet « barrière » : Elle lutte contre l'implantation des micro-organismes pathogènes, il s'agit d'un processus de défense.
- d'immunomodulation.

Les rôles métabolique et nutritionnel de la flore : Ils consistent surtout en la synthèse et en la transformation de molécules. Ils sont assurés par la flore dominante. Les substrats fermentés par la microflore colique sont à la fois d'origine exogène, c'est-à-dire apportés par l'alimentation, et endogène ou synthétisés par l'hôte.

Les substrats exogènes sont constitués essentiellement par les glucides non digérés (amidon, pectine, glycoprotéine) dans la partie supérieure du tube digestif. La flore colique assure l'hydrolyse, la digestion et la fermentation des glucides non absorbés par l'intestin grêle. Des enzymes sécrétées directement par les bactéries de la flore anaérobie ou libérées lors de la mort des bactéries vont assurer l'hydrolyse des glucides.

La flore va utiliser ces glucides afin :

- d'obtenir l'énergie nécessaire à sa croissance ;
- de maintenir ses fonctions cellulaires ;
- de permettre la libération de substances qui jouent un rôle essentiel dans la trophicité des muqueuses.

A ce phénomène est étroitement intriquée la fermentation, processus anaérobie qui permet la transformation de sucres simples en acide pyruvique, par la suite métabolisé en acides gras volatils à courte chaîne (l'acide butyrique, l'acide propionique et l'acide acétique). Ces acides gras sont rapidement absorbés alors que les gaz issus de la fermentation ( $H_2$ ,  $CO_2$  et dans 30 à 50 % des cas  $CH_4$ ) sont soit excrétés soit réutilisés in situ ( $H_2$  et  $CO_2$ ) par la flore. La production d'acides gras à courtes chaînes a un effet bénéfique sur l'hôte car ils diminuent la synthèse hépatique du cholestérol (80).

Parmi ces acides, l'acide butyrique a une importance particulière grâce à son action sur la muqueuse colique. Il préserve la fonction de la barrière de l'intestin et représente 60 à 70 % des apports énergétiques pour les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Il apparaît de plus comme un facteur de différenciation cellulaire important. La consommation de son de blé et d'avoine favorise la production de butyrates consécutive à la fermentation des fibres.

La flore intestinale permet également l'hydrolyse des lipides alimentaires non absorbés par l'intermédiaire des lipases bactériennes et par la conjugaison des acides biliaires primaires. Ce phénomène est nécessaire à la bonne absorption des graisses.

De plus, elle participe à l'hydrolyse du lactose.

De plus, la dégradation de certaines protéines et de certains acides aminés (tryptophane) permet la récupération de l'azote (80).

Enfin la flore colique et plus particulièrement certaines bactéries anaérobies facultatives participent à la synthèse de plusieurs vitamines (biotine, riboflavine, acide panthoténique, pyridoxine et vitamine K). D'autres bactéries, anaérobies strictes, sont capables de synthétiser la vitamine B12 utile pour la croissance bactérienne locale.

D'autres interventions de la flore microbienne auraient un impact plutôt défavorable pour l'hôte.

En effet, la flore intestinale participe au métabolisme protéique dont la dégradation dans le côlon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniacque, amines) mais dont la disponibilité est diminuée par la fermentation des glucides.

De plus, lié au métabolisme glucidique, les  $\beta$ -glucuronidases libèrent à partir des  $\beta$ -glucuronides des aglycones à pouvoir cancérigène. Il existe des possibles inactivations de médicaments et de formation de métabolites toxiques.

Effets protecteurs ou effet « barrière » : La flore résidente va exercer un effet de barrière vis-à-vis des bactéries exogènes par élimination totale de la souche exogène ou en maintenant la souche exogène en sous dominance. Ces phénomènes sont encore mal connus mais semblent être liés aux souches anaérobies strictes dominantes de la flore résidente. L'utilisation des probiotiques peut être intéressante pour augmenter cet effet.

Rôle d'immunomodulation : L'immunité locale semble être stimulée par la flore digestive.

### 2.1.2.2 Epithélium intestinal

Dotée d'une superficie de 300 m<sup>2</sup>, l'épithélium intestinal compte près de 300 millions d'entérocytes qui sont entièrement renouvelés en quatre à six jours.

Cet épithélium assure le passage sélectif des molécules, la sécrétion de mucus et des peptides antimicrobiens (PAM) tels que les  $\beta$ -défensines. Les peptides antimicrobiens sont des molécules cationiques appartenant à l'immunité innée (immunité immédiate, non spécifique et sans mémoire). Ils participent à la défense immédiate contre les agents pathogènes, principalement en formant des pores dans les membranes plasmiques bactériennes.

Une des principales fonctions de l'épithélium polarisé est de séparer les espaces tissulaires et de réguler les échanges de matières entre eux. Cette fonction est assurée par les jonctions serrées, structures protéiques macromoléculaires qui relient les cellules épithéliales les unes aux autres formant une barrière intercellulaire et maintenant une perméabilité intestinale équilibrée. C'est sous ce terme qu'est définie la facilité avec laquelle l'épithélium intestinal permet le passage passif de molécules. La fonction de barrière mécanique de l'intestin vis-à-vis de substances potentiellement toxiques ou antigéniques est résumée également sous ce terme.

L'état pathologique de la « barrière » intestinale, qui n'assure plus son rôle protecteur vis-à-vis de substances toxiques est défini sous le terme d'hyperperméabilité intestinale. Elle remet alors en

question l'étanchéité des jonctions serrées influencée par de nombreux facteurs physiologiques (cellules inflammatoires ou médiateurs de l'inflammation) et pathologiques (*E. Coli*, toxines de *C.difficile...*)(81).

Cette hyperperméabilité est évoquée lors (81) :

- d'infections intestinales ;
- dans le syndrome de l'intestin irritable ;
- dans les maladies inflammatoires chroniques (MICI) caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre les éléments du microbiote intestinal et survenant chez des patients génétiquement déterminés (82) ;
- dans les maladies inflammatoires extra-intestinales (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...);
- dans les allergies alimentaires ;
- lors d'obésité.

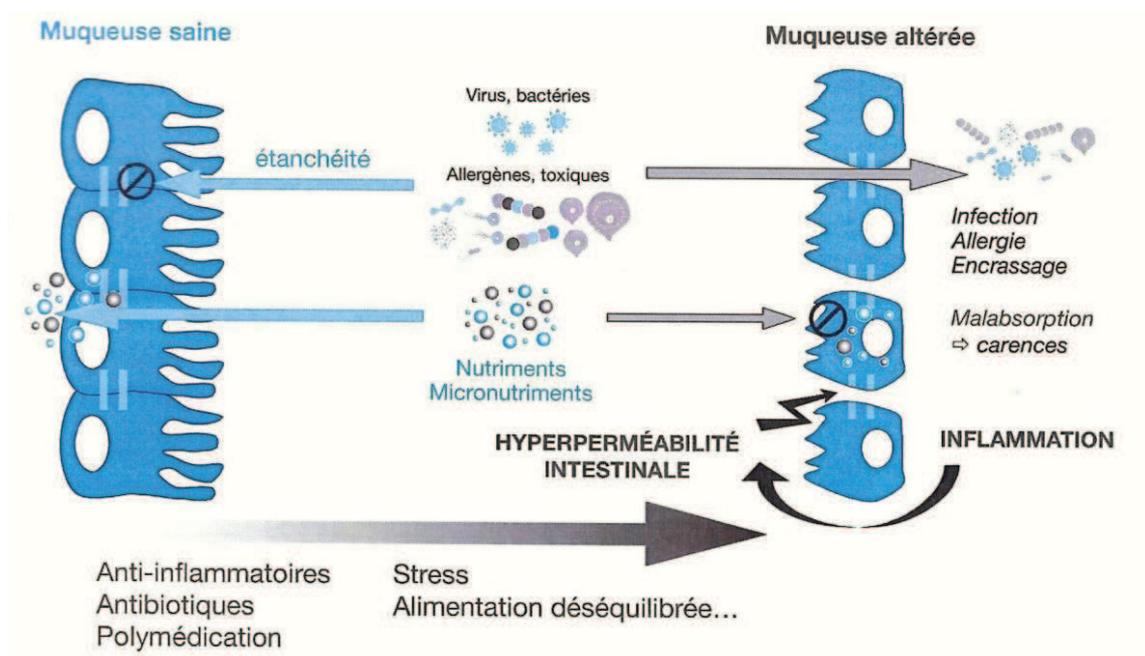


Figure 22 - L'hyperperméabilité intestinale(83)

Parmi les micronutriments à l'étude permettant une modulation de cette hyperperméabilité intestinale, on évoque la glutamine (acide aminé indispensable à la multiplication rapide des cellules telles que les entérocytes), le zinc, les prébiotiques, les probiotiques et la vitamine A.

### 2.1.2.3 Système immunitaire

L'intestin se révèle être le premier organe immunitaire de l'organisme et le « deuxième cerveau » du fait du nombre de cellules immunes et de neurones qu'il contient.

Environ 60 % des cellules immunitaires du corps sont présentes dans la muqueuse intestinale.

Les systèmes immunitaires périphérique et intestinal de l'enfant sont estimés matures vers l'âge de 3 ans. On comprend ainsi pourquoi d'un point de vue physiologique, la relation flore-immunité est particulièrement importante à considérer durant cette première période de vie. On peut alors rappeler, l'importance de l'allaitement maternel notamment incité dans le PNNS 2011-2015, qui permet au bébé d'héberger une flore anaérobie stricte. Cette flore est composée essentiellement de bifidobactéries et les lactobacilles car le lait maternel contient des oligosaccharides bifidogènes permettant cette colonisation. Chez l'enfant nourri avec une formule infantile, ces bactéries sont absentes ou présentes de façon aléatoire. Ce sont les *Enterobacteriaceae* qui prédominent (78). Le lait maternisé favorise l'implantation d'une plus grande diversité bactérienne mais qui serait moins protectrice.

On note également que le mode d'accouchement, par césarienne ou par voie basse influence fortement les conditions de la colonisation du tractus gastro-intestinal du nouveau-né concernant la colonisation du genre *Bifidobacterium*. Elle s'implante plus tardivement chez les enfants nés par césarienne.

De plus l'antibiothérapie se révèle être le principal facteur de risque associé à l'altération du microbiote intestinal et à une diminution de la diversité phylogénétique (84). Administré à l'enfant ou à la mère *per partum*, l'antibiothérapie favorise un retard et une diminution de la colonisation par des bifidobactéries.

Enfin, certaines maladies, l'alimentation et le stress peuvent perturber la flore résidente(85).

Toutes ces modifications de la flore intestinale peuvent avoir des répercussions sur ses fonctions physiologiques : l'effet barrière et le développement du système immunitaire.

Le système immunitaire intestinal (SII) contient 60 à 70% de la totalité des cellules lymphoïdes de l'organisme. Appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), le système de défense intestinal comprend des follicules lymphoïdes et des plaques de Payer qui contiennent des lymphocytes T et B en très grand nombre. Les lymphocytes qui ont parcouru la muqueuse rejoignent les ganglions lymphatiques et la circulation générale. A leur retour, ils sont matures et ils gardent en mémoire les antigènes (Ag). De plus, ils ont acquis des capacités sécrétoires (cytokine, immunoglobulines A (IgA)). Des moyens de défenses non spécifiques complémentaires sont dus aux macrophages, mucus et peptides antimicrobiens(84).

Ainsi, deux fonctions essentielles sont attribuées au SII pour le maintien de l'homéostasie intestinale :

- une fonction de défense :

Le système immunitaire lié à l'intestin a une action de protection de l'hôte vis-à-vis de la pénétration des bactéries résidentes par translocation dans le compartiment systémique. Il protège également de l'envahissement par des micro-organismes pathogènes : des virus (rotavirus, poliovirus), des bactéries (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*...), et des parasites (toxoplasmes). Le plus souvent ces micro-organismes entraînent des diarrhées. Face à ces attaques, le système immunitaire développe des réponses immunes protectrices tels que la synthèse d'anticorps et plus spécifiquement les immunoglobulines A sécrétées (IgA). Celles-ci, adaptées à l'intestin, empêchent la translocation bactérienne, neutralisent les toxines, inhibent la multiplication virale dans l'entérocyte ou bloquent l'adhésion des bactéries à la muqueuse (85) ;

- une fonction de tolérance :

Cette fonction clé du système immunitaire lié à l'intestin empêche les réponses immunes excessives contre les protéines alimentaires et les composants bactériens du microbiote intestinal présents en permanence dans le tube digestif. Chaque aliment ingéré contient des protéines, différentes de celle du « soi ». Par conséquent, elles présentent au système immunitaire un potentiel antigénique qu'il convient de réprimer. Des bactéries spécifiques dans la flore sont chargées de freiner ce système immunitaire intestinal permettant d'assurer la tolérance des aliments.

Lorsque ces réponses immunes s'exercent, les hypersensibilités alimentaires (allergies) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin apparaissent.

Ainsi, il est important que l'enfant acquière dès le plus jeune âge un système intestinal fonctionnel afin de le prémunir contre le développement d'allergies alimentaires et les germes entéro-pathogènes auxquels il est sensible (comme le rotavirus). D'autre part, chez l'adulte par exemple, la présence conjointe de troubles digestifs « bas » (diarrhée ou constipation et ballonnements, alternance de diarrhée et constipation) et d'infections récurrentes, suggère fortement une chute de la fonction de défense de notre écosystème. Une flore intestinale résidente déséquilibrée ou insuffisante pourrait néanmoins être palliée par l'ingestion de microorganismes vivants, les probiotiques (85).

## 2.1.3 Prébiotiques et probiotiques

### 2.1.3.1 Définition et fonctions des prébiotiques

Les prébiotiques sont des sucres qui sont utilisés comme substrat de croissance par les bactéries protectrices que sont les bifidobactéries, ils sont alors bifidogènes. Les prébiotiques sont généralement des fibres solubles qui arrivent quasiment intact dans le côlon (car non digérées) où elles fermentent grâce à l'action de la flore. Parmi les plus couramment répandus, on trouve l'oligofructose. C'est un prébiotique naturellement présent dans le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux. Il peut également être isolé à partir de la racine de la chicorée ou subir une synthèse enzymatique à partir du sucrose. Au niveau du côlon, la fermentation de l'oligofructose possède de nombreux effets physiologiques incluant une augmentation du nombre des bifidobactéries, un accroissement de l'absorption calcique, une augmentation du poids fécal et un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal. Cet accroissement du nombre de bifidobactéries au niveau du côlon serait bénéfique pour la santé grâce à la production de composés qui inhibent des agents pathogènes potentiels, en diminuant la teneur du sang en ammoniacque et en produisant des vitamines et des enzymes digestives (77).

Parmi les prébiotiques, on répertorie également l'inuline (mélange de polysaccharides appartenant à la classe des fibres alimentaires : les fructanes), les galacto-oligosaccharides, le lactulose (un diholoside, exemple : DUPHALAC®) et les oligosaccharides du lait maternel. Les prébiotiques affectent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobiques bénéfiques et en diminuant la population des micro-organismes potentiellement pathogènes, notamment en acidifiant le contenu du côlon. Ils participent à la production d'acides gras à chaîne courte, au métabolisme des graisses et à l'absorption des ions (Ca, Fe, Mg). Ils renforcent l'immunité de l'hôte via la production d'IgA et la modulation des cytokines (76).

### 2.1.3.2 Définition et fonctions des probiotiques

Quant aux probiotiques, ce sont des microbes (bactéries ou levures) vivants, non pathogènes et non toxiques, qui contribuent à l'équilibre de la flore intestinale et qui peuvent être intégrés dans différentes sortes de produits tels que les aliments, les substances médicamenteuses et les suppléments alimentaires. Une fois ingérés, les probiotiques doivent demeurer vivants pour avoir des effets physiologiques, en s'implantant ou non. Cependant ils ne colonisent pas durablement le tube digestif contrairement aux bactéries résidentes.

Les probiotiques les plus communément utilisés sont les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* appelées aussi bactéries lactiques (transformant les hydrates de carbone en acide lactique d'où leur nom) mais la levure *Saccharomyces cerevisiae*, quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* peuvent l'être aussi.

Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus* sont utilisées pour la conservation de la nourriture (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait...) par fermentation aboutissant à la production d'acide lactique, d'éthanol et d'autres produits terminaux du métabolisme donnant aux aliments un goût particulier et diminuant le pH.

Elles pourraient également jouer un rôle bénéfique sur la santé et ce sont les microorganismes les plus fréquemment utilisés. Cependant, au *stricto sensu*, le terme « probiotique » devrait être réservé aux microbes vivants dont le rôle sanitaire positif a été démontré dans des études contrôlées (76). Dans tous les cas, leurs effets bénéfiques sont « souches et doses-dépendantes ». Dans les études sur les probiotiques, les effets décrits ne peuvent être attribués qu'aux souches testées et non à l'espèce ni à l'ensemble du groupe des bactéries lactiques ou à d'autres probiotiques.

De plus, « les études qui démontrent l'efficacité de souches spécifiques à des doses précises ne sont pas suffisantes pour prouver des effets bénéfiques sur la santé à des doses inférieures »(77).

Dans la communauté scientifique, une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, et par des caractères alphanumériques, par exemple : *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Cette réglementation n'existe pas dans le « marketing » où les laboratoires peuvent appeler leur produit « probiotique » comme elles le désirent, par exemple : LGG.

Parmi les formes de probiotiques les plus habituelles, on trouve les produits laitiers et les aliments supplémentés en probiotiques. Cependant ils existent également sous forme de comprimés, de capsules et sachets, les probiotiques sont alors sous forme lyophilisée.

Enfin, il est nécessaire de bien différencier les probiotiques dont l'effet thérapeutique est certifié par l'obtention d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) devenant alors des médicaments tels que Lyobifidus® (*Bifidobacterium bifidum*), Bacilor® (*Lactobacillus casei var rhamnosus*), Ultra levure® (*Saccharomyces boulardii*) et Lactéol® (*L. acidophilus LB*), et les constituants de compléments ou de produits alimentaires, qui, eux, ne peuvent revendiquer potentiellement qu'une allégation de santé.

Concernant leurs fonctions, les probiotiques exercent des effets immunologiques positifs : ils activent les macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobuline A sécrétoire localement et d'un point de vue systémique. Ils modulent le profil des cytokines et induisent une réponse diminuée aux antigènes.

Les effets non immunologiques positifs qui leur sont rapportés sont (77) :

- la digestion de la nourriture et la compétition avec les pathogènes pour les nutriments ;
- L'altération du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes ;
- L'élimination des radicaux superoxydes ;
- La production des bactériocines pour inhiber les pathogènes ;
- La stimulation de production de mucine par l'épithélium ;
- L'amélioration de la fonction de barrière intestinale.

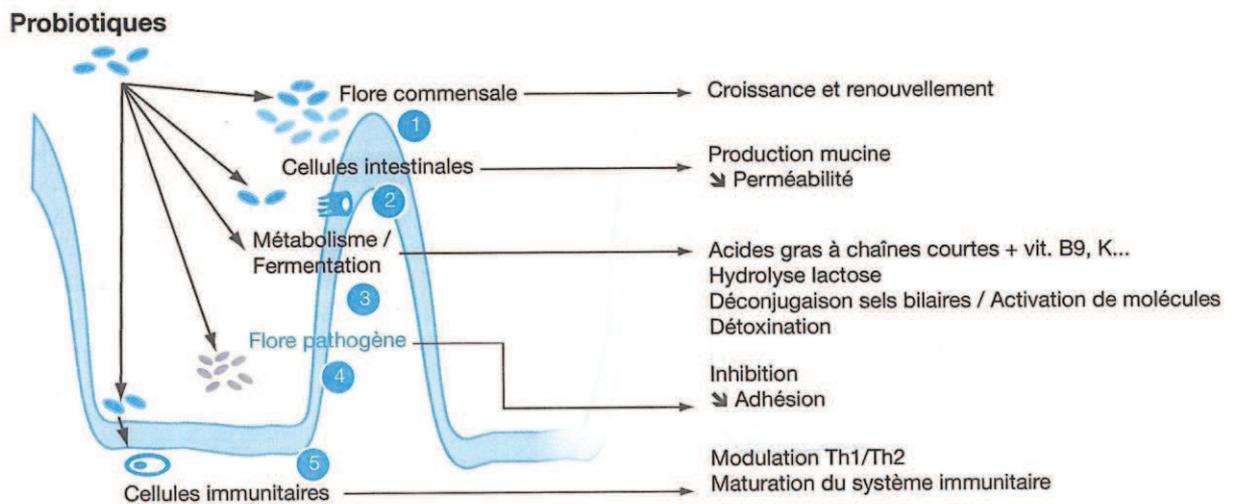


Figure 23 - Actions des probiotiques (83)

### 2.1.3.3 Quelques utilisations de probiotiques

Le syndrome de l'intestin irritable (ou colopathie fonctionnelle ou SII) représente la plus fréquente des affections intestinales caractérisé par une douleur abdominale chronique et/ou une sensation d'inconfort abdominal associée à des troubles du transit intestinal allant de la constipation à la diarrhée occasionnelle et à l'alternance diarrhée-constipation. Il touche environ 15% de la population occidentale (principalement les femmes) et affecte la qualité de vie (83).

Le rôle de l'alimentation et du stress sont reconnus dans l'entretien et le déclenchement des manifestations cliniques. Bien que la pathogénicité ne soit pas encore bien reconnue, son origine semble multifactorielle et implique une hypersensibilité intestinale, des altérations immunitaires, des facteurs génétiques et psycho-sociaux. Des études récentes semblent montrer que l'augmentation de la perméabilité intestinale, due à des modifications des protéines serrées, est un facteur physiopathologique au cours du syndrome de l'intestin irritable, notamment lorsqu'il est caractérisé

par des diarrhées. Il a été démontré que la distribution cellulaire et l'expression des protéines de jonctions serrées (ZO-1, occludine et claudine-1) sont alors affectées(86).

Plusieurs études ont démontré des gains thérapeutiques significatifs avec des probiotiques en comparaison avec des placebos. Après traitement par probiotiques, on note une réduction des ballonnements intestinaux et de la flatulence. Certaines souches peuvent réduire la douleur et provoquer un soulagement global (87).

Après 28 jours de supplémentation chez des patients atteints de SII, *L. plantarum* et *L. acidophilus* ont réduit la douleur de moitié et les symptômes de 55%. En 2005, après une étude de 8 semaines sur des sujets recevant  $10 \cdot 10^9$  cellules vivantes de *Bifidobacterium infantis* 35624 versus un groupe placebo, ceux qui ont ingéré les probiotiques quotidiennement ont été significativement soulagés des symptômes. Cette amélioration de qualité de vie a été accompagnée d'une normalisation du ratio des interleukines (II) 10 et 12 (II-10/II-12) qui était en faveur d'un état pro-inflammatoire au début de l'étude (88).

Selon le guide du « World Gastroenterology Organisation » de 2011, les probiotiques et prébiotiques qui ont fait leurs preuves chez les adultes sont :

- *Bifidobacterium infantis* 35624 à  $10^8$  UFC 1 fois par jour ;
- *B. animalis* DN-173 010 dans du lait fermenté à  $10^{10}$  UFC 2 fois par jour (Activia® de Danone) ;
- *L. acidophilus* SDC 2012,2013 à  $10^{10}$  UFC par jour ;
- *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bb99 et *Propionibacterium freudenrichii* ssp. *shermanii* à  $10^{10}$  UFC 1 fois par jour ;
- *B. longum* 101, *L. acidophilus* 102, *Lactococcus lactis* 103 et *S. thermophilus* 104 à  $10^{10}$  UFC 1 fois par jour ;
- Fructo-oligosaccharides à chaînes courtes à 5 g par jour ;
- Galacto-oligosaccharides à 3,5 g par jour ;
- *Bacillus coagulans* GBI-30,6086 à  $2 \times 10^9$  UFC 1 fois par jour ;

Parmi les laboratoires pharmaceutiques experts en micronutrition proposant des compléments alimentaires avec allégations de santé :

Le laboratoire PILEJE trouve intéressant de proposer chez ces patients, des micronutriments ayant un rôle démontré sur l'expression des protéines des jonctions serrées tels que les probiotiques *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus salivarius* (retrouvés dans le Lactibiane Tolérance® PILEJE dosé à 10 milliards de ferments lactiques par gélules (89)). Il est indiqué en cas d'alternance de diarrhée et constipation en plus des douleurs

abdominales. Ce laboratoire propose aussi, en association des prébiotiques, le zinc, le thé vert et la glutamine (Permealine intégral® des laboratoires PILEJE).

Proposé par le laboratoire NUTERGIA, Ergyphilus confort® est composé de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* et dosé à 6 milliards de souches. Ce laboratoire le propose dans les cas de désordres intestinaux.

Le laboratoire SOLGAR propose Advanced Multibillion Dophilus® dont chaque gélule contient 1,25 milliards de chaque souches probiotiques : *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, *L.paracasei*, *B. Lactis*.

Le laboratoire ARKOPHARMA propose Supraflore® composé de *Bifidobacterium longum*, *L.rhamnosus*, *L.helveticus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Bifidobacterium animalis spp. lactis*, et *L. acidophilus* dosés au minimum à 2 milliards de ferments lactiques par gélule.

**Tableau 3 - Quelques formules de probiotiques indiqués dans les cas de désordres intestinaux ou TFI (en jaune les probiotiques inscrits dans la liste du WGO de 2011)**

Lactibiance Référence®	Lactibiane Tolérance®	Ergyphilus Confort®	Advanced Multibillion Dophilus®	Supraflore®
<b>PILEJE</b>	<b>PILEJE</b>	<b>NUTERGIA</b>	<b>SOLGAR</b>	<b>ARKOPHARMA</b>
<i>Bifidobacterium longum</i>		<i>Bifidobacterium longum</i>		<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>Lactobacillus helveticus</i>				<i>Lactobacillus helveticus</i>
<i>Lactococcus lactis</i>				<i>Lactococcus lactis</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>				
	<i>Bifidobacterium lactis</i>		<i>Bifidobacterium lactis</i>	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>		
	<i>Lactobacillus salivarius</i>			
		<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
		<i>Bifidobacterium bifidum</i>		
			<i>Lactobacillus paracasei</i>	
				<i>Bifidobacterium animalis</i>

Bien que moins explorés, les probiotiques peuvent également trouver leur place dans la vulvovaginite à *Candida* appelée aussi candidose vulvovaginale. Elle est fréquente et le portage de *Candida* oscille entre 10 à 20%, l'espèce essentiellement en cause est *C. albicans* mais les *C. glabrata*, *C.tropicalis* et *C.krusei* peuvent aussi en être responsable.

Chez la femme adulte, les candidoses sont rares avant les premières règles et après la ménopause, par contre elles sont particulièrement fréquentes chez la femme enceinte.

Un dysfonctionnement hormonal peut être le point de départ avec le rôle prépondérant de la progestérone et/ou un dysfonctionnement immunitaire. L'importance de la colonisation vaginale

pendant la grossesse ainsi que les rechutes pendant la phase progestative du cycle menstruel sont alors expliqués par ces mécanismes.

Les vulvovaginites secondaires sont notamment associées à une grossesse ou à la prise d'antibiotiques, ces derniers ayant pour effet de réduire la flore lactique. En effet, l'écosystème vaginal, moins complexe que l'écosystème intestinal est composé par un seul groupe de bactéries, les lactobacilles qui constituent la flore de Doderlein. Celle-ci domine à 95%.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de l'application de souche de lactobacilles exogènes au niveau vaginal pour lutter contre différentes infections telles que les infections urinaires, les vaginoses bactériennes et les vaginites.

En 1992, sur 13 femmes qui présentaient de nombreuses récurrences de vaginites, celles ayant consommé pendant 6 mois quotidiennement 200 ml de lait fermenté contenant une souche de *Lb.acidophilus* (108 cellules par ml), ont présenté par la suite moins de récurrences que le groupe placebo (90). Cependant, les limites de certaines études réalisées sont souvent le nombre réduit de sujets, le nombre de patientes qui abandonnent le traitement avant la fin, et l'absence de groupe placebo.

Un effet bénéfique des probiotiques semblent exister dans le traitement des candidoses vaginales sans que les mécanismes en soient clairement élucidés (85). Parmi les mécanismes proposés pour expliquer l'activité anti-Candida de certaines souches probiotiques, on note une compétition nutritionnelle, la production et la sécrétion de molécules anti-Candida, un mécanisme de coagrégation entre les lactobacilles et *C.albicans*, la modulation immunitaire au sein de l'écosystème intestinal ou vaginal, ou le blocage des récepteurs épithéliaux pour les adhésines de *Candida* (91). L'intérêt des probiotiques dans les candidoses vaginales semble être une piste intéressante dont l'efficacité reste à prouver.

Très récemment, des études ont montré que les probiotiques trouveraient également leurs places dans la prise en charge de l'obésité, en utilisant des souches capables de favoriser la production de butyrate et/ou de diminuer l'inflammation de bas-grade. Cinq études cliniques ont été répertoriées et ont fait le lien entre l'obésité d'un individu et son microbiote intestinal. Ainsi, une modification de la composition du microbiote intestinal a été mise en évidence chez les individus obèses *versus* minces, ainsi que chez les patients en surpoids soumis à une prise en charge diététique ou chirurgicale (92)(93). L'utilisation des probiotiques est alors une piste intéressante lorsque l'on sait que l'obésité touche dans le monde près de trois cents millions de personnes selon l'OMS. Des investigations supplémentaires dans ce domaine restent néanmoins indispensables.

Toutefois, l'utilisation des probiotiques reste controversée et complexe dans plusieurs domaines. En effet, de nombreux travaux avaient suggéré l'intérêt des probiotiques vis-à-vis des diarrhées infectieuses (dus à *Clostridium difficile* et lors de l'antibiothérapie) alors qu'une étude publiée dans *The Lancet* en août 2013 conclut à l'absence d'effet dans cette indication (avec un supplément à base de bifidobactéries et lactobacilles).

Cette étude multicentrique randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par un placebo, porte sur près de 3 000 sujets âgés de 65 ans et plus, sous antibiothérapie (orale ou parentérale). Pendant 21 jours, ils ont reçu quotidiennement soit une préparation de lactobacilles et de bifidobactéries ( $6 \times 10^{10}$  organismes), soit un placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes quant à la fréquence et la sévérité de la diarrhée.

Suite à cette publication, l'*International Probiotics Association* (IPA) a commenté les résultats et les conclusions tirés par les auteurs en soulignant que ces derniers n'avaient pas pris en compte dans la discussion, les résultats positifs d'études antérieures menées avec le même probiotique. De plus, l'IPA souligne que les effets varient d'une espèce et d'une souche à l'autre, qu'il ne faut pas généraliser à tout un genre et qu'une absence d'effet démontré ne signifie pas un effet négatif (94)(95).

Enfin, dans l'édition 2014 du sommet « Gut Microbiota For Health » (GMFH), co-organisée par l'Association Américaine de gastroentérologie et la Société Européenne de Neurogastroentérologie et Motilité (bénéficiant de la subvention de l'Institut International de Danone), les médecins considèrent le microbiote intestinal comme un nouvel organe. Ils affirment que ce dernier a un effet bénéfique sur notre état santé.

De plus, ils annoncent que chez les patients souffrant de pathologies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) dans lesquelles les lésions inflammatoires détruisent la muqueuse intestinale, l'écosystème bactérien diffère de celui d'un individu sain. Ces altérations de la muqueuse ne sont pas dues à un seul type de bactérie mais à une perturbation de l'ensemble de l'écosystème intestinal, ce qui complique les choses. Les études visent alors maintenant à identifier les bactéries principalement protectrices ou pro inflammatoires responsables de l'état pathologique d'un individu. Dans ce sommet, le syndrome du côlon irritable et l'implication du microbiote intestinal dans cet état pathologique ont aussi été évoqués. Alors que la greffe fécale ou l'antibiothérapie non absorbable sont mentionnées, l'utilisation de probiotiques bien spécifiques reste, d'après ces médecins, la stratégie prédominante (96).

Alors que l'entière complexité du microbiote intestinal n'est pas encore élucidée et dévoilée, les études sont de plus en plus nombreuses pour découvrir dans quels domaines les probiotiques peuvent être utilisés de façon fiable et prouvés scientifiquement. L'académie nationale de médecine dans une de ses publications « conçoit que l'approfondissement des connaissances sur le microbiote intestinal puisse ouvrir des perspectives prometteuses dans les domaines de la prévention et dans le renouvellement des moyens de traitement de nombreuses maladies »(97). Chez l'Homme sain, de nombreux travaux sont encore nécessaires afin de comprendre davantage comment et dans quelles conditions les probiotiques peuvent agir pour le maintien de l'état de santé. Tous ces travaux pourraient permettre de cibler les applications des probiotiques chez des individus en fonction de l'âge, du traitement d'une pathologie ou de la prévention à long terme.

Il est désormais reconnu qu'une alimentation pauvre en produits végétaux, en fibres, ou riche en graisses saturées et en sucres rapides peuvent perturber l'écosystème intestinal. L'alimentation est encore à ce niveau un point clé de la prise en charge micronutritionnelle. La micronutrition fait de l'optimisation des fonctions digestives le préalable à toute prise en charge réussie.

En micronutrition, il est admis que la restauration d'un écosystème intestinal harmonieux est nécessaire à la dissipation de troubles fonctionnels digestifs ou de pathologies digestives mais aussi à la dissipation des perturbations fonctionnelles à distance (troubles infectieux, troubles cutanés, troubles ostéo-articulaires et dégénératifs) aux pathologies à distance (fibromyalgie, migraine...). Ce phénomène plus complexe où les symptomatologies extra digestives sont les conséquences d'un déséquilibre de l'écosystème intestinal nécessite une expertise micronutritionnelle qui ne sera pas abordée dans ce travail.

Un autre maillon que nous allons pouvoir aborder maintenant est celui des membranes des cellules de l'organisme, interface fonctionnelle entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire.

## **2.2 Le maillon membranaire : les acides gras**

De nombreux processus se réalisent au niveau des membranes cellulaires. C'est par elles que s'effectue la communication entre les cellules, les tissus, les organes et les systèmes via des messages ; elles permettent également l'entrée des nutriments, des vitamines, et minéraux dans le milieu intérieur via des systèmes de transports à leur surface ; elles assurent l'émission de substances fonctionnelles fabriquées par la cellule : hormones, neuromédiateurs et cytokines ; enfin elles participent aux phagocytoses et/ou pinocytoses.

Il est alors évident que pour chacune de ces fonctions, une membrane de structure optimale est requise. On y trouve des protéines, enzymes, transporteurs et récepteurs mais aussi et surtout une double couche lipidique dont les molécules caractéristiques sont appelées les phospholipides.

### 2.2.1 Généralités lipidiques et classification des acides gras

Les lipides sont des constituants indispensables pour l'organisme étant donné leurs différentes fonctions. On distingue :

- les **lipides de structures** : les phospholipides, composant de base des membranes biologiques permettent de délimiter et de compartimer la cellule. Ils sont composés d'une tête polaire, hydrophile (composée de glycérol) et d'une queue non polaire, hydrophobe constituée d'acides gras et tournée vers l'intérieur de la membrane. Ils assurent notamment la fluidité membranaire ;
- les **lipides de réserve** : les triglycérides localisés au niveau du tissu adipeux. Ils correspondent à la principale réserve énergétique de l'organisme et ont un rôle de protection thermique et mécanique de l'organisme ;
- les **lipides ayant une activité biologique** : les hormones stéroïdes jouent le rôle de messenger et de médiateur cellulaire.

Qu'elles soient simples (acides gras, glycérides, stérides et cérides) ou complexes (glycérophospholipides et sphingolipides), toutes ces molécules contiennent un acide gras qui peut être considéré comme l'élément de base des lipides.

Les acides gras, sous-famille lipidique la plus répandue dans notre organisme, sont des chaînes d'atomes de carbone plus ou moins longues liées à des atomes d'hydrogène et se terminant par une fonction acide. Ils se distinguent par le nombre de double liaison qu'ils renferment, ce qui génère trois groupes : les acides gras saturés (AGS), les acides gras monoinsaturés (AGMI) et les acides gras polyinsaturés (AGPI).

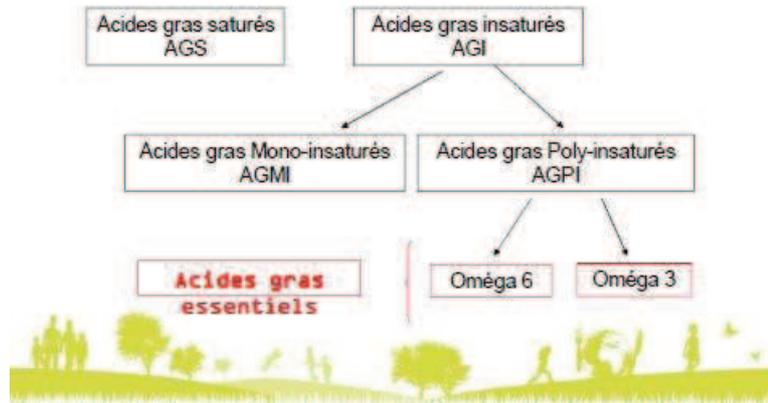


Figure 24 - Famille des lipides (Pileje)

La classification des acides gras comportent :

- ✓ Les acides gras volatils : ils sont courts (2 à 4 carbones) et passent facilement à l'état gazeux :
  - l'acide acétique (2 :0) qui est le nom usuel de l'acide éthanoïque
  - l'acide propionique (3 :0) ou acide propanoïque
  - l'acide butyrique (4 :0) ou acide butanoïque qui entre dans la composition du beurre.

Ces molécules sont retrouvées au niveau du côlon, produites par la flore intestinale et peuvent être absorbées par la muqueuse intestinale pour une utilisation énergétique.

- ✓ Les acides gras saturés : Les chaînes aliphatiques sont dépourvues de double liaison, seule la fonction carboxylique est dotée de propriétés réactionnelles. Parmi les plus fréquents, on répertorie :
  - l'acide laurique (12 :0) présent dans le laurier ;
  - l'acide myristique (14 :0) présent dans la muscade ;
  - l'acide palmitique (16 :0) abondant dans les graisses animales et dans les huiles végétales telles que l'huile de palme. C'est sous cette forme que s'effectue la biosynthèse des acides gras dans l'organisme ;

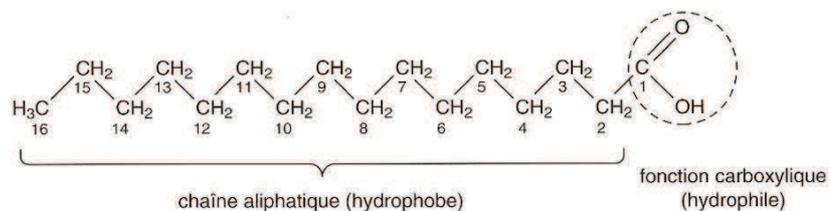


Figure 25 - L'acide palmitique

- l'acide stéarique (18 :0) abondant dans les graisses animales ;
- l'acide arachidique (20 :0) retrouvé dans l'arachide.

- ✓ Les acides gras insaturés : L'acide gras est qualifié de mono-insaturé lorsqu'il présente une double liaison au niveau de la chaîne carbonée et d'acide gras polyinsaturé lorsqu'il y en a au moins deux.

Les plus fréquents sont :

- Parmi les acides gras monoinsaturés :
  - l'acide palmitoléique (16 :1 n-7) présent dans les graisses animales telles que les poissons marins ;
  - l'acide oléique (18 :1 n-9) très abondant dans les huiles végétales et notamment l'huile d'olive ;
- Parmi les acides gras polyinsaturés :
  - l'**acide linoléique (18 :2 n-6)** présent dans le lin et retrouvé dans les huiles végétales (tournesol, soja, maïs...) ;
  - l'**acide  $\alpha$ -linoléique (18 :3 n-3)** présent dans les huiles végétales (colza, noix, cameline...) ;
  - l'acide arachidonique (20 :4 n-6) présent dans les viandes ;
  - l'**acide eicosapentaénoïque (EPA)** (20 :5 n-3) retrouvé dans les graisses de poisson ;
  - l'**acide docosahexaénoïque (DHA)** (22 :6 n-3) présent dans les poissons.

D'une manière générale, les acides gras saturés et mono-insaturés composent une bonne partie de la fraction lipidique des aliments dérivés du règne animal exceptés ceux contenus dans les poissons, mollusques et coquillages.

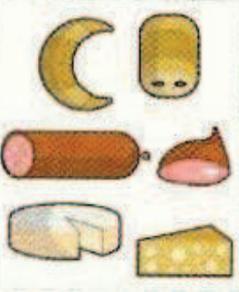
ACIDES GRAS SATURÉS	ACIDES GRAS MONOINSATURÉS	ACIDES GRAS POLYINSATURÉS (et acides gras essentiels)	
<b>AGS</b> (ex : acide palmitique, acide stéarique)	<b>AGMI OMÉGA 9</b> (ex : acide oléique)	<b>AGPI OMÉGA 6</b> (Ex : AL, GLA, DGLA)	<b>AGPI OMÉGA 3</b> (Ex : ALA, EPA, DHA)
	 OLIVE	 TOURNESOL	 COLZA

Figure 26 - Les trois groupes d'acides gras (Pileje)

Concernant la configuration spatiale des acides gras saturés, tous les sites de liaison de chaque atome de carbone sont occupés, cette chaîne est donc linéaire. Les acides gras saturés à longue chaîne se présentent donc exclusivement sous la forme de graisse solide telle que le beurre ou le saindoux.

Les acides gras mono-insaturés, eux, peuvent subir l'action d'enzymes spécifiques, les désaturases, qui procèdent à l'arrachement de deux atomes d'hydrogène de la chaîne. Ceci a pour conséquence le changement du type de liaison qui passe de simple et saturée à double et insaturée, très vulnérable à l'oxydation.

D'autre part, les acides gras peuvent adopter une configuration de type « cis » ou « trans ». Pour la première configuration, lors de la désaturation, les atomes d'hydrogènes manquant sont du même côté et la chaîne présente un coude et une angulation de  $120^\circ$ , il n'y a plus de configuration linéaire de cette chaîne qui adopte une forme de tuile. Cette configuration est importante pour la fluidité membranaire. La configuration « trans » a lieu lorsque les deux atomes d'hydrogène manquant ne figurent pas du même côté. Il n'y a pas angulation mais rotation de la chaîne sur elle-même qui reste linéaire. Les acides gras poly-insaturés qui voient leurs nombres de doubles liaisons augmenter sur la chaîne carbonée introduisent à chaque fois une angulation de plus, l'espace occupé est alors de plus en plus important.

Ainsi, la présence de phospholipides avec des acides gras insaturés dans la membrane permet à celle-ci d'être fluide et d'assurer une activité physiologique normale. *A contrario*, une membrane constituée uniquement d'acides gras saturés, sera une membrane rigide et par conséquent qui pourra entraîner un fonctionnement pathologique.

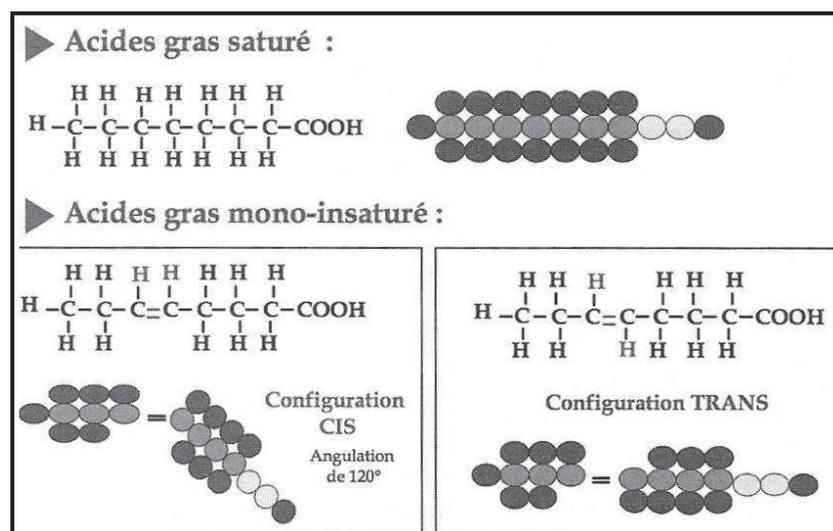
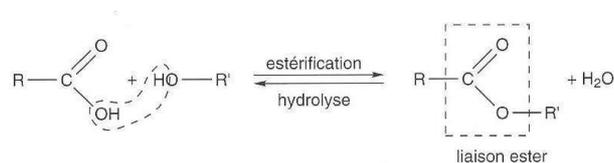


Figure 27 - Configuration spatiale des acides gras (3)

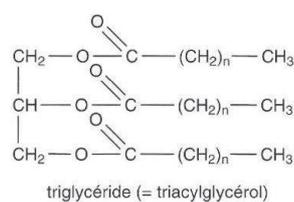
Une propriété physique importante de l'acide gras est son point de fusion qui est fonction de la longueur de sa chaîne carbonée. Lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente, le point de fusion augmente. Les doubles liaisons quant à elles, diminuent grandement le point de fusion des acides gras à chaîne longue puisqu'elles les amènent à se replier sur eux-mêmes.

La présence de doubles liaisons à l'intérieur des acides gras insaturés les rend également plus sujets à l'oxydation et aux altérations qui résultent du chauffage. Lorsqu'ils sont oxydés, les acides gras polyinsaturés essentiels n'ont plus la capacité de remplir leurs fonctions dans l'organisme. Ainsi, les graisses animales (riches en acides gras saturés) sont encore solides à température ambiante, alors que les huiles végétales (riches en acides gras insaturés) sont déjà liquides (29).

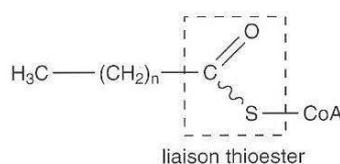
Les acides gras sont dotés de propriétés chimiques. Ils peuvent notamment subir des réactions d'estérification (**figure 28**) grâce à l'implication de la fonction carboxylique (R-COOH). Il s'agit d'une condensation avec une fonction alcool et cette réaction est importante pour l'utilisation des acides gras dans l'organisme. En effet, cette réaction permet leur stockage (avec le glycérol sous forme de triglycéride (**figure 29**)), essentiellement au niveau du tissu adipeux. De plus, elle permet leur utilisation métabolique via la  $\beta$ -oxydation (catabolisme des acides-gras) lorsqu'elle a lieu avec le coenzyme A (noté CoA-SH). C'est un acylCoA (**figure 30**), présentant une liaison thioester qui est formé. Cette liaison se caractérise par un haut potentiel énergétique permettant d'amorcer les réactions enzymatiques en utilisant les acides gras. On parle de réaction d'activation des acides gras.



**Figure 28 - Réaction d'estérification**



**Figure 29 - Structure d'un triglycéride**



**Figure 30 - Structure de l'acylCoA**

## 2.2.2 Lipides et membranes : rôles des acides gras essentiels et du cholestérol

### 2.2.2.1 Introduction aux oméga-3 et oméga-6

L'organisme peut se servir de deux acides gras dits **essentiels**, pour fabriquer tous les autres lorsque l'alimentation n'en fournit pas suffisamment :

- la série des AGPI n-6 ou  $\omega$ 6 dont le précurseur et le représentant majeur est l'**acide linoléique (LA)** ( $C_{18}:2n-6$ ). Il est indispensable à la synthèse des autres composants de la famille des **oméga-6**. La première double liaison est sur le 6<sup>ème</sup> atome de carbone. Son dérivé majoritaire est l'**acide arachidonique** ;

- la série des AGPI n-3 ou  $\omega$ 3 dont le précurseur indispensable est l'**acide  $\alpha$ -linoléique (ALA)** ( $C_{18}:3n-3$ ), utilisé pour la synthèse des acides gras de la famille des **oméga-3**. La première double liaison est sur le 3<sup>ème</sup> atome de carbone.

Ces deux acides gras en tête de série, LA et ALA, doivent être présents en quantité suffisante dans l'alimentation puisque le corps humain est incapable de les fabriquer lui-même, seuls les végétaux en sont capables. Cette classe de nutriments appelée « acides gras essentiels » se distingue des vitamines car ils peuvent être en plus utilisés comme source d'énergie. Autrefois, nommée « vitamine F », cette appellation a été abandonnée pour cette raison.

Deux acides gras à très longue chaîne et hautement insaturés sont souvent associés aux acides gras essentiels, il s'agit de l'**acide éicosapentaénoïque ( $C_{20}:5n-3$ ) (EPA)**, un précurseur de prostaglandines et l'**acide docosahexaénoïque ( $C_{22}:6n-3$ ) (DHA)** essentiel à la structure des membranes cellulaires, notamment cérébrales.

Ils peuvent tous les deux être synthétisés à partir de l'ALA de la famille des oméga-3. Cependant le DHA, contrairement à l'EPA, ne peut être synthétisé en quantité suffisante pour répondre aux besoins de l'organisme, même en présence d'ALA. Le DHA est, de ce fait, considéré comme indispensable alors que l'EPA est considéré comme conditionnellement indispensable(98).

Les deux AGPI indispensables, l'acide linoléique et l'acide alpha-linoléique, sont des constituants essentiels des phospholipides membranaires. Ils contrôlent la fluidité et la perméabilité des membranes ainsi que les échanges cellulaires. Ce sont aussi les précurseurs de prostaglandines,

médiateurs cellulaires de l'information. Ubiquitaires, ces médiateurs agissent très brièvement, localement et de façon spécifique selon les tissus en participant à la signalisation cellulaire.

Ainsi, à partir de l'acide linoléique vont se former les acides gras oméga-6 et notamment un dérivé abrégé « DGLA » ou acide di-homo gamma-linolénique d'où dérive l'acide arachidonique.

A partir de l'acide alpha-linolénique vont être synthétisés les acides gras oméga-3 : EPA et DHA.

Dans l'organisme, les chaînes de dégradation des acides LA et ALA passent par les mêmes enzymes et notamment par la « delta-6-désaturase ». Cette enzyme-clef en intervenant sur le métabolisme de ces deux acides gras essentiels génère une compétition entre eux. Leurs proportions respectives vont donc décider de la prédominance des dérivés d'une voie par rapport à l'autre.

L'organisme peut synthétiser EPA et DHA à partir de l'ALA (chef de file des oméga-3 ; le fameux acide gras du « régime crétois ») dont la quantité n'est pas toujours optimale, surtout quand l'apport de l'alimentation en LA (oméga-6) est élevé(99) (100).

En effet, par ce phénomène de compétition chacun des deux dérivés issus des oméga-6 ou oméga-3 diminue la synthèse de ceux de la voie concurrente, ainsi la présence de DGLA peut inhiber la synthèse d'EPA. Un rapport optimal doit exister entre ces deux acides gras essentiels.

Enfin, la delta-6-désaturase fait intervenir de nombreux cofacteurs (fer, zinc, magnésium et vitamine B<sub>6</sub>) permettant son efficacité optimale. Celle-ci semble aussi être compromise en cas de stress chronique, d'hyperinsulinisme, de restriction caloriques, en cas de dyslipidémie, avec l'âge et en présence de certains virus (3).

Certains de ces acides gras peuvent être tirés de notre alimentation, palliant certains déficits de synthèse. On trouve l'acide arachidonique à des taux élevés dans la viande (pigeon, canard, bœuf ou agneau) la peau des volailles, l'andouille, le pâté de campagne, les œufs ou la cervelle(23). EPA et DHA sont, eux, à des taux très importants dans les poissons gras et l'huile de colza. Néanmoins, les habitudes alimentaires actuelles privilégient plutôt les aliments contenant de l'acide arachidonique.

### 2.2.2.2 Rôles des oméga-3 et oméga-6

Sur le plan de la santé, l'importance des acides gras essentiels, a été évoqué initialement dans les écrits du Dr Catherine Kousmine. Elle s'explique par leur transformation dans le cadre de réactions annexes. Dans l'organisme, les fonctions des acides gras essentiels et de leurs dérivés sont multiples :

- constituant des phosphoglycérides membranaires, ils participent à l'intégrité structurale et fonctionnelle des membranes cellulaires ;
- ils tendent à abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang en réduisant la synthèse des lipides dans l'organisme, exerçant une action sur l'expression de certains gènes ;
- ils sont indispensables au développement des systèmes nerveux et reproducteur et interviennent dans le mécanisme de la vision ;
- ils permettent la composition des molécules appelées sphingolipides qui assurent l'intégrité de la peau et qui régulent l'activité cellulaire ;
- ils interviennent dans la régulation des processus immunitaires et inflammatoires ; ils sont précurseurs de substances régulatrices : les éicosanoïdes dont font parties les prostaglandines, ce qui explique leurs actions sur la fonction cardiovasculaire et inflammatoire.

Ainsi, oméga-3 et oméga-6 sont les précurseurs de nombreux autres composés dans l'organisme qui interviennent dans les régulations de la pression artérielle et des réponses inflammatoires. Les études, de plus en plus précises, laissent penser que les acides gras oméga-3 confèrent une protection contre les maladies cardiaques (mort subite par exemple) et exercent un effet anti-inflammatoire pouvant être important dans les maladies cardiovasculaires et autres pathologies. Plus particulièrement, l'autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a confirmé que l'apport nutritionnel en acides gras oméga 3 insaturés (EPA et DHA) a des bienfaits démontrés sur la santé en contribuant (101) :

- à la réduction de la pression artérielle (entre 2g et 4g/ jour d'EPA et DHA) ;
- à la réduction du taux de triglycéride dans le sang (entre 2 g/jour et 4g/jour d'EPA et DHA) ;
- au fonctionnement normal du cœur (250 mg/jour) ;
- au maintien de la bonne santé cardiovasculaire générale chez l'adulte et l'enfant (250 mg/jour) ;
- à un effet positif sur le maintien de la santé mentale (dépression, démence dont maladie d'Alzheimer) ; EPA et DHA jouent un rôle dans le fonctionnement cérébral.

Il a été conclu que l'ingestion de doses supplémentaires d'EPA et de DHA combinés n'excédant pas 5g quotidiennement ne comportait aucun risque pour la population générale.

Ainsi, les acides gras oméga-3 jouent un rôle primordial dans le maintien d'un bon état de santé notamment parce qu'ils permettent la production des cytokines, ces messagers chimiques qui ont une activité anti-inflammatoire, anti-cancéreuse, anti-allergique et anti-agrégante. Grâce à ces propriétés, on confère aux oméga-3 plusieurs rôles notamment sur le plan de la prévention cardiovasculaire.

Le meilleur exemple de cette prévention est tiré d'une population particulière : les Esquimaux du Groënland. Leur alimentation apporte de grandes quantités d'AGPI oméga-3 et ils ont une très faible incidence d'infarctus du myocarde. En effet, de nombreux travaux expérimentaux et cliniques confirment que les oméga-3 modifient profondément les fonctions plaquettaires et endothéliales, le métabolisme des lipoprotéines et l'initiation de la réaction inflammatoire. On leur confère donc un rôle protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose et de ses complications.

Les thromboses peuvent être favorisées par une augmentation de l'agrégation plaquettaire, une diminution du temps de saignement et une augmentation des facteurs de coagulation. Les plaquettes ont donc un rôle primordial et leurs membranes contiennent des acides gras qui déterminent leur réactivité. L'agrégabilité plaquettaire et la vasomotricité sont régulées par les eicosanoïdes (thromboxane et prostacycline) dont la synthèse dépend du métabolisme des AGPI des membranes plaquettaires et endothéliales. Des études ont démontré une augmentation des AGPI oméga-3 au sein des membranes des plaquettes, des érythrocytes et des leucocytes après absorption d'huile de poisson.

L'activité proagrégante et vasoconstrictrice est assurée par le thromboxane 2 (TXA2), un facteur plaquettaire dérivant de l'acide arachidonique (AGPI oméga-6). De ce même acide gras dérive également la prostacycline 2 (PGI2) (produite par les cellules endothéliales), facteur endothélial cette fois-ci antiagrégant et vasodilatateur, soit l'antagoniste du TXA2. L'agrégabilité plaquettaire et la vasodilatation sont déterminées par l'équilibre entre TXA2 et PGI2.

Au niveau des membranes cellulaires, lorsque la proportion des AGPI oméga-3 augmente, l'EPA entre en compétition avec l'acide arachidonique, il y a formation de TXA3 plaquettaire et de prostacycline 3 (PGI3) endothéliale. Ce dernier a une activité similaire au PGI2 alors que le TXA3 est un composé inactif. L'équilibre se voit alors déplacé avec pour conséquence une diminution de l'agrégabilité plaquettaire, une vasodilatation plus importante et un accroissement du temps de saignement (102)(103). Les études montrent une réduction significative des accidents vasculaires chez les consommateurs de poissons gras au rythme de 2 à 3 fois par semaine.

Sur d'autres plans, les oméga-3 pourraient jouer un rôle dans le cas de diabète non insulino-dépendant en influant sur le fonctionnement des récepteurs à l'insuline et augmentant la sensibilité à l'insuline notamment. Dans le cas de l'obésité, il a été démontré une dépense énergétique plus élevée lors de la consommation d'un régime riche en AGPI comparativement à un régime riche en acides gras saturés (102). En restaurant la fluidité membranaire permettant l'optimisation des récepteurs lymphocytaires, le chimiotactisme des macrophages et la diminution des épisodes infectieux, les oméga-3 se révéleraient également bénéfique pour le système immunitaire. Enfin, les oméga-3 ont leur carte à jouer dans le phénomène de dépression. Finalement, les oméga-3 contribuent à la fluidité et à la perméabilité membranaire de toutes les cellules de l'organisme et donc de leur bon fonctionnement.

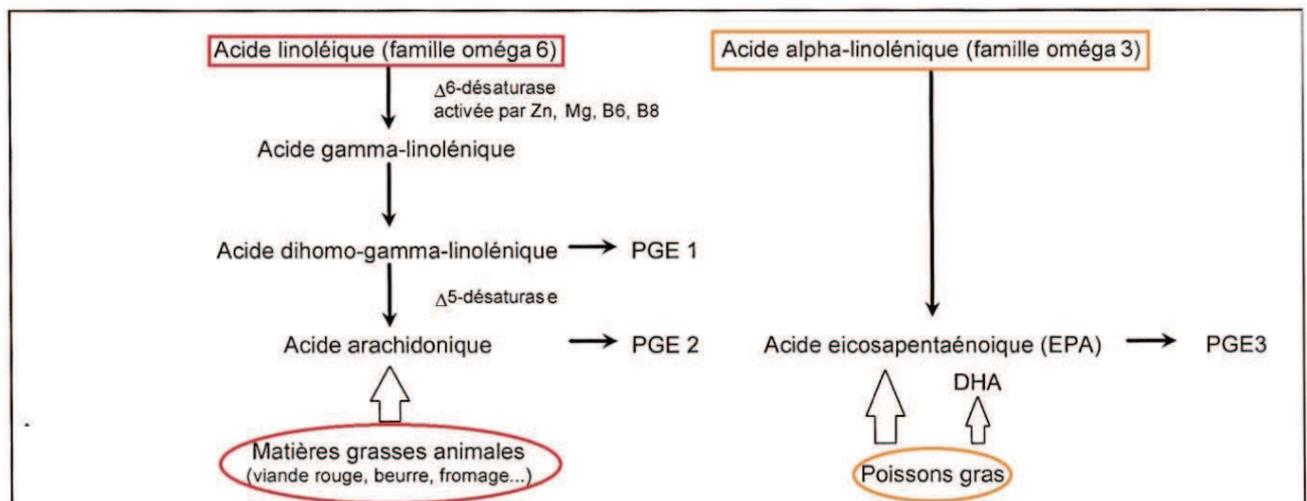


Figure 31 - Schéma des AGPI (99)

### 2.2.2.3 Rôle du cholestérol

Pour clôturer la partie consacrée à la composition membranaire, un petit point sur le cholestérol s'impose. Le cholestérol est un constituant lipidique de toutes les membranes cellulaires où il s'associe aux phospholipides et aux protéines. Sa configuration stérique lui permet de s'associer de façon privilégiée avec les molécules de lécithine (phosphatidylcholine) et d'autres molécules plus complexes, les sphingomyélines. Il participe donc à l'ancrage des éléments membranaires. C'est dans la gaine de myéline des fibres nerveuses qu'il y apparaît au taux le plus élevé. Ceci explique que tout processus provoquant une chute brutale de la cholestérolémie affecte la dynamique membranaire, en particulier au niveau du cerveau. Le cholestérol sert également à synthétiser les acides biliaires indispensables à l'activité digestive (assimilation des lipides et des vitamines liposolubles).

De plus, le cholestérol est le précurseur des hormones stéroïdiennes telles que les œstrogènes et la testostérone. Il est le précurseur de la vitamine D.

Ce lipide peut provenir de l'alimentation (15 à 30 %) mais aussi être synthétisé de façon endogène notamment au niveau hépatique. Une régulation au niveau de sa synthèse et de son absorption intestinale permet de maintenir un niveau stable de cholestérol dans l'organisme en fonction des besoins et de la quantité disponible.

Les lipoprotéines correspondent aux formes de cholestérol circulant (98) :

- les VLDL (Very Light Density Lipoprotein) qui transportent les triglycérides vers les tissus adipeux ;
- les LDL (Low Density Lipoproteins) qui transportent le cholestérol et les triglycérides vers les tissus périphériques utilisateurs ;
- les HDL (High Density Lipoproteins) qui captent l'excès de cholestérol non utilisé par les tissus pour le ramener au foie afin qu'il soit éliminé par voie biliaire.

Depuis longtemps, le cholestérol est considéré comme faisant partie des facteurs de risque de l'athérosclérose, maladie à l'origine des accidents vasculaires. Aujourd'hui, on sait en fait que le taux total de cholestérol n'est pas un bon critère. Les fractions de cholestérol sont différenciées : une augmentation de LDL constitue ainsi un facteur de risque alors qu'une élévation de HDL est un facteur de protection. En dehors des causes génétiques, les hypercholestérolémies acquises sont notamment d'origine alimentaire et l'alimentation occidentale les favorisent. En effet, elle est caractérisée par une richesse en acides gras saturés (en règle général la plus part de ces acides gras augmentent le taux de cholestérol total et de LDL), au détriment des acides gras polyinsaturés (qui tendent à diminuer la quantité de cholestérol circulant et limiter sa peroxydation). De plus, cette alimentation est également caractérisée par une quantité limitée en fibres solubles (pouvant augmenter la proportion de cholestérol absorbé) et plutôt de nature hypercalorique (augmente la production et le stockage des acides gras)(104).

Ainsi, échanges tissulaires, processus de transport de nutriment, échange d'informations et plus globalement fonctionnement des systèmes nerveux, endocriniens et immunitaires sont conditionnés par l'état des membranes dont dépend directement la nature des apports alimentaires en lipides et en cofacteurs.

## 2.2.3 Les lipides dans l'assiette

La part recommandée des lipides dans l'apport énergétique se situe entre 35 et 40%.

La tendance actuelle, mais qui existe depuis déjà un certain temps, est celle d'un déficit généralisé en oméga-3. Les ANC en ALA sont de 2g/jour. Selon l'étude SUVIMAX, les apports en oméga-3 sont insuffisants en France puisqu'ils sont inférieurs de 50 à 80% ANC. Selon des études menées à l'échelle de la population française les hommes en consommeraient 0,6g/jour et les femmes 0,5g/jour (105).

### 2.2.3.1 Rapport oméga 6/oméga 3

Le bon équilibre représente un rapport oméga 6 / oméga 3 égal à 4. Une alimentation équilibrée doit contenir fois plus d'acides gras oméga-6 que d'acides gras oméga-3. Le régime alimentaire typique des pays développés (régime occidental) contient environ 14 à 25 fois plus d'acides oméga-6 que d'acides oméga-3 et de nombreux chercheurs estiment que ce déséquilibre est un facteur significatif dans l'augmentation des troubles inflammatoires notamment. En effet, ce rapport « idéal » a été mentionné suite à des données, évoquant le parallèle entre l'augmentation des maladies cardiovasculaires (au cours de ces 150 dernières années) d'une part et des apports en oméga-6 augmentés avec des apports en oméga-3 diminués d'autre part. Néanmoins, d'après certains experts, il faudrait surtout augmenter la part alimentaire en ALA, EPA et DHA afin d'obtenir des taux souhaités dans l'organisme sans qu'une diminution de celle de l'acide linoléique et de l'acide arachidonique soit nécessaire.

Visualisons maintenant concrètement où se trouvent tous les lipides que nous avons cités précédemment.

### 2.2.3.2 Sources alimentaires lipidiques

Les acides gras saturés : ils sont essentiellement issus du règne animal. On les trouve notamment dans le lait entier, le beurre ou la crème dont la teneur en lipide est visible. Aussi, on les trouve dans des graisses qualifiées souvent de « cachées », issues du lait et incorporées aux quiches,

viennoiseries, tartes salées, pâtisseries industrielles et aliments industriels tout prêt à la consommation. Ces acides gras sont aussi constitutifs des viandes et des abats.

Les acides gras mono-insaturés : ils sont principalement dans les huiles végétales et notamment l'huile d'olive qui est très riche en acide oléique ce qui lui confère sa haute stabilité. On les trouve également dans les avocats, les fruits oléagineux tels que les amandes, le chocolat noir ou la viande de canard.

Les acides gras polyinsaturés : les oméga-6 sont en abondance dans quasiment tout le règne végétal, ce sont notamment les graisses de réserve des graines (55% des graisses des graines du maïs, 60% des graisses des graines du soja et 70% des graisses des graines du tournesol).

Quant aux oméga-3, ils se font d'une plus grande rareté. Ce sont principalement les graisses des structures des végétaux (70% des graisses de l'herbe et 70% des graisses des algues et une exception, 60% des graisses du lin).

Concrètement, les huiles végétales relèvent globalement d'un fort taux en acide linoléique (famille des oméga-6), avec un record pour l'huile de tournesol ce qui perturbe ainsi l'équilibre des acides gras polyinsaturés lorsqu'elle est la seule source d'apport en huile végétale (favorisé par une alimentation à l'extérieur, au restaurant par exemple).

L'acide arachidonique est présent en quantité notable dans les viandes, les œufs, les abats et surtout la peau des animaux. Un « gros mangeur » de viande pourra alors voir là aussi son équilibre entre les deux familles d'AGPI perturbé.

Du côté des AGPI de la lignée des oméga-3 dont dérive le précurseur essentiel, l'ALA, on le trouve dans les noix, l'huile de colza, l'huile de noix ou l'huile de lin. Cette dernière a l'inconvénient d'être trop riche en acides gras essentiels favorisant son rancissement, on ne doit ainsi pas la trouver à la vente en France. Les indiens tirent de l'ALA de l'huile de moutarde et les Crétois à partir du pourpier et des noix.

Afin de palier à ce déficit général dans l'environnement, une margarine au colza a été employée par Serge Renaud dans son travail mené à Lyon. En Bretagne, des graines de lin ont été introduites dans le pain et dans la nourriture destinée aux poules afin d'accroître la teneur en oméga-3 de ces aliments, qui a inspiré par la suite la filière « Bleu-Blanc-Cœur ».

Enfin, comme nous l'avons déjà mentionné, il existe des sources spécifiques d'acides gras oméga-3 : EPA et DHA dans les graisses et chair de poisson gras (principalement issues des mers froides grâce au plancton ou aux algues qu'ils mangent) tels que le maquereau, le hareng, la sardine, le thon, le saumon ou les anchois. Seule condition pour que cette richesse soit avérée, c'est qu'ils ne soient pas issus d'élevage et nourris au grain.

Les acides gras « trans » : ce sont les acides trans-vaccéniques trouvés dans le règne végétal, dans les aliments transformés (biscuits, cake, viennoiseries, margarine..) d'une part et les acides élaïdiques, caractéristiques du règne animal, retrouvés dans les laitages, les viandes et aliments qui en dérivent d'autre part. Lors des opérations qui produisent le durcissement des huiles végétales (hydrogénation), l'acide gras linoléique doublement insaturé (C18:2) se transforme en acide oléique *cis* monoinsaturé (C18:1), qui change de configuration pour devenir acide élaïdique *trans* (C18:1 trans-9), considéré comme nocif. En France, les margarines ne renferment plus d'acides gras « *trans* », retrouvés à *contrario* en Amérique du Nord. Ce sont ces acides gras « *trans* » qui contribuent significativement à une majoration du risque cardio-vasculaire.

Le cholestérol : La majeure partie du cholestérol sanguin est naturellement produite par le foie et le reste est absorbé par l'organisme qui l'extrait des aliments contenant du cholestérol alimentaire. Il est principalement trouvé dans les aliments d'origine animale, la cervelle, les jaunes d'œufs, la volaille, le foie gras, les rognons, la viande rouge, certains types de mollusques et crustacés et les produits laitiers (23).

## 2.2.4 De l'assiette à la cellule

Ainsi répertoriés, nous sommes maintenant « maître » de nos choix alimentaires pour optimiser notre état de santé lorsqu'il s'agit de nos apports lipidiques. Néanmoins, nous ne sommes pas les seuls décideurs d'une utilisation optimale de ces graisses. En effet, d'autres paramètres, en plus du simple choix alimentaire pratiqué, vont décider du statut en lipides dans la cellule et de la qualité des membranes qui en découle.

Les acides gras de nos aliments consommés vont devoir être transformés et libérer les lipides qu'ils renferment grâce au phénomène de digestion. Celle-ci peut-être plus ou moins efficace et représente alors un premier facteur de différence.

Une fois les acides gras libérés, ils doivent être assimilés au niveau intestinal. Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit encore bien là d'un deuxième facteur de différence, tant la flore et la muqueuse intestinales peuvent être perturbées. De plus, il faut tenir compte de la participation d'enzymes digestives telles que les lipases dont il existe un important polymorphisme. Ainsi, certains individus se trouvent mal armés pour digérer les apports en lipides que d'autres tolèrent très bien. En outre, précédant l'action de la lipase (surtout d'origine pancréatique) qui libère les acides gras du glycérol, un travail préalable indispensable de mise en émulsion des graisses par les acides biliaires

est nécessaire. Ce travail permet de solubiliser des particules de graisses dans un liquide hydrophile, sans que la digestion des corps gras ne pourrait s'opérer. Il concerne l'ensemble des éléments lipidiques de la ration alimentaire. C'est à ce niveau que les rôles du foie et de la vésicule biliaire ont une importance considérable puisqu'ils permettent la production efficace des acides biliaires.

Ainsi, toute agression hépatique (d'origine virale par exemple) ou pullulation microbienne au niveau de l'intestin grêle auront un impact négatif sur la transformation et l'assimilation des acides gras. S'en suit la dernière étape qui consiste à métaboliser les acides gras dans l'organisme. C'est là qu'existe le plus important facteur de différence puisque comme nous l'avons vu précédemment, les deux chefs de file des familles des oméga-3 et oméga-6 (respectivement acide linoléique et acide alpha-linolénique) sont en compétition dans leur transformation enzymatique via une seule et unique enzyme la delta-6 désaturase. Cette dernière est elle-même soumise à des différents facteurs limitants. Elle est très sensible au stress, inhibée par l'adrénaline et le cortisol, à l'insuline et aux apports en sucres rapides. L'insuline, influe sur le métabolisme lipidique dans le sens d'une synthèse accrue du cholestérol, des acides gras saturés et d'éicosanoïdes pro-inflammatoires, pro-aggrégants, pro-allergisants et vasoconstricteurs.

D'autres facteurs limitants cette transformation enzymatique sont les acides gras « trans », les virus et certains micronutriments tels que le fer, le zinc, le magnésium et la vitamine B6 (3)(106).

D'autre part, il existe également des régulations complexes liées au statut hormonal, au métabolisme et à la nutrition, au niveau des enzymes de conversion des chefs de file des familles des oméga-3 et 6 en leurs dérivés à longue chaîne.

Enfin, on note également que les acides gras essentiels sont très fragiles vis-à-vis de la peroxydation due à l'agression par les radicaux libres.

Tous ces facteurs que nous venons d'énumérer accentuent la probabilité d'un éventuel déficit, y compris chez un sujet dont les apports au niveau de l'assiette seraient à priori optimaux. Les lipides membranaires font donc bien partie d'autre maillon « faible » de l'individu (3). A ce niveau, le rôle du pharmacien est avant tout d'optimiser les apports en ces acides gras essentiels en rappelant leurs principales sources alimentaires et si besoin de les orienter vers un complément alimentaire. Dans la mesure où cela serait insuffisant, le pharmacien peut orienter le patient vers une consultation micronutritionnelle.

## 2.3 Le maillon cérébral : les neurotransmetteurs

Le cerveau, organe fascinant du corps humain, a besoin des aliments pour se construire et se maintenir ainsi que pour fonctionner harmonieusement. La physiologie du cerveau implique une quarantaine de nutriments puisés dans l'apport alimentaire et notamment 13 vitamines, au moins 15 minéraux, 8 acides aminés et 4 acides gras indispensables.

Les facteurs nutritionnels, en plus des facteurs génétiques (par l'intermédiaire de l'expression phénotypique de certaines enzymes) et des facteurs environnementaux interviennent sur l'équilibre de la biosynthèse des neurotransmetteurs présents dans le système nerveux central et périphérique. Ils interviennent à différents niveaux dans la synthèse, la libération, la mobilisation et l'action des neuromédiateurs.

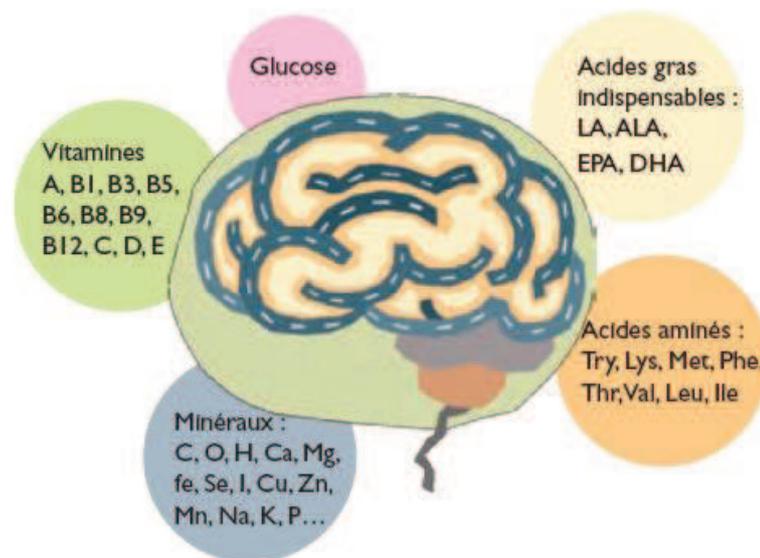


Figure 32 - Principaux nutriments indispensables au fonctionnement cérébral (107)

### 2.3.1 Rôle des minéraux, des vitamines et des acides gras

Détaillés dans la partie de ce travail consacré aux micronutriments, mais plus spécifiquement ici, les micronutriments intéressants pour le bon fonctionnement cérébral sont le fer, le magnésium et les acides gras.

**Le fer :** Il a sa place dans la synthèse des neuromédiateurs en tant que coenzyme des hydroxylases telles que la 5-HT-hydroxylase et la tyrosine hydroxylase. Un certain nombre de données

expérimentales suggèrent que la déficience en fer induit un dysfonctionnement de la voie dopaminergique.

**Le magnésium** : Son importance est notable dans les phénomènes de stress. Le cercle vicieux du stress chronique s'explique de la manière suivante : sous l'impulsion de l'adrénaline, l'entrée massive de calcium dans les cellules du système nerveux s'accompagne d'une fuite de magnésium, augmentant l'excitabilité neuromusculaire et de ce fait la vulnérabilité aux autres stimulations. Cela génère un épuisement (108).

D'autre part, les personnes présentant le génotype HLA B35, ce qui concernerait 18% de la population en France, seraient plus sensibles au déficit en magnésium car elles présentent moins de rétention magnésienne au niveau cellulaire. Cela les expose à une plus grande vulnérabilité au stress (109).

Enfin, le magnésium a un rôle clé dans de nombreux systèmes enzymatiques modulant la libération des neuromédiateurs (110).

**Les acides gras** : Ils entrent dans la composition des membranes cellulaires et jouent un rôle de neuromodulateurs. De part leur configuration spatiale, les AGPI jouent un rôle prépondérant dans la fluidité membranaire neuronale et la transmission des neuromédiateurs (111).

Il a été constaté que l'organisme des personnes déprimées présentait de faibles taux sanguins d'AGPI oméga-3 à longue chaîne (notamment EPA et DHA) et qu'une corrélation inverse existait entre les taux plasmatiques en AGPI oméga-3 et la sévérité des troubles dépressifs (112). Ceci pourrait notamment être expliqué par un phénomène d'insensibilité des récepteurs aux neuromédiateurs lorsque la concentration en acides gras à longue chaîne est inadéquate.

Une étude évaluant l'intérêt de l'apport en oméga-3 enrichi en EPA chez des femmes d'humeur instable a démontré une diminution de l'agressivité et une régulation de l'humeur après 8 semaines de traitement comparé au groupe placebo (113).

Enfin, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de distinguer un effet de l'EPA seul, du DHA seul, ou de l'association EPA/DHA dans l'amélioration de l'état dépressif. De plus, les études ne permettent pas de déterminer exactement à quelle dose ils sont efficaces et dans quel type précis de maladie dépressive ou psychique ils le sont.

L'intérêt nutritionnel de ces micronutriments est donc clair au niveau cérébral. Intéressons-nous maintenant aux neurotransmetteurs à travers trois axes.

## 2.3.2 Axe dopaminergique

**Synthèse de la dopamine :** La phénylalanine ou la tyrosine sont deux acides aminés qui conduisent à la formation de la dopamine. La tyrosine provient de l'alimentation où elle est relativement abondante mais elle peut également être issue du métabolisme hépatique de la phénylalanine, un acide aminé essentiel.

Pour être absorbés correctement lors de la digestion, un bon fonctionnement pancréatique et une muqueuse intestinale intacte sont nécessaires.

Afin d'obtenir la dopamine, de nombreux processus enzymatiques requérant des vitamines et minéraux, sont sollicités. On note notamment la présence indispensable des vitamines B6, B9, du fer, du magnésium, du zinc et du cuivre.

De plus, l'activité optimale des récepteurs dopaminergiques dépend de la fluidité membranaire conditionnée par sa richesse en oméga-3.

**Rôles :** La voie dopaminergique a un effet globalement stimulant et joue un rôle majeur dans le système de la récompense et de la motivation.

La dopamine est le neuromédiateur de l'action, elle agit en tant que « starter ». Elle intervient dans l'élaboration du projet, dans le processus de recherche, dans l'activité exploratrice, dans la recherche de la nouveauté, dans l'organisation et la structuration de la pensée ainsi que dans l'attention.

**Hypoactivité dopaminergique :** La baisse de la dopamine cérébrale conduit à une démotivation, un repli sur soi, une indécision et des troubles de la mémoire immédiate.

Les perturbations fonctionnelles chroniques liées à une diminution de la synthèse de dopamine notamment après l'âge de 50 ans sont nommés « déficit neurobiologique de post-cinquantaine » (DNBPC) identifiés par Henri Laborit (114). Il s'agit d'une diminution de l'activité de l'enzyme-clé de la voie dopaminergique, prépondérante après 45 ans. Ce déficit se caractérise par un ralentissement cognitif. Jusqu'à cet âge, les erreurs alimentaires et les stress quotidiens pouvaient être compensés par une enzyme performante. Avec le temps, l'enzyme moins efficace ne va plus assurer un renouvellement de la dopamine.

Enfin, dans les états de stress chronique, l'utilisation excessive de tyrosine entraîne une carence en dopamine. En effet, la sécrétion accrue de cortisol attire la tyrosine dans un métabolisme hépatique et musculaire par activation de la tyrosine-amino-transférase au détriment de la voie cérébrale. S'en suit alors, une diminution de la concentration cérébrale en dopamine et noradrénaline d'où une

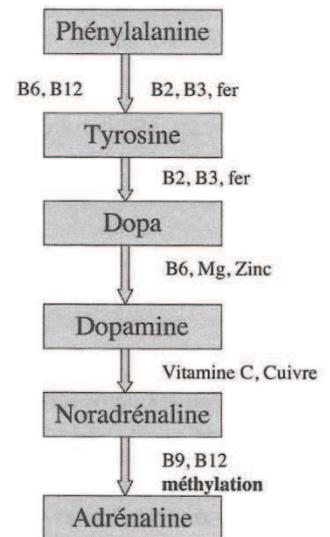


Figure 33 - Synthèse de la dopamine (36)

asthénie physique et psychique. La stimulation insulinique excessive produit ce même trouble. L'insuline utilise alors la tyrosine au niveau musculaire à des fins énergétiques (lors de repas à charge glycémique trop élevée).

Chez l'animal, il a été démontré qu'une supplémentation en L-tyrosine est capable d'augmenter la production de catécholamines cérébrales. Chez l'Homme mis en situation de stress, lors de conditions thermiques spécifiques au froid ou à la chaleur ou bien lors d'une activité soutenue, un apport en tyrosine permet de diminuer la plupart des effets néfastes d'un stress aigu tel que la fatigue et contribue à améliorer la performance cognitive : vigilance, mémoire, temps de réaction...(107)

Ainsi, en cas de déficit, on observe une augmentation de la vulnérabilité au stress, de l'hypotension, un manque de concentration, de l'anxiété, de la dépression et un sommeil agité.

L'asthénie matinale reflète également bien le déficit en dopamine.

Le matin notamment, il est primordial de consommer un petit déjeuner riche en protéines et faible en glucides à index glycémique élevés permettant un apport convenable en tyrosine, correctement assimilé et transformé en dopamine.

La tyrosine est riche dans les aliments tels que le parmesan, le gruyère, les arachides, les amandes, les viandes blanches ou les poissons.

Pour une meilleure efficacité, cet acide aminé pris en complément alimentaire, est à prendre à distance des prises alimentaires afin d'éviter tout phénomène de compétition. Il est à noter que la tyrosine à forte dose ne doit pas être utilisée en cas de grossesse, d'allaitement, d'hyperthyroïdie, d'arythmie cardiaque, d'antécédent d'infarctus, d'angine de poitrine, d'HTA sévère et de phéochromocytome.

### 2.3.3 Axe noradrénergique

**Synthèse de la noradrénaline :** La noradrénaline est, elle aussi, issue de la tyrosine captée activement au niveau des neurones catécholaminergiques. Sa production emprunte la même voie que celle qui aboutit à la dopamine mais avec une étape supplémentaire qui nécessite de la vitamine C. Celle-ci intervient dans l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline. La biosynthèse de cette catécholamine est prépondérante le matin et en début d'après-midi.

**Rôles :** La voie noradrénergique a un effet activateur, elle participe à l'exploration active et à la volonté d'agir. La noradrénaline agit comme accélérateur. Elle contribue à la joie de vivre, à une

bonne estime de soi, à l'amplification de l'action, à la recherche du plaisir et de la récompense. Elle est aussi impliquée dans les facultés d'apprentissage et la mémoire (115).

**Hypoactivité noradrénergique :** Elle se manifeste par une indifférence émotionnelle, une tristesse, une anhédonie voire une souffrance morale importante avec dépression. C'est également la baisse de la capacité à se faire plaisir et à prendre soin de soi. On peut aussi retrouver des troubles cognitifs notamment de la mémoire mais aussi de l'apprentissage, un ralentissement moteur avec asthénie physique et psychique. Des troubles du sommeil peuvent aussi se manifester.

Dans ce type de dépression, une supplémentation en S- adénosyl méthionine (S-AMe), une molécule produite par l'organisme à partir de la méthionine et d'adénosine triphosphate (ATP), a un effet non négligeable. Cette molécule, donneur de méthyle du système nerveux central, est très importante car elle favorise la synthèse de catécholamines et notamment la noradrénaline. Une étude a démontré que la prise de 1600 mg de S-AMe quotidienne pendant 4 semaines a eu des effets similaires à ceux de 150 mg d'imipramine sur des patients souffrant d'un épisode dépressif majeure avec les effets indésirables en moins (116).

### 2.3.4 Axe sérotoninergique

**Synthèse de la sérotonine :** Le tryptophane, un acide aminé essentiel qui représente 1,3 % des acides aminés dans l'alimentation courante, est le précurseur de cet axe.

On sait que la sérotonine ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique mais que le tryptophane, qui n'est pas lié à l'albumine, peut passer du sang vers le cerveau à l'aide de transporteurs spécifiques pour la synthèse cérébrale de 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cependant, d'autres acides aminés de structures similaires, les acides aminés neutres, peuvent entrer en compétition avec le tryptophane au niveau de ce transport. Ainsi, la concentration cérébrale en tryptophane dépend de sa concentration plasmatique mais aussi de celle des autres acides aminés tels que la phénylalanine, la tyrosine, la valine, la leucine et l'isoleucine. Une augmentation ou une réduction d'apport en tryptophane alimentaire induit directement une augmentation ou une réduction en sérotonine puisque l'enzyme nécessaire à sa synthèse (la tryptophane hydroxylase) n'est pas saturée dans les conditions physiologiques normales.

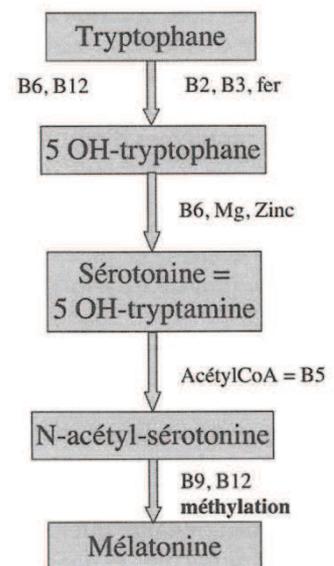


Figure 34 - Synthèse de la sérotonine (36)

La transformation cérébrale du tryptophane en 5-hydroxytryptophane, le métabolite actif, nécessite différents cofacteurs tels que les vitamines B3, B6, le magnésium et le fer.

Un déficit en vitamine B6 se répercute rapidement sur la capacité de synthèse de la sérotonine et du GABA (117).

A ce niveau encore, la fluidité membranaire est primordiale.

Cet axe est surtout effectif début et fin d'après-midi pour une libération en soirée et au cours des premières heures de la nuit (107).

**Rôles :** Outre la modulation de l'appétit et de la satiété, la sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions telles que la mise en place du sommeil, la sensibilité à la douleur et le contrôle de l'humeur. C'est le médiateur de « l'inhibition de l'action », le frein des pulsions permettant la prise de recul, la patience et la tempérance. La sérotonine contrôle l'agressivité.

**Hypoactivité sérotoninergique :** Au niveau central, un déficit en sérotonine entraîne un comportement de type impulsif, irritable, intolérant à la frustration, agressif et addictif. Elle joue son rôle notamment dans les compulsions glucidiques se traduisant par une appétence accrue pour les sucres rapides, les viennoiseries, le chocolat et l'alcool. Décrite par WURTMANN, la compulsion sucrée qui induit une insulinémie élevée capte le glucose dans les tissus insulinodépendants mais attire également les acides aminés compétiteurs à l'exception du tryptophane ce qui lui permet ainsi un passage cérébral accru. La sérotonine est alors momentanément synthétisée en quantité accrue, ce qui provoque l'apaisement temporaire du sujet. Lors d'une chute prononcée de l'activité sérotoninergique, la dépression menace et ceci semble expliquer le recours très fréquent à la classe des médicaments « inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine » (IRSS) que sont la fluoxétine (PROZAC®), la paroxétine (DEROXAT® DIVARIUS®), la sertraline (ZOLOFT®) et l'escitalopram (SEROPLEX®) par exemple.

La sérotonine joue également un rôle dans les mécanismes de l'anxiété de type attaques de panique, phobies et troubles obsessionnels compulsifs. Ces états diminuent avec des médicaments sérotoninergiques (118).

La carence d'apport en tryptophane, le précurseur de la sérotonine, peut être due à une malabsorption intestinale lors, par exemple, d'une constipation chronique ou à une utilisation excessive de cofacteurs tels que le magnésium ou les vitamines B3 et B6. Elle peut se rencontrer lors de l'utilisation de certains médicaments (pilules contraceptives) ou xénobiotiques. Il en résulte alors une baisse de sérotonine.

Enfin, il semblerait exister un modèle de vulnérabilité sérotoninergique. Différents facteurs tels que le sexe, le stress, la personnalité et les facteurs génétiques peuvent alors affaiblir le système sérotoninergique et, dans un environnement défavorable, la combinaison de ces facteurs présents chez certains individus va aboutir à l'expression de symptômes voire de troubles de l'humeur. L'apport en tryptophane chez ces sujets pourraient alors contribuer en la prévention de l'apparition des troubles (107). Malgré des données encore limitées, l'association du tryptophane avec un traitement anti-dépresseur, dans les formes de dépression légère à modérée, présente un certain intérêt. Sur dix études comportant des groupes placebo, sept ont conclu que le tryptophane était supérieur au placebo dans les cas de dépression (119).

Il est conseillé de consommer des aliments riches en tryptophane et de respecter la chronobiologie. En effet, c'est le soir que le cerveau consomme le plus de sérotonine d'où l'intérêt des glucides à index glycémique bas aux repas du soir associés à des protéines maigres.

Parmi les aliments les plus riches en tryptophane, on répertorie la viande (veau, poulet), les noix de cajou, les graines de tournesol, les protéines de soja, le poisson (thon), le riz complet, les produits laitiers, les œufs, les légumineuses ou la banane.

Il est à noter que le tryptophane est l'acide aminé le plus sensible aux agressions notamment à la cuisson et à la l'oxydation.

L'apport quotidien est souvent inférieur aux besoins. De plus, les réserves hépatiques sont faibles entraînant rapidement une subcarence en cet acide aminé dans la population.

L'utilisation de complément alimentaire en tryptophane pourrait augmenter les niveaux sanguins et cérébraux en tryptophane de façon significative.

En France, d'après l'ANSES, les limites de tryptophane contenu dans les compléments alimentaires sont de 220mg. Cette dose correspond au besoin nutritionnel moyen du tryptophane soit 4mg/kg/jour. La LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) est fixée à 3g/ jour. A partir de cette dose peuvent apparaitre des effets indésirables tels que des nausées, des céphalées ou une somnolence (120).

L'ANSES met en garde contre l'utilisation de complément à base de tryptophane chez les sujets traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (risque de potentialisation des effets secondaires des IMAO), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) (risque de syndrome sérotoninergique), les benzodiazépines et les phénothiazines (risque de désinhibition sexuelle).

Le quatrième et dernier maillon faible que nous aborderons plus brièvement est celui de la protection cellulaire et des systèmes antioxydants. Ce maillon faible n'est pas le plus déterminant

puisque les acteurs nutritionnels de cette défense doivent au préalable être digérés, reconnus et assimilés. Une protection efficace vis-à-vis des agressions cellulaires dépend en premier lieu de l'interface digestive.

## 2.4 La protection cellulaire : les antioxydants

### 2.4.1 Stress oxydant

Les cellules de l'organisme sont constamment soumises à des agressions externes issues de l'environnement telles que les UV des rayons solaires, le tabac, la pollution de l'air, les médicaments, et une alimentation déséquilibrée ou une obésité, mais également internes telles que les infections, inflammations et le sport, provoquées par ce que l'on appelle globalement les radicaux libres. Un radical libre est une espèce chimique qui présente un électron célibataire sur sa couche périphérique lui conférant un pouvoir oxydant très destructeur pour la cellule. Parmi les radicaux libres figurent également les « Formes Réactives de l'Oxygène » (FRO) issues de l'oxygène que nous respirons. La production de radicaux libres au sein de l'organisme est associée au métabolisme cellulaire de l'oxygène et aux réactions d'oxydo-réduction notamment au niveau mitochondrial. Une production massive des radicaux libres dans l'organisme est susceptible d'attaquer les liaisons fragiles au sein des molécules du fait de leur grande réactivité. Le phénomène mis en jeu est l'oxydation.

Un petit rappel physico-chimique s'impose. Une molécule, à l'état stable, a une organisation caractéristique : un noyau fait de protons à charge positive autour duquel gravitent des électrons à charge négative sur différentes orbites. Les électrons de la couche la plus externe sont toujours appariés, en doublets. Lorsqu'un électron de cette couche plus externe est arraché, il se retrouve célibataire. La molécule n'est alors plus stable et va retrouver sa stabilité, en un temps réduit, en captant un électron à partir d'une molécule voisine afin de le mettre en commun sur sa couche externe avec l'électron célibataire. Cette perte d'électron chez la molécule voisine, entraîne de nouveau une instabilité. Ces entités chimiques qui ont perdu leur électron sont alors pourvues d'une structure « radicalaire ». Cette petite modification est en fait lourde de conséquence. Dans le cas précis des FRO, c'est la cascade radicalaire. L'oxygène ayant perdu un électron devient radicalaire et est appelé anion superoxyde. Puis deux anions « superoxydes » interagissent entre eux et avec l'hydrogène pour former du peroxyde d'hydrogène, lequel est normalement neutralisé sous la forme d'eau. Cependant, si ce peroxyde d'hydrogène se trouve en présence de fer à l'état ferreux ( $Fe^{2+}$ ), il se produit alors une réaction particulière aboutissant à la production du radical « hydroxyle » (OH)

extrêmement réactif et capable d'altérer les chaînes carbonées, les glucides, les protides et les acides gras polyinsaturés.

Les FRO, notamment, lorsqu'elles s'attaquent aux phospholipides membranaires, entraînent une désorganisation de la membrane cellulaire. La désorganisation de l'architecture des membranes peut provoquer des troubles de la perméabilité membranaire et un dysfonctionnement récepteur-ligands.

La destruction des protéines peut provoquer l'altération des fonctions enzymatiques, la dégradation de la trame conjonctive provoquant une sclérose ou fibrose des tissus de soutien. Enfin, la dénaturation de l'ADN altère les synthèses protéiques et peut entraîner la cancérisation de la cellule. A tout moment, l'organisme fabrique des « radicaux libres », susceptibles d'endommager les molécules des cellules synthétisées par l'organisme. De nombreuses FRO se forment en permanence dans l'organisme, dans les mitochondries ou lors de la phagocytose et elles peuvent également se former au cours des mécanismes de détoxification ou après exposition à certaines substances chimiques ou sous l'effet de radiations.

Naturellement, le bruit de fond oxydant est compensé par des processus antioxydants présents dans les cellules et les tissus notamment grâce à un système de défense enzymatique, l'organisme n'en souffre alors pas. Elles peuvent même être bénéfiques dans la lutte de certaines infections. Elles peuvent cependant être produites en excès lors de certaines situations telles qu'une exposition intense au soleil, la consommation de tabac, l'ingestion excessive d'alcool, l'ingestion d'huile oxydée, une détoxification insuffisante des xénobiotiques, des réactions inflammatoires aiguës ou chroniques (diabète et obésité), la pratique de sport d'endurance intensive. Une diminution des défenses par déficits enzymatiques, le vieillissement ou les déficits alimentaires en antioxydants peuvent être la cause d'un excès en FRO. Lorsque la production de radicaux libres est supérieure à la capacité de la neutralisation, c'est le stress oxydatif. Les conséquences d'une production accrue de radicaux libres peuvent avoir une action directe sur le vieillissement qui « se voit », tel qu'une perte d'élasticité de la peau ou l'opacification du cristallin, mais aussi une action plus sournoise avec atteinte membranaire au niveau cellulaire, risques cardiovasculaires, désordres fonctionnels en cascade, des problématiques inflammatoires et neurodégénératives, jusqu'à une altération de l'ADN. Une augmentation des radicaux libres doit être compensée par les apports en nutriments essentiels antioxydants : le zinc, le sélénium, le cuivre, le manganèse ou les polyphénols.

Ainsi, le stress radicalaire est à l'origine d'une désorganisation nette des membranes cellulaires et de l'altération de l'ensemble des molécules que les radicaux libres rencontrent. Ces perturbations affectent le bon déroulement des processus notamment la reconnaissance par les hormones, les neurotransmetteurs ou divers messagers de leurs récepteurs. Les fonctions qui en découlent vont donc en pâtir. Le stress oxydatif est la porte ouverte au vieillissement prématuré et à l'accélération

des maladies dégénératives. Pour y faire face, les cellules sollicitent un système de protection membranaire faisant appel à une série de molécules capables de piéger les radicaux libres et de mettre fin à la propagation de cette agression. Ce sont les « antioxydants »(3)(121).

## 2.4.2 Différents types d'antioxydants

Parmi les systèmes de défenses de l'organisme, il existe les systèmes enzymatiques qui désactivent les FRO et les systèmes non enzymatiques qui neutralisent les FRO. Le système enzymatique présent au niveau cellulaire comporte la superoxyde dismutase dont les cofacteurs sont très importants (Cu, Zn, Mn), la catalase (Fe), et la glutathion peroxydase (Se). Le système non enzymatique présent au niveau des tissus et du sang est représenté par la vitamine E, la vitamine A et caroténoïdes, la vitamine C, les flavonoïdes et le coenzyme Q10 notamment.

On distingue 4 types d'antioxydants :

- **les inhibiteurs des sources de FRO** : ce sont les inhibiteurs des oxydases à l'origine de la production de FRO. Il s'agit par exemple de l'allopurinol : inhibiteurs de la xanthine oxydase. Ce sont aussi les flavonoïdes, des composés polyphénoliques contenus dans le vin, le thé vert et noir et le chocolat notamment. Ils participent à l'inactivation des radicaux libres ;

- **les piégeurs de FRO** : ils éliminent les premières FRO de la cascade mais aussi ceux formés secondairement. Ce sont la vitamine A ou caroténoïdes, l' $\alpha$ -tocophérol, la vitamine C et les flavonoïdes.

Le  $\beta$ -carotène est un caroténoïde appelé aussi provitamine A. Il est transformé en vitamine A par l'organisme et son action complète celle de la vitamine E. Il protège notamment l'épiderme des agressions solaires en neutralisant l'oxygène singulet.

Les flavonoïdes sont des piégeurs efficaces des radicaux hydroxyles et peroxydes particulièrement impliqués dans le phénomène de peroxydation lipidique ;

- **les chélateurs de métaux** : ce sont les flavonoïdes, la vitamine C et le sélénium ;

- **l'activité de coenzyme** : les ions métalliques qui entrent dans la composition des enzymes antioxydantes sont le sélénium du site actif des glutathion peroxydases (GPx), le manganèse, le cuivre et le zinc des sites actifs des superoxydes dismutases (SOD). Ces enzymes neutralisent les radicaux libres.

### 2.4.3 Quelle dose ?

La supplémentation en antioxydant doit être bien encadrée puisque l'activité bénéfique ou toxique est directement reliée à la dose. Alors que les antioxydants à doses physiologiques protègent contre les effets négatifs des FRO, une trop grande quantité peut inhiber l'expression des gènes codant pour les enzymes type GPx ou SOD ou avoir un effet pro-oxydant. De plus, les FRO induisent un processus génétiquement déterminé qu'est l'apoptose. Il s'agit d'un processus bénéfique protégeant contre le cancer et diverses anomalies immunitaires via la mort des cellules éventuellement endommagées afin de les éliminer.

Seuls les apports physiologiques d'une combinaison d'antioxydants majeurs ont un rôle protecteur. Ils pourront agir en synergie sur plusieurs sites sans saturation ni excès. En revanche, l'apport d'un seul type d'antioxydant à haute dose peut engendrer l'effet « prooxydant » si l'organisme est carencé en micronutriments permettant de recycler la molécule lorsqu'elle-même a été oxydée. L'apport en antioxydant doit se limiter à 1 à 3 fois les apports recommandés (121).

Cette sous partie avait pour seul but de révéler l'existence de ce maillon ultra complexe qu'est le système de la protection cellulaire au sein de l'organisme puisqu'il a toute sa place en micronutrition. Cependant, il est difficile à l'officine de l'appréhender.

En micronutrition, la stratégie adoptée est le recueil des troubles fonctionnels qui pourraient témoigner d'un stress oxydant mal géré (œil sec, arthrose, infection, inflammation, diabète, infections récidivantes) permettant d'identifier les sujets en état de stress oxydatif. Puis la prise de connaissance des antécédents familiaux et personnels du sujet est indispensable : atteintes vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, phlébite), atteintes oculaires (cataracte, DMLA), atteintes cérébrales (Alzheimer, Parkinson) et atteintes articulaires (arthrose, arthrite). Enfin, un rapport concernant l'hygiène de vie et des habitudes « pro-oxydantes » (tabac, alcool, médicament..) du sujet sont à relever. Seule la présence d'un bilan clinique ou biologique (dosage des enzymes anti radicalaires : SOD et GPX, des marqueurs de l'inflammation et du taux de LDL-oxydé) pourra révéler l'existence d'un stress oxydatif dont la prise en charge va nécessiter l'introduction de changements au niveau des habitudes alimentaires et une supplémentation antioxydante appropriée.

La solution micronutritionnelle consiste plutôt à agir sur la cause du stress oxydatif en apportant des éléments nutritionnels de choix. On comprend alors pourquoi à l'officine, l'action du pharmacien est très limitée. Cependant il peut orienter le patient qu'il détecte comme « à risque oxydatif » vers une action préventive de fond, centrée sur l'alimentation qui doit apporter les éléments traces indispensables au bon fonctionnement des enzymes permettant la destruction des

radicaux libres tels que le zinc et le sélénium. Cette nutrition doit également apporter les éléments qui détruisent les radicaux libres tels que les vitamines A, E et C et des flavonoïdes, présents dans de nombreux produits d'origine végétale (vin, thés noir et vert...). Une alimentation riche en fruits et légumes frais ainsi qu'un apport équilibré en acide gras doit être conseillée.

**Tableau 4 - Les antioxydants dans l'assiette**

ANTIOXYDANTS	ALIMENTATION
Vitamine C	Acérola, cassis, persil, kiwi, brocoli, agrumes
Vitamine E	Huiles végétales de 1ère pression à froid, olives, noix, graine de colza, crustacés
Caroténoïdes	Patate douce, carotte, potiron, pissenlit, herbes aromatiques, laitue, épinard...
Zinc	Fruits de mer, levure de bière, légumes secs...
Sélénium	Fruits de mer, poissons, graines oléagineuses, abats...
Polyphénols	Epices, herbes aromatiques, oignon, fruits rouges, noirs, aubergine, vin rouge, thé vert, cacao, légumes, légumineuses, céréales, soja...

La complémentation se fera au cas par cas, par des micronutriments anti-oxydants à dose nutritionnelle et en respectant les synergies. Des formulations adaptées sont proposées dans les compléments alimentaires. (OXYBIANE® Pileje : Vitamine A, vitamine E, vitamine B1, Vitamine B2, Niacine, Vitamine B6, Folates, vitamine C, zinc, polyphénols de raisin, extrait d'algue de *Porphyra umbilicalis* ou BIORTHO® Nutergia : vitamine C, vitamine E, bêta-carotène, manganèse, cuivre, sélénium, extraits de tagète, orange, thé vert, myrtille, vigne).

Dans le domaine de la micronutrition, l'approche nutritionnelle au-delà de satisfaire les besoins élémentaires garantissant le bon fonctionnement de l'organisme, doit définir un apport optimal et personnalisé en nutriments et micronutriments afin d'aider à bien vieillir, de réduire les risques de survenue des maladies chroniques, et à terme, d'améliorer la qualité de vie.

Maintenant qu'ont été décrit les quatre maillons faibles dont on fait référence en micronutrition, intéressons-nous à notre assiette.

## **PARTIE 2 : Alimentation - Santé**

### **1 Alimentation et société**

#### **1.1 Pourquoi mange-t-on ?**

L'acte alimentaire répond à un ensemble complexe de besoins. Il vise à satisfaire trois attentes :

- ✓ A très court terme, cet acte permet de vivre et de survivre par instinct, guidé par le cerveau « reptilien », le plus ancien. Ce cerveau, sous la dépendance de facteurs (glycémie, insuline, adrénaline, cortisol...) gère des fonctions vitales telles que la sensation de faim (115).
  
- ✓ La vision à court terme, qui permet le plaisir, dépend du système limbique tout comme, la convivialité et le côté symbolique de l'acte alimentaire. Le système limbique, apparu avec les premiers mammifères est capable de mémoriser les comportements agréables ou désagréables. Par conséquent, il régit chez l'être humain nos émotions et le plaisir de la relation sociale. Le cerveau limbique est sous la dépendance de différents facteurs comme l'apprentissage du goût, les émotions ou le stress.
  
- ✓ Enfin, dans le but de satisfaire une vision à long terme, le cerveau néocortical (ou centre des intelligences supérieures) permet des motivations plus complexes, liées à l'acte alimentaire, qui peuvent être un bénéfice de santé, un projet de réduction pondérale ou des choix alimentaires.

On remarque qu'auparavant nous mangions par instinct de survie, puis nous avons appris à manger par plaisir et convivialité, pour finalement devenir conscient du nouveau rôle de l'alimentation dans la santé (122).

## 1.2 Constat de santé publique

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Les grandes recommandations nutritionnelles nationales sont notamment assurées par l'ANSES : (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail) et le PNNS (Plan National Nutrition Santé).

Les objectifs de ces recommandations visent à freiner l'incidence des pathologies que sont les cancers, les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, le diabète de type 2, le surpoids et l'obésité.

On comprend alors l'utilité de la micronutrition suite à l'observation des tendances actuelles, qui visent à privilégier un apport calorique au détriment d'une densité en micronutriments.

En effet, d'après le rapport du Haut Comité de la santé publique (HCSP) intitulé « Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France » de juin 2000, on peut lire que l'évolution de l'alimentation en France tend à une réduction des apports en de nombreux micronutriments. Ceci est expliqué par la réduction globale des apports énergétiques et par la modification structurelle de la ration. En effet, celle-ci est aujourd'hui caractérisée par une part de plus en plus conséquente d'aliments fournissant des calories « vides », c'est-à-dire, contenant des sucres simples. Cette tendance contribue à réduire la « densité » en micronutriments de l'alimentation (concentration en vitamines et minéraux par unité d'énergie)(20).

Dans ce rapport, on lit également que les habitudes alimentaires ont beaucoup plus évolué au cours des 50 dernières années qu'au cours des siècles précédents. Celles-ci sont influencées par différents facteurs tels que les développements socio-économiques, l'abondance et la qualité de l'offre alimentaire, les modifications des modes de vie et de consommation, les goûts des consommateurs, les progrès technologiques, la multiplication des messages d'information nutritionnelle et la médiatisation des problèmes de sécurité sanitaire.

Cette nouvelle tendance à la « calorie vide » est notamment liée à un rythme de repas perturbé, à la désertion de la table familiale et au grignotage. On peut noter que la consommation de « junk-food » y contribue également car elle est faite pour être consommée à toute heure. On constate ainsi que la consommation de produits céréaliers, de légumes secs et de féculents a nettement chuté depuis le début des années 50 et semble maintenant se stabiliser. A l'inverse, on note une augmentation de consommation de produits sucrés. L'évolution de la consommation des sodas dont le symbole est le Coca-Cola® n'a cessé d'augmenter. Aux Etats-Unis elle est passée de 8 litres annuels en 1950 à 89 litres en 1999.

De même la consommation de sel a nettement augmenté et semble excessive dans une fraction importante de la population.

En parallèle, on note une augmentation de la consommation moyenne des graisses d'origine animale (notamment des graisses saturées) et une réduction des graisses végétales. Alors que la consommation en oméga-6 explose, celle des oméga-3 diminue. En effet, les oméga-6 sont contenus dans les huiles végétales variées, diversifiées et de bon marché (huile de palme, de tournesols, de maïs...) tandis que l'on trouve les oméga-3 dans les poissons gras et les végétaux, trop peu consommés ainsi que dans le lin dont les filières traditionnelles tendent à disparaître (122).

*A contrario*, la consommation des fruits tend à augmenter.

Cette observation permet de prendre conscience du fait que la couverture des besoins en certains minéraux et vitamines peut s'avérer insuffisante.

### **1.3 Programme national nutrition santé (PNNS)**

Les règles sur les aliments sont directement applicables par les consommateurs puisqu'elles sont maintenant largement diffusées par les pouvoirs publics. En France, le Programme National de Nutrition et de Santé propose plusieurs fascicules destinés au grand public ou bien encore aux professionnels de santé.

Dans les textes du PNNS de 2001, on lit que « l'équilibre nutritionnel, une consommation variée, avec une répartition satisfaisante des quantités ingérées permettent, par la consommation régulière d'aliments et de plats largement disponibles en France, de préserver un bon état de santé et la qualité de vie. »

Le PNNS 2011-2015 approfondi les recommandations et donne des constats actuels en matière de pathologies liées à la nutrition. Il nous enseigne que la 1<sup>ère</sup> cause de décès dans les pays industrialisés (et donc en France), parmi les pathologies liées à la nutrition, est le cancer chez les hommes et les maladies de l'appareil circulatoire chez les femmes.

Au fil des années, le PNNS renforce ses recommandations avec pour objectif la finalité de promouvoir, dans l'alimentation et le mode de vie, les facteurs de protections de la santé et de réduire l'exposition aux facteurs de risque de maladies chroniques. Aucun aliment ne doit être proscrit, il s'agit de promouvoir certaines catégories d'aliments et de boissons et de limiter la consommation d'autres catégories.

Les objectifs nutritionnels prioritaires du PNNS 2011-2015 dans le domaine de la nutrition sont les suivants (123) :

- réduire l'obésité et le surpoids dans la population ;
- augmenter l'activité physique et diminuer la sédentarité à tous les âges ;
- réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles : dénutrition et troubles du comportement alimentaire.
- améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels, notamment chez les populations à risque :
  - en augmentant la consommation de fruits et de légumes ;
  - en augmentant les apports en calcium dans les groupes à risque (68 % des adolescents, 36% des femmes et 50 % des personnes âgées ont des apports alimentaires en calcium inférieur au besoin nutritionnel moyen) ;
  - en réduisant la consommation de sel (la consommation journalière de sel chez un adulte est de 7,7 g et chez les enfants et adolescents de 5,4g) ;
  - en luttant contre la carence en fer chez les femmes en situation de pauvreté (3,2 % des adultes et 5,7 % des femmes en âge de procréer présentent une anémie ferriprive) ;
  - en améliorant le statut en folates des femmes en âges de procréer (7 % des femmes présentent un risque de déficit en folates) et en incitant à l'allaitement maternel ;

Afin d'aider le consommateur dans ses choix alimentaires, le PNNS propose sa pyramide alimentaire **(figure 35)**.

Elle incite à consommer :

- de l'eau à volonté ;
- des fruits et des légumes au moins 5 fois par jour ;
- des féculents à chaque repas ;
- du lait, du fromage ou yaourt 3 fois par jour ;
- de la viande, du poisson ou un œuf 1 à 2 fois par jour ;
- de manière limitée les matières grasses, les produits sucrés ou salés.



Figure 35- Pyramide alimentaire à respecter sur une journée (PNNS)

Enfin, le mot « nutrition » doit être compris comme englobant les questions relatives à l'alimentation (nutriments, aliments, déterminants sociaux, culturels, économiques, sensoriels et cognitifs des comportements alimentaires) et à l'activité physique. D'après le gouvernement, il est d'une nécessité urgente de relayer l'information pour faire passer le message. Aujourd'hui, elle est accessible à tous notamment via les messages publicitaires, les affiches et prospectus disponibles sur internet ou chez les professionnels de santé.

Du point de vue des micronutritionnistes, les objectifs du PNNS ne sont qu'un préalable, certes indispensable, mais qui ne résolvent pas forcément la question de l'optimisation des apports individuels. Les spécialistes en micronutrition insinuent qu'avec une assiette même conforme aux recommandations du PNNS, des perturbations biologiques ou des troubles fonctionnels peuvent subsister. Ils évoquent alors l'existence éventuelle de déficiences qu'il convient de corriger par des stratégies ciblées qui reposent alors sur l'expertise permettant d'associer tel trouble à tel nutriment (3).

## 2 Etudes d'alimentation

Depuis un certain nombre d'années, les épidémiologistes de la nutrition s'intéressent aux habitudes alimentaires de différents pays à travers des études d'alimentation. Elles ont alors commencé à faire le lien entre l'avènement de maladies nouvelles et l'évolution des façons de manger.

### ✓ L'étude des sept pays

En 1957, un nutritionniste américain, Ancel Keys a réalisé une enquête faisant le lien entre maladies cardiovasculaires, mortalité et modèle alimentaire au sein de 7 pays industrialisés. Elle permet de faire la comparaison entre différentes habitudes alimentaires. Nommée « Etude des sept pays », elle deviendra « la » référence de l'épidémiologie alimentaire. Ce scientifique mort à 101 ans laissera son nom dans l'histoire de la nutrition. Il est l'un des premiers à s'intéresser au régime de ses concitoyens et au cholestérol.

Pendant 10 ans, il mesure l'espérance de vie et recense les événements cardiovasculaires dans des populations socialement comparables de différentes régions du globe. Il recrute alors 13 000 volontaires ayant en commun leur âge (40 à 60 ans), leur sexe (uniquement des hommes) et leur milieu social (classe moyenne en milieu rural) mais dont leurs situations géographiques les opposent. Il compose dix-huit groupes géographiques répartis entre ces sept pays.

Tableau 5 - Comparaison de l'alimentation dans diverses région de l'étude des sept pays-Keys (1970) et Kromhout (1989) (124)

		Crète	9 groupes Méditer	Zutphen Hollande	USA
<b>Mortalité 10 ans/10000</b>	Totale	514	1090	1091	1153
	Coronarienne	9	184	420	574
<b>Cholestérol (mg/dl)</b>		204	194	232	236
<b>Aliments (g/jour)</b>	Pain	380	416	252	97
	Légumes secs	30	18	2	1
	Légumes verts	191	191	227	171
	Fruits	464	130	82	233
	Viande	35	140	138	273
	Poisson	18	34	12	3
	Graisse d'ajout	95	60	79	33
	Alcool	15	43	3	6

La Crète révèle alors le taux de mortalité le plus faible et le taux le plus bas de décès par maladies cardiovasculaire. En effet, on note 1,75% de mortalité cardio-vasculaire pour la Crète alors que la Finlande en compte 38 %. Ainsi, les habitants du Sud résistent mieux aux maladies cardiovasculaires

que les Américains ou les Hollandais. Il faut noter que d'autres facteurs comme le stress, l'ensoleillement ou les modes de vie ne sont pas pris en compte malgré des conclusions solides pour l'époque. C'est la première fois qu'on parle de modèle protecteur à propos du modèle Crétois dont les traditions culinaires ont été conservées. C'est grâce à cette étude que ce modèle alimentaire s'est popularisé (125).

✓ **L'étude Framingham :**

C'est une étude réalisée depuis 1948 dans la ville de Framingham aux Etats-Unis qui est à la base des notions de facteurs de risque dans les maladies cardiovasculaires avec notamment le tabagisme et le régime alimentaire.

✓ **L'étude DART (Diet And Reinfarction Trial) de 1989**

Elle fut conduite auprès de 2033 hommes ayant subi un infarctus du myocarde. Recrutés au Pays de Galles, ils ont été tirés au sort pour rentrer ou non dans un groupe expérimental où ils ont reçu des conseils détaillés :

- Réduction des matières grasses totales de 30% et augmentation des matières grasses polyinsaturées ;
- Augmentation de la consommation de poissons gras (au moins 2 fois par semaine : 200 à 400g/semaine) ;
- Augmentation de la consommation de céréales riches en fibres ;

Les sujets recrutés ne suivaient pas à la base cette alimentation.

Finalement, après 2 ans, le groupe dont les sujets ayant augmentés leur consommation de poissons gras a vu sa mortalité globale s'effondrer significativement de 29%. La consommation de fibres n'a pas eu d'impact significatif. La modification de la consommation de matières grasses n'a pas impacté la mortalité probablement du fait que la diminution de la consommation observée n'était que de 3 ou 4% (126)(127). Cette étude fait le lien entre consommation d'omega-3 et santé cardiovasculaire.

✓ **Etude indienne du Dr Singh**

1000 sujets à risque, c'est à dire souffrant d'angor, ayant eu un infarctus, ou ayant des facteurs de risques de maladie coronarienne ont été recrutés.

Le groupe 1 composé de 499 patients a suivi un régime pauvre en graisses saturées, riche en fruits et légumes ainsi qu'en oléagineux (noix, et amandes). Il s'agit d'un régime proche du régime méditerranéen.

Le groupe 2 composé de 501 patients a suivi un régime qualifié de « prudent », inspiré du NCEP (National Cholesterol Educational Program). Il s'agit d'une alimentation comprenant 30% de calories en moins, dans laquelle les matières grasses représentent au plus 10% des apports, et le cholestérol est inférieur à 300 mg/jour.

Finalement, les patients du groupe 1 ont vu leur risque d'évènements cardiovasculaires chuter significativement (39 évènements contre 76 pour le groupe suivant le régime NCEP Step I). Les morts subites et infarctus ont également baissé significativement (respectivement 6 contre 16 et 21 contre 43). Le cholestérol a diminué dans les deux groupes mais de façon plus importante dans le 1<sup>er</sup> groupe(128).

### ✓ Etude de Lyon

En 1988, le bénéfice santé de l'alimentation méditerranéenne a été remis à l'honneur lors de l'étude menée par Serge Renaud à Lyon (Lyon Heart Diet Study).

Cette étude a rassemblé 605 sujets (homme et femme d'âge inférieur à 70 ans) ayant subi un infarctus du myocarde et présentant un risque de récurrence important et divisé en deux groupes :

- Le 1<sup>er</sup> groupe (« contrôle ») a suivi un régime dit « prudent » administré classiquement après un infarctus issu de l'AHA (association américaine de cardiologie) pauvre en lipides saturés et en cholestérol.

- Le 2<sup>ème</sup> groupe a suivi un régime de type crétois riche en oméga-3 (beurre, crème et matières grasses sont remplacés par l'huile de colza ou de la margarine à base de colza riche en ALA (2g/ jour) créée pour l'étude). Ce régime était enrichi de 3 fois en ALA par rapport au groupe 1. Ce groupe bénéficiait d'une alimentation plus riche en pain, céréales, fruits et légumes, des viandes et des produits laitiers maigres.

Cette étude fait donc la distinction de l'apport entre oméga-3 et oméga-6.

Les tableaux récapitulent l'alimentation dans chaque groupe, l'unité est le g/jour.

**Tableau 6 - Alimentation quotidienne dans les 2 groupes en g/jour**

groupe	pain	légumes secs	légumes verts	fruits	viandes et charcuterie	volaille	fromage
Régime méditerranéen	167	20	316	251	47	58	32
Alimentation classique	145	10	288	203	74	56	35

Le groupe méditerranéen consommait donc 2 fois plus de légumes secs, plus de légumes verts et de fruits, beaucoup moins de viandes et de charcuteries et des consommations quasiment identiques en volaille et fromage par rapport au groupe ayant une alimentation classique.

**Tableau 7 - Alimentation quotidienne dans les 2 groupes en g/jour**

groupe	beurre et crème	margarine colza	huile	poisson	vin
Régime méditerranéen	3	19	16	47	145
Alimentation classique	17	5	17	40	149

Le groupe du régime méditerranéen consommait 3 fois plus de margarine de colza riche en ALA et quasiment ni beurre, ni crème.

Cette étude a été suivie 27 mois jusqu'à être arrêtée du fait de la très grande différence en terme de mortalité dans les deux groupes (16 décès cardiovasculaires dans le groupe contrôle contre 6 dans le groupe expérimental). Cette étude devait durer initialement 5 ans. Le groupe témoin a pu alors bénéficier des conseils du 2<sup>ème</sup> groupe.

**Tableau 8 – Comparaison entre les deux groupes (129)**

	Groupe témoin	Groupe « crétois »
<b>Nombre de personnes</b>	303	302
<b>Oméga 3 (acide alpha-linoléique) en % des calories</b>	0,27	0,81
<b>Oméga 6 (acide oléique) en % des calories</b>	10,5	12,9
<b>Infarctus</b>	33 (11,2 %)	8 (2,6 %)
<b>Insuffisances cardiaques</b>	59 (19,5 %)	14 (4,6 %)
<b>Décès cardiaques</b>	16 (5,3 %)	3 (1,0 %)
<b>Décès toutes causes</b>	20 (6,6 %)	8 (2,6 %)
<b>Cancers apparus après 24 mois</b>	12 (4,0 %)	2 (0,6 %)

La différence de mortalité cardiovasculaire est de plus de 70% entre les deux groupes. Les chercheurs ont montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 76% chez les personnes en post-infarctus qui suivaient ce régime crétois « adapté » (taux de cholestérol total et HDL-c non modifiés et taux plasmatiques d'EPA augmenté) (130)(131)(132)(133).

En ce qui concerne la prévention secondaire, c'est la première étude majeure qui démontre les bienfaits du régime méditerranéen.

✓ **L'expérience Finlandaise**

En Finlande, les graisses saturées sont réduites de 21 à 16% et les acides polyinsaturés augmentés de 3 à 5%. Ceci s'explique par le remplacement du beurre et de la crème par l'huile de colza. Elle est la principale huile utilisée pour la fabrication de la margarine. La Finlande a décidé de mener une politique nutritionnelle audacieuse en réaction à son taux de mortalité cardiovasculaire très important de plus de 400 pour 10 000 habitants/an (Etude des 7 pays). Elle a développé l'agriculture à vocation de santé en faisant par exemple manger de l'herbe aux vaches. De plus, les finlandais ont été incités à manger d'avantage de fruits et de légumes. La consommation de fruits a ainsi doublé et celle de légumes a triplé. Les sols se trouvent être enrichis en sélénium augmentant ainsi la densité en micronutriments des fruits et légumes. Les consommations de poisson et de fromage issus de ces filières « à vocation santé » ont augmenté continuellement. Les hypertendus ont dû changer leur alimentation pendant 6 mois, sous peine de ne plus se faire rembourser leur traitement antihypertenseur. Finalement, il a été observé une baisse de 50 % de cancers en moins de vingt ans, alors que ceux-ci croissaient de 87 % en Europe dans le même temps. Parallèlement, le taux d'infarctus s'est réduit de 60 % en Finlande (124)(134).

✓ **ESVITAF** : « Enquête sur le statut vitaminique des Français »

Elle montre la relation entre les apports nutritionnels et les indicateurs biochimiques. Cette étude française publiée en 1986 a montré que les vitamines dont les apports alimentaires sont souvent inférieurs aux apports recommandés sont : l'acide folique (B9), la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la pyridoxine (B6) et les vitamines C, D et E (135).

✓ **Etude SU.VI.MAX**

L'étude SU.VI.MAX 1, comme banque de données, a collecté au niveau national des données alimentaires par enregistrement de l'alimentation sur 24h tous les 2 mois, soit 6 journées alimentaires par an de 1994 à 2002. Elle a été menée par Serge Hercberg, directeur de l'unité Inserm Épidémiologie nutritionnelle. Le professeur Hercberg explique qu'il s'agissait de tester l'impact d'un apport en micronutriments antioxydants (vitamine C, E,  $\beta$ -carotène, zinc et sélénium) à doses nutritionnelles, sur l'incidence des cancers, maladies cardiovasculaires ischémiques et sur la mortalité.

12 741 sujets ont reçu soit un supplément de minéraux et de vitamines, soit un placebo. Les responsables ont dévoilé en juin 2003 les premiers résultats de cette étude clinique française. Le

supplément quotidien utilisé était composé de bêta-carotène synthétique (6 mg), vitamine E synthétique (30 mg), vitamine C (120 mg) et sélénium (100 µg).

Les résultats font apparaître une baisse des cancers de 31 % chez les hommes qui avaient pris les antioxydants, et un recul de la mortalité chez les mêmes hommes de l'ordre de 37 %. Aucun bénéfice, qu'il s'agisse des cancers ou de la mortalité, n'a été retrouvé chez les femmes. L'absence de bénéfice chez les femmes serait expliquée par une moindre carence en antioxydants apportés par l'alimentation.

Ce qu'il faut retenir de cette étude est le lien fort qui existe entre consommation de fruits et légumes (notamment riches en antioxydants), la survenue des cancers et de la mortalité globale.

### ✓ **L'étude du Val de Marne**

L'étude du Val de Marne (Herberg et al., 1991 ; Herberg et al., 1994) datant de 1988 est une étude transversale sur 1108 sujets (de 6 mois à 97 ans). Elle collecte des données alimentaires par la méthode de « l'histoire alimentaire à domicile ». Cette étude a cherché à mesurer les apports alimentaires et/ou le statut biologique en vitamines et minéraux (marqueurs biochimiques) dans la population. Ce travail confirme le fait que de larges fractions de population ont des apports vitaminiques et minéraux qui s'éloignent des recommandations.

Ces différentes études montrent bien la préoccupation existante autour de nos apports alimentaires. Certaines révèlent que ceux-ci sont parfois limités puisque de nombreux minéraux et vitamines sont déficitaires pour une large partie de la population, même dans des pays développés. D'autres études font le lien entre habitudes alimentaires, tradition culinaire et état de santé. Permettant d'identifier les habitudes alimentaires et les micronutriments consommés ayant un impact positif sur la santé et pouvant limiter la survenue de maladies. Notre modèle alimentaire de base et les habitudes qui en découlent pourraient donc être à rectifier.

L'approche micronutritionnelle fait le choix d'un régime alimentaire méditerranéen inspiré du modèle crétois.

### **3 Modèle alimentaire inspiré du régime méditerranéen**

L'idée principale de la micronutrition est de proposer un conseil personnalisé autour d'un modèle alimentaire méditerranéen d'inspiration crétoise.

En effet, c'est cette alimentation qui apparaît comme la plus adaptée au maintien d'une bonne santé, conciliant intérêt nutritionnel et qualité organoleptique, parallèlement à une hygiène de vie qui va au-delà de la seule maîtrise de l'alimentation.

#### **3.1 Historique et concept**

Ancel et Margaret Keys ont été les premiers à observer, au cours des années 1950, que les populations méditerranéennes présentaient une morbidité et une mortalité cardiovasculaires plus faibles que les populations occidentales. Ils ont alors fait la relation entre santé et régime méditerranéen. C'est à la suite de cela, que les peuples de la méditerranée (Espagne, Grèce, Italie, Chypre, Portugal...) ont fait l'objet d'études de plusieurs disciplines scientifiques : recherche de ses valeurs nutritives, aspects sociaux et culturels.

En 2010, le régime méditerranéen a été reconnu « patrimoine culturel immatériel » par l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science, et la Culture) dont la candidature a été coordonnée par la Fondation Du régime Méditerranéen (FDM). Il était alors décrit comme « l'ensemble des activités et des créations humaines construit au cours de l'histoire par les Méditerranéens à propos de l'alimentation, depuis la production des aliments jusqu'à leur consommation en passant par les représentations que l'on peut en avoir »(136).

Au-delà de la seule catégorie d'aliments préconisés par ce mode alimentaire, le régime méditerranéen s'est construit autour de techniques, idées et valeurs dont les manifestations sont : l'obtention des aliments (agriculture, pêche, chasse...), les réseaux commerciaux millénaires, la sociabilité et convivialité des marchés contribuant à diversifier la consommation et la multiplicité des productions culinaires.

De base, l'alimentation des méditerranéens a été structurée autour de deux pôles : d'une part, les céréales et les légumes et de l'autre, les viandes, les poissons, les produits laitiers, les salades, les primeurs y compris les herbes aromatiques.

Ce régime méditerranéen se caractérise par des pratiques et des habitudes qui s'adaptent aux changements se produisant sur les marchés et dans les goûts et dont la construction culturelle sous-jacente à cette diversité et à cette évolution, s'est reconstruite jour après jour au long des siècles.

L'American Heart Association définit les fondamentaux du régime méditerranéen de la manière suivante (137) :

- ✓ une grande consommation de fruits, de légumes, de céréales (surtout entières), de pommes de terre, de noix, de fèves, de légumineuses, de graines et d'épice ;
- ✓ de l'huile d'olive, source de graisses dites « mono-insaturées » ;
- ✓ des poissons (principalement gras) et fruits de la mer (au moins 2 fois par semaine)
- ✓ des œufs jusqu'à 4 fois par semaine ;
- ✓ une consommation faible à modérée de produits laitiers et de volaille ;
- ✓ une faible consommation de viande rouge et de sucrerie ;
- ✓ du vin, en quantité modérée.

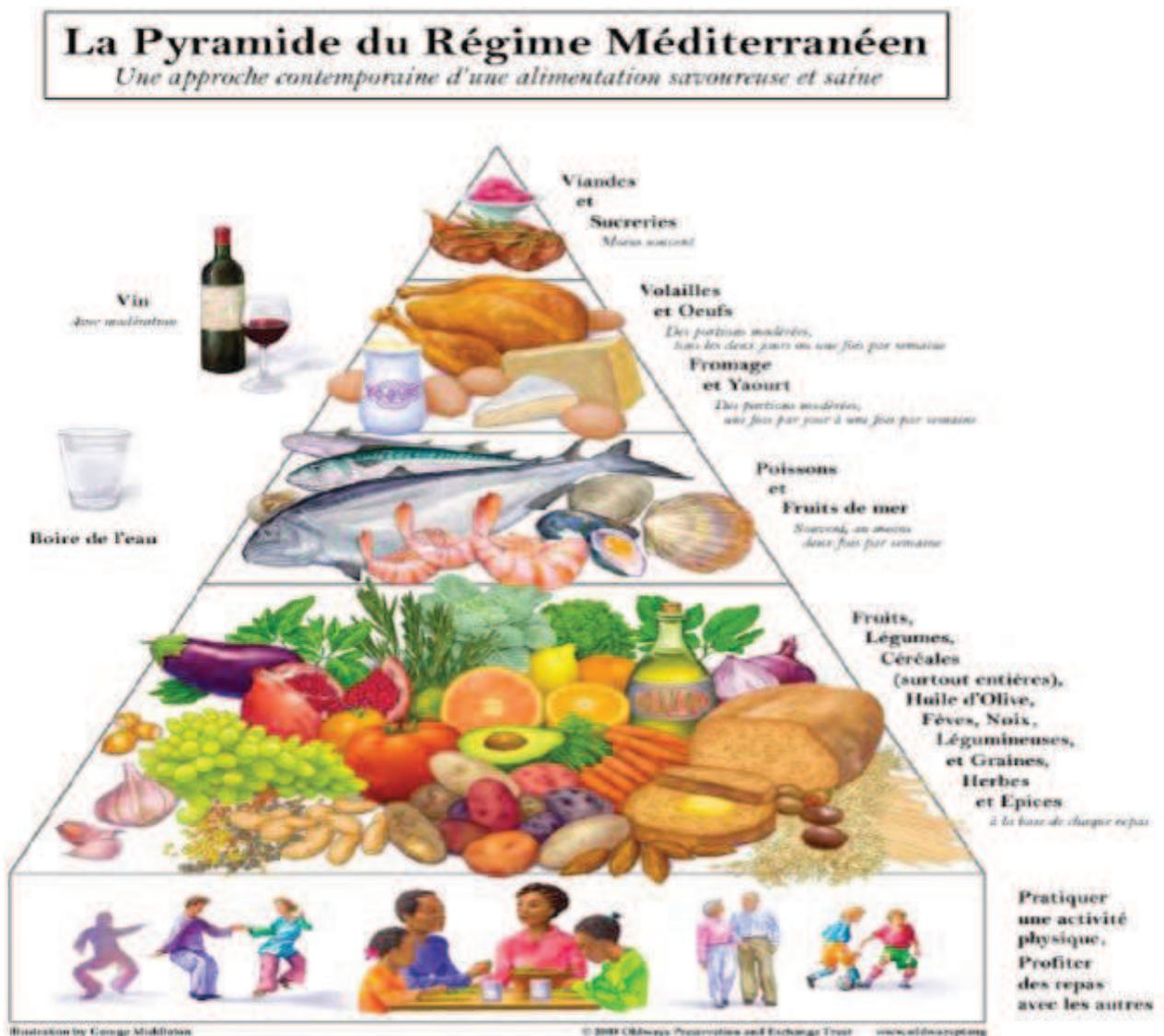


Figure 36 - Pyramide du régime Méditerranéen (www.oldwayspt.org)

Prenons l'exemple du régime crétois qui est scientifiquement défini dans les années 90 à partir d'une étude clinique d'intervention menée par des médecins français de l'INSERM. Son titre est explicite : « Le régime crétois : un régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique Oméga 3... ».

De type méditerranéen parce qu'il privilégie les fruits, les légumes et l'huile d'olive, le régime crétois est encore plus riche en végétaux. Il adopte un mode de cuisson qui n'utilise pas de matière grasse ou très peu. Il permet surtout la consommation de poissons, œufs, produits laitiers à base de lait de chèvre ou de brebis, d'omega-3 trouvés dans le pourpier et des escargots de l'île et des produits céréaliers. La viande rouge est consommée 3 à 4 fois par mois.

Tableau 9 - Principe du régime Crétois

Par jour	2 à 3 fois par semaine	A éviter
Fruits frais +++ et fruits secs ++ Légumes +++ 2 cuil à soupe d'huile olive non chauffée Céréales complètes : riz, quinoa, pâtes...	Poissons Viandes blanches Œufs (3 à 4/sem) Fromage de chèvre, de brebis	Plats cuisinés, sauces Beurre et margarine Viandes rouges Soda Gâteaux apéritifs Charcuteries Bonbons, produits sucrés Viennoiserie, pâtisseries

Tableau 10 - Différences entre "modèle crétois" et la diététique méditerranéenne

Diététique méditerranéenne	Régime Crétois
Encore des laitages	Seuls fromages de brebis et chèvre
Présence du beurre	Huile d'olive
Huile d'olive quasi-exclusive	
Pas assez d'ALA	Beaucoup plus d'ALA
Un peu moins de fruits, légumes	Plus de végétaux
Plus de viandes rouges	Pas beaucoup de viande.
Plus de poissons (mers chaudes).	

## 3.2 Résultats d'une étude espagnole récente : PREDIMED

Une étude récente publiée dans le *New England Journal of Medicine*, confirme l'intérêt du régime méditerranéen, enrichi avec de l'huile d'olive ou des fruits à coque, pour favoriser la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (138).

Pendant 5 ans, des chercheurs espagnols ont recensé plus de 7 000 personnes âgées de 55 à 80 ans. Ces sujets n'avaient jamais eu d'accidents cardiovasculaires mais présentaient soit un diabète de type 2 ou au moins trois des principaux facteurs de risque suivants : tabagisme, hypertension, niveaux élevés de LDL cholestérol, surpoids ou obésité, ou des antécédents de maladie coronarienne.

Les sujets ont été répartis en trois groupes :

- ✓ le premier suivait un régime méditerranéen (riche en fruits frais et en légumes, pauvre en viandes rouges, produits laitiers et produits raffinés) complété par l'huile d'olive extra vierge (60ml/jour) ;
- ✓ le second suivait un régime méditerranéen complété avec des fruits à coque (noix, amandes, noisettes), à raison de 30 g par jour (15 g de noix, 7,5 g d'amandes et 7,5 g de noisettes) ;
- ✓ le dernier, le groupe témoin, avait un régime alimentaire allégé en graisses animales et végétales (3portions/ jr de produits laitiers allégés ainsi que de pâtes, riz, pomme de terre, et pain, 3 portions par jour de fruits, des légumes et du poisson 2 fois par semaine.

De plus, les sujets du premier et du deuxième groupe bénéficiaient de menus et recettes adaptés à leur régime ainsi qu'une formation en nutrition par l'intermédiaire d'une diététicienne. Ils ont augmenté de manière significative les portions hebdomadaires de poisson et de légumineuses par rapport à ceux du groupe témoin.

A l'issue de ces 5 années, les résultats montrent une réduction de 30% du risque de décès cardiovasculaires pour les participants ayant suivi l'un des deux types de régimes méditerranéen par rapport au groupe suivant un régime contrôlé en graisse. Pour les AVC (Accident Vasculaire Cérébraux), la réduction du risque atteint 49%.

L'étude de cette prévention primaire a conclu que le régime méditerranéen, sans restriction calorique, complétée avec de l'huile d'olive extra-vierge ou de noix, a entraîné une réduction notable du risque de survenus d'événements cardiovasculaires majeurs chez les personnes à haut risque. Les résultats confirment ainsi les avantages de la diète méditerranéenne pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

### 3.3 Des habitudes alimentaires et de santé à adopter

Nous allons maintenant concrètement envisager les points clés d'une « nutrition santé ». Avant cela définissons le profil de la nutrition « délétère ». Il correspond en quelque sorte aux conclusions que l'on peut faire à propos des constatations sur les différents programmes d'intervention (PNNS et ANSES).

Un profil délétère pourrait se caractériser par (139) :

- ✓ un excès de sucres simples ;
- ✓ un apport excessif de protéines animales par rapport à l'apport végétal ;
- ✓ un manque de fruits et de légumes ;
- ✓ un déséquilibre en acides gras essentiels ;
- ✓ un faible apport de fibres alimentaires ;
- ✓ un apport déséquilibré en sodium/potassium ;
- ✓ un manque de micronutriments protecteurs ;

Ce profil délétère a des conséquences sur l'environnement et sur la santé, il favorise l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

*A contrario*, nous allons maintenant nous intéresser à ce qui semble être les bases d'une « nutrition préventive », à commencer par une alimentation saine issue du régime méditerranéen d'inspiration crétoise.

Ces bases correspondent à :

-La fraction énergétique équilibrée qui contient globalement :

- ✓ des glucides sous forme de produits végétaux complexes avec peu de sucres purifiés ;
- ✓ des sources équilibrées de protéines animales et végétales ;
- ✓ des lipides riches en acides gras mono-insaturés et avec un apport équilibré d'oméga-6 et d'oméga-3.

-La fraction non énergétique complexe caractérisée par :

- ✓ des fibres alimentaires (au moins 30g/jour) ;
- ✓ des vitamines (groupe B, C, A, D, E, K) ;
- ✓ des minéraux (K, Ca, Mg...) ;
- ✓ des oligo-éléments (Fe, Zn, Cu, Se, Cr...) ;
- ✓ des micronutriments protecteurs (caroténoïdes, polyphénols, phytostérols...).

De façon plus précise, nous allons maintenant entrer dans le détail avec quelques points clés à envisager.

### 3.3.1 Le choix d'une densité micronutritionnelle

L'attitude à conseiller à l'officine est de privilégier les aliments riches en micronutriments en adoptant une alimentation à « forte densité micronutritionnelle ».

Quotidiennement il est nécessaire de consommer des légumes, des fruits, des aliments non transformés, frais ou surgelés et des produits non raffinés comme le riz ou le pain complet et les légumineuses. Plus un aliment est raffiné, moins il contient de micronutriments.

Par exemple, le riz complet apporte par rapport au riz blanc 2 fois plus de fibres, de potassium et de phosphore et 3 fois plus de magnésium et de vitamines du groupe B.

Le pain complet par rapport au pain blanc apporte 2 fois plus de fibres et de potassium, 3 fois plus de vitamines du groupe B et de phosphore et 4 fois plus de magnésium.

Les légumineuses telles que les lentilles, les haricots, les haricots mungo, les pois cassés, les pois chiches, les fèves, la luzerne et le soja sont parfois délaissés alors qu'elles sont très riches en provitamines A, vitamines B1, B2, B6, C, K, PP, fibres, fer, potassium, calcium, magnésium et phosphore.

Les noix, les noisettes et les amandes peuvent être consommés quotidiennement, de 25 à 50g par jour au gouter par exemple. Ils sont très riches en micronutriments : provitamine A, vitamines B1, B2, B3, B5, B6, C, E et PP, fer, potassium, magnésium, zinc, phosphore, calcium, cuivre, fibres et oméga 3 (pour les noix).

La consommation d'aliments riches en fibres (amandes, pruneaux, abricots secs, céréales au son ou pain complet), d'après l'ANSES, en plus de leur effet rassasiant permettent une régulation de la glycémie.

Il est aussi utile de rappeler par exemple que 50g de cassis ou de poivron rouge apporte la totalité de nos besoins quotidiens en vitamines C. Il en est de même lorsque nous consommons un kiwi ou une orange (140).

### 3.3.2 La balance sodium/potassium équilibrée

Selon l'ANSES, en France, les hommes et les femmes consomment respectivement environ 10g et 8g de sel par jour au total au lieu des 5 g recommandés par l'OMS (141). Par contre, nous consommons seulement 3 g de potassium au lieu des 8 g dont nous aurions besoin quotidiennement.

Selon l'ANSES, « l'excès de consommation de sel est aujourd'hui reconnu comme un des facteurs de risque d'hypertension artérielle et de maladies cardio-vasculaires, ainsi que d'autres

maladies, dont le cancer de l'estomac »(141). Il est donc primordial de contrôler les apports en sel dans l'alimentation.

On sait que la salière ne représente que 10 % des apports en sel alors il s'agit plutôt de bannir de mauvaises habitudes. Cela peut commencer par « mieux lire » les étiquettes, réduire la consommation de produits très riches en sel (le pain, les biscottes, les charcuteries, les soupes industrielles, les fromages et les plats préparés ou en conserve), limiter les restaurations rapides et le recours aux condiments et sauces. Enfin, il est nécessaire de goûter avant de resaler et il est préférable d'avoir recours aux épices et aromates pour l'assaisonnement des légumes notamment. Rappelons que les herbes de Provence, le persil, le poivre, le curry, le curcuma, la cannelle et la coriandre ont des propriétés anti-oxydantes en plus d'être riches en vitamines et minéraux.

Précédemment dans ce travail, nous avons exposés certains effets bénéfiques du potassium, notamment son rôle dans le maintien d'une pression artérielle normale qui en fait un élément profitable. L'apport en potassium doit être augmenté en valorisant les aliments riches en potassium. Rappelons que le potassium est présent dans les oléagineux (amandes, noisettes...), les fruits et les légumes secs (raisins secs, abricots secs, lentilles, haricots secs...) et les fruits et légumes frais (bananes, abricots, épinard, brocolis...).

### 3.3.3 L'équilibre acido-basique

C'est au début des années 60 que le docteur Catherine Kousmine s'est intéressée aux déséquilibres de l'alimentation moderne et à son impact à long terme. Elle s'est notamment focalisée sur les répercussions à long terme d'un déséquilibre acido-basique mineur et chronique et a ainsi développé la notion de « terrain défavorable » (142).

Le pH cellulaire est à 7,4, donc légèrement alcalin et si un être humain ingère trop d'aliments acides, l'excès d'ions acides doit être neutralisé par des substances tampons afin de maintenir le pH à 7,4 ce qui est une nécessité vitale. Selon elle, l'acidose perturbe l'équilibre et le fonctionnement cellulaire, tissulaire et des organes jusqu'à favoriser chez des sujets prédisposés la survenue de certaines pathologies. Elle a alors proposé une ration à dominante végétarienne et l'ajout de sels organiques comme les bicarbonates et les citrates pour rééquilibrer l'organisme.

Afin de connaître le potentiel acide ou alcalinisant d'un aliment, les scientifiques ont mis au point un score, il s'agit du « PRAL », abréviation de l'expression anglaise « *Potential Renal Acid Loading* » pouvant être traduite par « potentiel de charge acide rénale ». Si sa valeur est négative, le produit est alcalinisant et plus sa valeur est positive plus il est acidifiant pour l'organisme. Ce score tient en fait largement compte des teneurs minérales des produits étudiés. Les sulfates, phosphates,

chlorures et nitrates sont des éléments acidifiants tandis que le calcium, potassium, magnésium et sodium sont alcalinisants. Il évalue la charge acide d'un aliment en fonction de la quantité d'éléments acides et basiques qu'il génère. C'est un système validé qui permet de constater que les agrumes et même le citron possèdent un caractère alcalinisant (3).

Cet équilibre entre acidité et alcalinité doit être maintenu en permanence dans l'organisme or on note que l'alimentation actuelle est en règle générale « acidifiante ». C'est la consommation d'un excès d'aliments qui une fois digérés, exercent une action acidifiante sur l'organisme tels que :

- les viandes
- les sodas
- les fromages fermentés à pâte molle et à pâte dure
- les œufs
- le sucre raffiné (blanc)
- l'alcool
- le thé et le café
- les oléagineux (sauf les amandes)
- les céréales...

Afin de rétablir l'équilibre, il est nécessaire d'apporter des aliments alcalinisants :

- les fruits mûrs et jus de fruits
- les légumes
- les légumes secs
- la plupart des crudités
- les amandes et les châtaignes
- le lait
- le soja...

D'autres aliments sont qualifiés de neutres : légumineuses, huiles végétales, corps gras, yaourt et fromages frais tels que les petits suisses et le fromage blanc par exemple.

Le modèle de la pyramide d'inspiration crétoise avec une large base de fruits et de légumes, la présence de laits fermentés de fromages frais plutôt que de variétés à pâte dure, avec un apport modéré de viande rouge et une hydratation optimale va dans le sens d'un respect relatif de l'équilibre acido-basique.

L'association des aliments acidifiants et basiques dans l'assiette respecte l'équilibre : une viande avec un légume, le fromage avec une salade ou des figues par exemple.

Il faut également prendre un repas léger le soir. De plus, puisque les poumons ont un rôle important dans l'élimination des acides « volatils », une activité physique ou sportive régulière est primordiale afin d'assurer une bonne oxygénation.

Ainsi, bien combiner les aliments permet de maintenir cet équilibre et peut limiter le développement de troubles tels que la fragilisation du tissu osseux (caries dentaires, fractures spontanées, douleurs articulaires...), des troubles inflammatoires, une moindre résistance au stress ou de la fatigue chronique.

### 3.3.4 Le choix des acides gras

Selon les recommandations de l'ANSES pour la consommation en acide gras de l'adulte, ils représentent sur les 35 à 40% des AET (Apport énergétique totaux) des lipides :

- ✓ Acides gras saturés : maximum 12%
- ✓ Acides gras mono-insaturés : 15 à 20 %
- ✓ Acides gras poly insaturés : 4% en oméga 6 ; 1% en oméga 3 et 500 mg d'EPA et DHA.

Il est important de veiller à l'équilibre des apports entre oméga 6 et oméga 3 qui se situe idéalement autour de 4. Il est conseillé de consommer environ 2 g ALA quotidiennement et donc 4 fois plus d'oméga-6.

Il est conseillé d'assaisonner par exemple les crudités avec un mélange d'huile d'olive (60%) et d'huile de colza (40%). A raison de 2 à 3 cuillères à soupe quotidiennes pour une femme et de 3 à 4 pour un homme, ce mélange représente un rapport idéal oméga6/oméga3.

De temps en temps, il est conseillé d'employer le mélange d'huile de colza (60%) et de noix (40%). Une cuillère à soupe permet l'apport d'environ 1,4 g d'ALA.

Moins connue, l'huile de cameline est une excellente source d'AGPI oméga-3, elle peut s'utiliser en accompagnement de l'assaisonnement à raison d'1/2 cuillère à soupe chez l'adulte (ce qui correspond à 2g d'ALA).

On peut rappeler que l'huile d'olive est riche en acide oléique (70g aux 100g) et en polyphénols connus pour leur pouvoir antioxydant.

Rappelons que tout corps gras qui fume est toxique et que c'est l'huile d'olive qui supporte des températures relativement élevées et qui peut donc être utilisée pour la cuisson des aliments. L'huile de colza peut être chauffée mais seulement jusqu'à 160°C, pour des cuissons douces au four ou à la poêle. L'huile de noix et l'huile de cameline s'utilisent exclusivement crues car elles sont très sensibles à l'oxydation et donc très instables. Il est d'ailleurs conseillé de les conserver de préférence en petit flacon opaque, au réfrigérateur et de les utiliser rapidement.

Pour préserver les qualités nutritionnelles des huiles, il est conseillé de la choisir vierge, c'est-à-dire provenant d'une seule graine ou d'un seul fruit, obtenu uniquement par des procédés mécaniques et clarifiée par des moyens physiques ou mécaniques. L'huile vierge n'a subi aucun traitement chimique ni aucune opération de raffinage. Un autre point important est de la choisir de première pression à froid. Il s'agit de la première huile obtenue par pression mécanique à froid. Par la suite, les mêmes olives pourront être de nouveau pressées pour en tirer une deuxième huile et, dans certains cas, une troisième. Le recours à la chaleur et aux solvants chimiques s'impose alors.

De plus, il existe des filières agricoles qui prônent une « agriculture à vocation santé ». C'est le cas de l'association « Bleu-Blanc-Cœur » reconnue et validée, en 2013, par les experts en nutrition du PNNS et de la durabilité du PNA (Programme National pour l'Alimentation).

Cette association fait le choix de remplacer le soja des rations alimentaires des animaux par des graines de lin (riches en oméga-3). Une étude clinique (entreprise par l'INRA (Institut National de Recherche en Agriculture) et le CERNh (Centre d'Etude et de Recherche en Nutrition humaine dirigé par le Docteur Bernard Schmitt) a été entreprise afin de mesurer les effets de ce changement de l'alimentation animale sur des paramètres de santé et de nutrition chez l'Homme. Elle permet alors de conclure dans un premier temps que l'introduction du lin améliore la santé et les performances des animaux. Dans un second temps, les oméga-3 des graines de lin en se concentrant dans les produits des animaux, améliorent leur profil nutritionnel (plus d'oméga-3, meilleur rapport oméga-6/oméga-3, moins de graisse saturée...).

500 produits issus de cette filière sont aujourd'hui reconnaissables grâce à un logo (viandes de porcs, agneau, bœuf, œuf, lait...). Ce logo signifie que des sources végétales d'oméga-3 comme le lin, la luzerne ou le colza ont été introduites dans la chaîne alimentaire pour une « meilleure nutrition de l'Homme »(143).

Quant à la consommation d'oméga-3, DHA et EPA, elle est d'environ 500mg/jour pour permettre un bon maintien de la santé cardiovasculaire.

La consommation de poissons riche en EPA et DHA, c'est-à-dire les poissons gras et notamment ceux des mers froides (maquereau, saumon, hareng, anchois, thon, capelan..) est conseillée deux fois par semaine (environ 140g/portion).

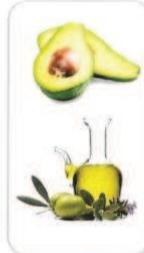
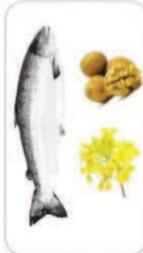
En plus d'être très riches en acides gras essentiels, ils apportent du sélénium, du zinc, de l'iode et du potassium notamment.

La présence en AGPI oméga-3 n'est toutefois pas toujours suffisante pour assurer un approvisionnement optimal des cellules en ces acides gras puisque le métabolisme (bêta oxydation) de l'ALA est plus important que celui de la famille des oméga-6.

Un déficit en oméga-3 peut être en partie pallié par une complémentation en EPA et DHA (de 200mg à 500mg d'EPA et DHA qui correspondent à 1 à 2 g ou ml d'huile de poisson. L'huile de foie de morue à raison de 1,5g ou 1,5ml apporte 300 mg d'AGPI oméga-3 dont 120mg d'EPA et 135mg de DHA. D'autres huiles extraites de poissons sauvages tels que les anchois, maquereau, et sardine peuvent être utilisées. Une complémentation en ALA peut être effectuée par des capsules d'huile vierge de cameline.

La galénique adaptée pour assurer la protection vis-à-vis de l'oxydation est l'utilisation de capsules molles (tunique en gélatine de poisson) et le conditionnement en poche étanche à l'air.

Tableau 11 - Tableau récapitulatif des acides gras élaboré par l'IEDM

ACIDES GRAS TRANS	ACIDES GRAS SATURÉS	ACIDES GRAS MONO INSATURÉS	ACIDES GRAS POLY INSATURÉS (oméga 6)	ACIDES GRAS POLY INSATURÉS (oméga 3)
				
<p><b>À ÉVITER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pâte à tarte industrielle,</li> <li>- pizzas, tartes et quiches industrielles</li> <li>- viennoiseries, pâtisseries, gâteaux industriels,</li> <li>- huile de palme</li> </ul>	<p><b>À LIMITER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- viennoiseries et pâtisseries maison,</li> <li>- charcuterie grasse,</li> <li>- viandes grasses,</li> <li>- fromage,</li> <li>- beurre</li> </ul>	<p><b>À PRIVILÉGIER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olives,</li> <li>- huile d'olive</li> <li>- avocats</li> </ul>	<p><b>À LIMITER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maïs</li> <li>- huile de tournesol, de maïs et de pépins de raisin</li> </ul>	<p><b>À PRIVILÉGIER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poissons gras : sardines, maquereaux, harengs, saumon...</li> <li>- huile de colza, de noix</li> </ul>

Pour conclure, il est important de limiter l'apport en graisse saturée, s'assurer d'un meilleur apport en acides gras oméga 3 et d'un meilleur rapport oméga 6/oméga 3. Il s'agit aussi de réduire les graisses « trans » industrielles, de lutter contre l'oxydation des lipides et d'adapter les températures de cuisson. Enfin, puisque les huiles d'arachides, de tournesol, de maïs, de pépins de raisin ou de palme sont très utilisées au restaurant et dans les préparations industrielles, il est préférable de les remplacer chez soi par l'huile d'olive ou de colza (140).

### 3.3.5 L'eau : élément indispensable

Seule l'eau est la boisson indispensable à l'hydratation de l'organisme. Les 1,5 L d'eau recommandés quotidiennement peuvent cependant être adaptés à la hausse en fonction de l'activité physique, de l'âge ou de la température extérieure. Parmi les eaux, les eaux minérales sont caractérisées par une teneur en minéraux et oligo-éléments qui peuvent avoir un effet favorable sur la santé tandis que les eaux de sources faiblement minéralisées se rapprochent de l'eau du robinet. Les eaux gazeuses, lorsqu'elles sont consommées quotidiennement, ne doivent pas apporter trop de sodium soit moins de 50 mg/L et doivent par contre être riches en calcium ou en bicarbonates pour faciliter la digestion et l'équilibre acido-basique (140).

### 3.3.6 Manger varié et complémentaire

Puisqu'on ne trouve pas tout dans un seul aliment, il est indispensable de conseiller de varier son alimentation. Le but étant d'obtenir une couverture optimale des besoins. Une alimentation routinière et monotone peut engendrer des déficits ou des excès. La complémentarité des aliments est une carte à jouer puisqu'il n'existe pas de bons ou de mauvais aliments mais que c'est la quantité et la qualité dans l'assiette qui détermine une « alimentation santé ».

Enfin, certaines filières valorisent une alimentation santé tout en préservant l'environnement. La consommation de fruits et de légumes de saison est également un choix raisonnable à privilégier.



Figure 37 - Pyramide alimentation-santé selon la fondation Pileje (140)

Ainsi comme nous l'avons dit, la meilleure source de micronutriments est une alimentation choisie, la plus variée possible et la plus biologique possible. Cependant, la pollution généralisée de la planète associée aux modes de vie font courir un risque de diminution des micronutriments dans notre nourriture et des déficits sont déjà présents. Ces phénomènes peuvent justifier la prise complémentaire de nutriments.

## **PARTIE 3 : La micronutrition en pratique**

### **1 Les compléments alimentaires**

#### **1.1 Définition et réglementation**

Les compléments alimentaires sont désormais régis par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation. Auparavant, ils étaient soumis aux mêmes règles que les aliments et ces règles différaient en Europe selon les pays (17).

En France, c'est le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 qui transpose la directive européenne n°2002/46/CE sur les compléments alimentaires commercialisés dans les pays de l'Union Européenne (144).

Les compléments alimentaires sont définis comme « *denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments et d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés. Ils sont commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.* »

Dans ce contexte, les compléments alimentaires n'ont pas vocation à prévenir ou guérir une maladie et donc ne doit pas se substituer au médicament à titre préventif ou curatif.

Les compléments alimentaires peuvent contenir des vitamines, des minéraux, des plantes et préparations de plantes, des substances à but nutritionnel ou physiologique (à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques), des ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle, comme par exemple la gelée royale, des additifs, des arômes et des auxiliaires technologiques (supports d'additifs) dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

A un complément alimentaire peut être associé une allégation. Une allégation est « *un message, figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs*

*composants* ». Il existe une liste des allégations autorisées inscrite au registre communautaire valable pour l'ensemble des pays européens et qui peut être consultée en ligne.

Une allégation est dite « nutritionnelle » quand elle fait référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment ou elle est dite « de santé » quand elle met en exergue un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex: "les oméga 3 réduisent les risques cardio-vasculaires") ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit (145).

Les compléments alimentaires doivent répondre aux obligations de sécurité, de loyauté et d'information édictées par la réglementation en vigueur. Les produits mis sur le marché doivent être sans danger et porter un étiquetage adéquat et approprié afin de garantir un niveau élevé de protection des consommateurs.

Les risques liés à la consommation de compléments alimentaires sont de plusieurs sortes. Une évaluation scientifique visant à garantir leur qualité avant mise sur le marché n'est pas systématique et c'est le distributeur qui est responsable de la conformité de la mise sur le marché dans le respect des normes en vigueur. Une mauvaise utilisation des compléments alimentaires peut avoir des conséquences néfastes sur la santé des consommateurs notamment en cas de surdosage ou surconsommation. Il est alors indispensable de se référer à son médecin ou son pharmacien et de rester très vigilant quant à l'achat de ce type de produits sur internet.

En France, il existe un système de surveillance pour le signalement des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires. Dénommé « nutrivigilance », ce système national de déclaration a été mis en place et confié à l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail, par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) de juillet 2009 (146). De telles déclarations permettent d'identifier les effets indésirables et d'améliorer la sécurité du consommateur en diffusant des messages d'alerte ou en procédant à la saisie des compléments alimentaires dangereux.

La consommation des adultes Français concernant les compléments alimentaires a fait l'objet d'études permettant de comprendre qui les consomment, la composition de ce qu'ils consomment, comment ils les consomment et sous quelle motivation.

## **1.2 Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2**

Dans cette étude, la définition du complément alimentaire fournie aux sujets interrogés était la suivante « les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protides, des acides gras essentiels, des phyto-œstrogènes, ou tout autre type de compléments à l'alimentation sous forme de pilules, comprimés, gélules, sachets de poudre, sirop, etc. »

Il est à noter que cette définition recouvre les compléments au sens de la définition réglementaire mais pouvait aussi inclure les médicaments prescrits ou non par un médecin, remboursés ou non qui sont des sources de micronutriments (147).

### **Prévalence de consommation de compléments alimentaires chez les adultes :**

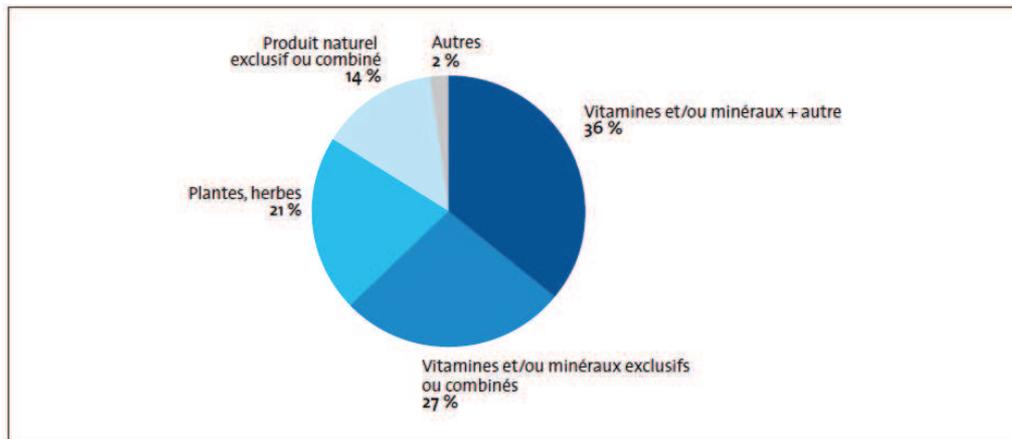
D'après le rapport de l'INCA 2 de 2006-2007, près de 20% des adultes ont consommé au moins un complément alimentaire au cours de l'année précédente et un peu plus de 11% au cours des 7 jours de l'étude. On note principalement que :

- ✓ Les femmes sont deux fois plus consommatrices de compléments alimentaires que les hommes ;
- ✓ Les consommateurs réguliers semblent être plus âgés que les consommateurs occasionnels ;

### **Composition et type de compléments alimentaires :**

En ce qui concerne, la composition et les types de compléments alimentaires chez les adultes :

- ✓ Plus d'un produit consommé sur quatre (27%) est composé exclusivement de vitamines et/ou minéraux ;
- ✓ 36 % sont des mélanges de vitamines/minéraux avec d'autres produits ;
- ✓ La part totale des compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux s'élève alors à 63% ;
- ✓ 21% des compléments alimentaires contiennent exclusivement des plantes
- ✓ 14 % sont des produits naturels hors plantes (levure de bière, gelée royale, huiles...).

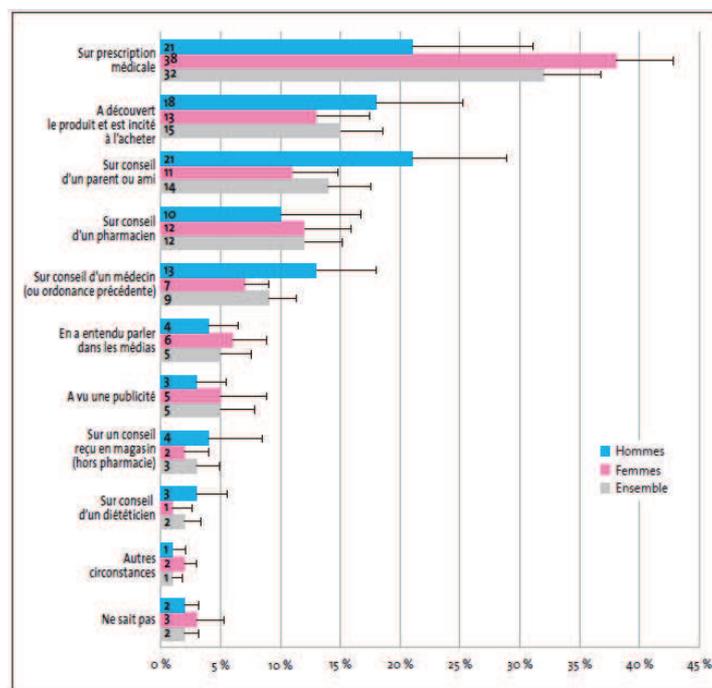


Source : Afssa, Étude INCA 2, 2006-07.

Figure 38 - Composition des 505 compléments alimentaires différents consommés par les adultes de 18-79ans

### Attitudes et modes de consommation des compléments alimentaires

Toujours grâce à ce rapport, on apprend que dans la majorité des cas, les adultes achètent des compléments alimentaires suite à une prescription médicale ou à un conseil d'un personnel de santé. Dans 12 % des cas, il provient de la part d'un pharmacien. (médecin 9%, diététicien 2%) pour 58% des femmes et 47% des hommes. Viennent ensuite la découverte spontanée du produit (en linéaire, sur internet ou autre) pour 15% des interrogés et le conseil des proches pour 15% d'entre eux.



Source : Afssa, Étude INCA 2, 2006-07.

Figure 39 - Première motivation d'achat déclarée (% et borne supérieure de l'IC à 95%) par les consommateurs de compléments alimentaires au cours des 12 derniers mois selon le sexe, chez les adultes de 18-79 ans (n=559)

En ce qui concerne les lieux d'achats, la pharmacie est majoritaire puisque 54% des achats pour les adultes sont effectués dans cette structure.

On peut déjà noter l'importance du conseil du pharmacien d'officine dans l'achat d'un complément alimentaire mais qui pourrait être encore renforcée.

### **Motifs d'achat des compléments alimentaires**

Chez les hommes et les femmes (n= 559), la consommation alimentaire est principalement dictée par le souci du maintien de la santé.

En effet, les trois attentes regroupant 70% des réponses sont :

- ✓ « lutter contre la fatigue » (33%) ;
- ✓ « résoudre des problèmes de santé particuliers » (21%) ;
- ✓ « rester en bonne santé ou lutter contre les maladies» (17%).

Sont peu cités, les items tels que « équilibrer son alimentation courante» (3%) ou «compléter des apports alimentaires insuffisants» (2%). Ceci montre bien que les consommateurs n'ont pas conscience de l'impact que peut avoir leur alimentation quotidienne sur leur état de santé.

D'autres motifs dépendent du sexe de l'individu, les besoins liés à une activité sportive chez les hommes représentent 10%, tandis que l'entretien du capital beauté ou les besoins particuliers liés à la grossesse représentent respectivement 6% et 9% chez les femmes.

### **Mode de consommation des compléments alimentaires sur l'année et saison de prédilection**

C'est la cure qui prédomine le mode de consommation chez les adultes (63% des cas). Environ la moitié des consommateurs de compléments alimentaires déclare les consommer durant une saison particulière et il s'agit majoritairement de l'hiver (54% chez les adultes).

Etant en étroite relation avec la patientèle, le pharmacien, acteur de soin de première intention, a donc toute sa place dans la proposition réfléchie du complément alimentaire.

### 1.3 Les outils du micronutritionniste

De manière générale, le médecin formé en micronutrition peut utiliser, en consultation, un questionnaire de dépistage de déficience micronutritionnelle (D.D.M) (**annexe 1**), de neurologie (D.N.S : Dopamine, Noradrénaline, Sérotonine) (**annexe 2**) et un questionnaire alimentaire (QA) (**annexe 3**). Ces questionnaires, techniques et proposés par l'IEDM, n'ont apparemment pas encore trouvé leurs places à l'officine après interrogation du Docteur Didier Chos et des pharmaciens exerçant la micronutrition. Les pharmaciens spécialisés en micronutrition peuvent cependant s'en inspirer ou les utiliser après formation à condition de s'organiser pour consacrer du temps aux patients.

Le QA est principalement un outil pédagogique. Il permet au patient de se rendre compte lui-même de quel type d'aliment il consomme beaucoup et quel type d'aliment il tend à « sous consommer ».

Le DDM permet de mettre en évidence l'impact de l'alimentation sur le fonctionnement de l'organisme. Il fait le point sur les quatre « maillons faibles » autour de six rubriques rapportant des troubles fonctionnels.

Le DNS permet de détecter un éventuel déficit en neuromédiateur. C'est un questionnaire abordable à l'officine. Le pharmacien peut s'en servir pour qualifier les déficits en neurotransmetteurs et également voir les progrès effectués ou non avec la prise en charge micronutritionnelle qui en découlerait. Le score obtenu lors d'un premier entretien peut-être divisé par 2 au bout d'un mois. Cela contribue également à fidéliser le patient.

La difficulté pour l'expert consiste à maîtriser le passage du questionnaire au conseil alimentaire.

En réponse aux troubles fonctionnels, le micronutritionniste pourra proposer à la fois des conseils alimentaires ciblés et des protocoles de complémentation personnalisés. L'individualisation complète de la prise en charge du patient est rendue possible en consultation médicale grâce à la connaissance du patient, aux outils biologiques et aux questionnaires fonctionnels qui sont propres à la micronutrition et qui permettent d'apporter un conseil différent à deux individus dont les contenus des assiettes seraient identiques.

A l'officine, le pharmacien, après avoir rencontré son patient, prend connaissance de son dossier pharmaceutique avec la carte vitale. Il regroupe l'ensemble des symptômes que le patient lui rapporte. Il peut lui demander s'il y a déjà eu consultation médicale, si un traitement médicamenteux

est pris et si des analyses sanguines ont été effectuées (exemple : éliminer la carence martiale en cas de fatigue chronique).

Le pharmacien questionne son patient sur ses antécédents familiaux et personnels et l'interroge quant au contexte de vie (tabac, activité physique...).

Le pharmacien pourra également s'intéresser au mode d'alimentation du patient et faire des rappels en nutrition s'il le juge nécessaire.

Il lui propose alors un conseil alimentaire et un conseil en micronutrition individualisés. Le pharmacien qui délivre un complément alimentaire explique la posologie et vérifie qu'elle a été comprise. Il peut proposer au patient de la revoir après un mois par exemple pour faire le bilan.

Chaque conseil est propre à chaque patient. Les conseils relatifs à la micronutrition peuvent être proposés après une demande spontanée du patient mais peuvent aussi compléter une ordonnance.

## **2 Méthodes et conseils à l'officine sur des demandes courantes en micronutrition**

### **2.1.1 Demandes spontanées à l'officine**

#### **2.1.1.1 Fatigue**

Marie, 35 ans, deux enfants âgés de 2 et 5 ans vient demander spontanément une cure de vitamines à l'officine.

**Le pharmacien va alors lui poser plusieurs questions afin de préciser sa demande :**

Le pharmacien apprend que la jeune femme a du mal à gérer son stress et se sent « débordée ». Son sommeil est plutôt bon mais elle est parfois réveillée la nuit par ses enfants et peine alors à se rendormir. Depuis ses grossesses, elle a du mal à retrouver la ligne et se plaint de fringales sucrées en fin de journée.

Elle se plaint surtout d'être fatiguée dès le matin et ressent le besoin de café toute la journée.

**Il cherche à connaître la durée des symptômes :**

Cela fait plusieurs mois que ça dure.

**Il la questionne sur un éventuel traitement :**

La jeune femme ne prend aucun traitement particulier.

**Le pharmacien demande à Marie comment elle s'alimente :**

Marie dit avoir une bonne alimentation relativement riche en fruits et légumes : Elle dit manger chaque jour des pommes, de la salade et des carottes râpées. Son petit-déjeuner est composé d'un jus d'orange, de café et de biscottes.

**Il se renseigne pour savoir si elle a eu une consultation avec un médecin récemment :**

Le médecin lui a prescrit un bilan sanguin et son bilan martial est correct. Il y a un mois, il lui avait prescrit également une cure de vitamines qui ne s'est pas avérée assez efficace.

Physiopathologie du cas :

En micronutrition, 3 principaux axes de déficits nutritionnels peuvent être à l'origine d'une fatigue qui dure :

- les neurotransmetteurs : dopamine et noradrénaline pour la motivation dont le précurseur est la tyrosine (le questionnaire DNS peut orienter le pharmacien) ;
- certains acides aminés branchés : leucine, isoleucine, valine pour l'énergie ;

-les micronutriments : fer, magnésium et coenzyme Q10 agissant comme cofacteurs du bon fonctionnement de l'organisme.

En ce qui concerne Marie, le pharmacien va dans un premier temps envisager la piste du **déficit en magnésium**. Ce déficit est très répandu et peut être à l'origine d'une fatigue matinale.

De plus elle se sent stressée ce qui contribue à épuiser son stock en magnésium et entretient son stress. En effet, en cas de stress et notamment « chronique », les sujets produisent un taux de cortisol élevé et permanent durant le nyctémère. Pour s'adapter et assurer l'homéostasie, de nombreux métabolismes sont sollicités ce qui génère une augmentation des besoins en nutriments essentiels et tend à l'épuisement cellulaire notamment en magnésium.

En parallèle, un **déficit en sérotonine** pourrait expliquer ses compulsions sucrées et son stress mal géré.

Enfin, un **déficit en dopamine**, le « starter » qui permet de bien démarrer le matin caractérisé par une envie de café tout au long de la journée est également envisageable. Son petit déjeuner ne lui apporte pas les protéines nécessaires. Les états de stress qui perdurent entraînent une utilisation excessive de tyrosine (lié à la production de cortisol) pouvant engendrer un déficit en dopamine.

Concernant les déficits en neurotransmetteurs, le pharmacien peut utiliser le questionnaire DNS pour orienter son choix de complément alimentaire.

#### Conseils hygiéno-diététiques :

Le pharmacien l'encourage à continuer de manger des fruits et des légumes qui lui apporteront les vitamines indispensables.

Il lui conseille également d'avoir une activité physique régulière et de se coucher à heure fixe.

#### Conseils en micronutrition :

Le pharmacien conseille à Marie d'élargir ses choix de fruits et de légumes afin d'avoir des apports en micronutriments plus complets et d'en augmenter globalement sa consommation. Il rappelle que les crudités peuvent être assaisonnées avec un mélange d'huile d'olive et d'huile de colza de première pression à froid.

Il lui conseille un petit déjeuner riche en protéines évitant le « coup de fatigue » de fin de matinée et qui est riche en tyrosine le précurseur de la dopamine. Pour cela il l'invite à manger des œufs, du jambon, du fromage blanc ou du fromage accompagné de pain complet.

Au goûter, vers 17h, le pharmacien lui suggère de consommer 2 carrés de chocolat extra noir et/ou des fruits secs, le tryptophane présent dans ces aliments, précurseur de la sérotonine, lui permettra

de gérer son stress et d'éviter les tentations survenant en fin de journée. Les fruits secs ont l'avantage d'être satiétogène afin de réduire les quantités du repas du soir.

La patiente doit privilégier aux autres repas des aliments à glucides complexes (pain complet, riz et pâtes *al dente*, flocons d'avoine, quinoa, les légumes secs, les pommes de terre à l'eau) et des protéines maigres (idéalement une assiette à 50% de protéines d'origine animale et 50% d'origine végétale) pour augmenter les concentrations de tryptophane et de tyrosine.

Les aliments riches en tryptophane sont à consommer de préférence le soir. En effet, respecter la chronobiologie est important car c'est le soir que le cerveau consomme le plus de sérotonine.

Parmi les aliments riches en tryptophane à conseiller, on trouve les pois chiches, le persil, les noix, le parmesan, le riz complet, les graines de courge, le soja, la morue, les produits laitiers (ricotta, *cottage cheese*, brousse), les œufs, les légumineuses ou la banane.

De plus, au moins deux fois par semaine, il lui conseille de consommer, par exemple au dîner, du poisson gras (maquereaux, sardine, saumons, hareng) riches en acides gras oméga 3.

Enfin, le pharmacien suggère à Marie de consommer des aliments riches en vitamines du groupe B qui participent à la synthèse de neurotransmetteurs: les légumes à feuilles vertes, les légumes secs, les fruits de mer, le foie et de saupoudrer chaque jour sur les salades une à deux cuillères à soupe de germes de blé.

#### En phase d'attaque : Complément en magnésium et en tryptophane :

- ✓ **FORMAG®** - Pileje : 1 comprimé contient **150 mg de magnésium** (d'origine marine et complexé avec des hydrolysats de protéines de riz), 1mg de vitamine B6 et 90mg de taurine.  
1 comprimé par jour au petit déjeuner pendant 3 mois.

**Ou :**

- ✓ **ERGYMAG®** - Nutergia : 1 gélule contient **100 mg de magnésium** (sous forme de Citrate, bisglycinate, carbonate et marin), 1,5 mg de zinc et les vitamines du groupe B (0,36 mg de vit B<sub>1</sub>, 0,46 mg de vit B<sub>2</sub>, 5,3mg de vit B<sub>3</sub>, 2mg de vit B<sub>5</sub>, 0,46 de vit B<sub>6</sub> et 16 mg de vit B<sub>8</sub>)  
1 gélule par jour au petit déjeuner pendant 3 mois.

Le magnésium contribue au fonctionnement normal du système nerveux. Il réduit la fatigue. Le magnésium est également important pour son action sur la synthèse, le stockage et la libération du tryptophane.

La taurine est un acide aminé soufré synthétisé à partir de la méthionine qui augmente l'incorporation intracellulaire du magnésium. La taurine a été découverte la première fois dans la bile de taureau et c'est de cette découverte qu'on en tire son nom. Celui-ci la dessert et on la pense à tort excitante car entrant dans la composition d'une célèbre boisson, (Red bull®) qui trouvait la « taurine » parfaite pour son image de boisson énergisante. Cette boisson est excitante mais à cause d'autres composés.

On trouve la taurine dans les compléments à base de magnésium indiqués dans les états de stress où il y a une tendance à la fuite de magnésium (148).

La taurine agit en synergie avec la vitamine B6 pour fixer le magnésium. La vitamine B6 intervient également dans la synthèse de neurotransmetteurs en situations de stress (dopamine et noradrénaline). Elle est donc surconsommée en cas de stress.

**Et :**

- ✓ **Neurobiane®** – Pileje : 1 gélule contient 220 mg de **L-tryptophane**, 252 µg de vitamine B6 et 57 mg de magnésium.

1 gélule à 17h et 1 gélule au coucher pendant 30 jours.

**Ou :**

- ✓ **Vectyséril®** - Nutergia : 1 gélule contient 220mg de **L-tryptophane**, 100mg d'inositol, 60 mg de L-méthionine, 30 mg de vitamine C, du carbonate et glycérophosphate de magnésium, les vitamines B3 (9mg), B6 (1mg), B9 (100µg) et B12 (0,5µg), chlorure de chrome (20µg).

1 à 2 gélule à 17h pendant 30 jours.

L'apport de L-tryptophane permet une augmentation de la libération de sérotonine, c'est à ce niveau qu'intervient également la vitamine B<sub>6</sub>. La sérotonine a un rôle dans la régulation du sommeil, de l'humeur et de l'appétit. Le tryptophane est également le précurseur métabolique de la niacine et de la mélatonine (qui favorise l'endormissement). Il est classiquement utilisé pour soulager la dépression, favoriser l'endormissement et aider à perdre du poids (17). La durée de la complémentation doit être relativement courte afin d'éviter toute adaptation physiologique.

Puis relais du tryptophane après 1 mois avec un complément en **tyrosine** :

- ✓ **Dynabiane®**- Pileje : 1 gélule contient : 250 mg de **L-tyrosine**, 0,175 mg de vitamine B6, 25 µg de folates, 0,3 µg de vitamine B12, 6 mg de vitamine C, 125 µg de cuivre, des extraits de guarana et de ginseng.

Le pharmacien recommande la prise de 2 gélules par jour le matin 30 minutes avant le petit déjeuner.

**Ou :**

- ✓ **ERGYSTRECYL®** – Nutergia : 1 gélule contient 40 mg de **L-tyrosine**, 60 mg de magnésium (sous forme de glycérophosphate et carbonate), 0,46 mg de vitamine B1, 0,53 mg de vitamine B2, 6 mg de vitamine B3, 0,66 mg de vitamine B5, 0,66 mg de vitamine B6, 50 µg de B8, 67 µg de folates, 2,2 mg de zinc, 0,55 mg de manganèse et 0,30 mg de cuivre.

3 gélules par jour avant le petit-déjeuner pendant 10 jours à diminuer progressivement.

Ce dernier complexe a l'avantage de contenir du chrome qui régule le métabolisme lipidique et glucidique. Il permet ainsi de limiter les pulsions sucrées. Il renforce l'action de l'insuline.

La tyrosine, précurseur de la dopamine (« starter ») et de la noradrénaline (« accélérateur ») stimule la motivation, le tonus, la concentration et la bonne humeur.

Cette prise en charge nutritionnelle et complémentaire va permettre de compenser les carences et relancer la dynamique cellulaire, d'apaiser les différents troubles (notamment la sensation de fatigue) et de rompre le cercle vicieux du stress.

### **2.1.1.2 Troubles intestinaux – Constipation**

Béatrice d'environ 40 ans, se présente à la pharmacie et vient demander conseil car elle a des **ballonnements intestinaux gênants** depuis quelques temps.

Le pharmacien apprend qu'elle va à la selle **difficilement 1 à 2 fois par semaine** depuis **plus d'un mois**. Elle confie au pharmacien que cette situation devient **très inconfortable**.

Le pharmacien apprend que Béatrice ne prend **aucun traitement particulier**. Elle a néanmoins déjà eu recours à des **laxatifs stimulants** type DULCOLAX® conseillés par un pharmacien. Après interrogation du pharmacien sur son mode de vie, elle l'informe que **son travail la stresse** en ce moment et qu'elle n'a « le temps de rien faire ».

Elle signale que son **bilan thyroïdien** a été effectué sur demande du médecin traitant et que tout est normal. Elle n'a pas de problème de santé particulier. Béatrice a eu la **gastro-entérite** de son fils il y a **environ 2 mois**.

Sur le plan alimentaire, elle mange **régulièrement des sandwichs** lors de sa pause déjeuner. Elle dit, par contre, manger souvent des fruits et des légumes.

#### Physiopathologie du cas :

La jeune femme souffre d'inconfort intestinal caractérisé par des ballonnements et une constipation liés à un déséquilibre du microbiote intestinal. Le facteur déclenchant les symptômes est l'infection intestinale aigüe (gastro-entérite) et le facteur aggravant, le stress.

#### Conseils hygiéno-diététiques :

Le pharmacien rappelle certains points essentiels afin de lutter contre la constipation tels qu'une alimentation riche en végétaux et effectuer une activité physique régulière.

Il conseille à Béatrice de prendre le temps de manger, calmement et de bien mâcher chaque bouchée.

De plus, il lui suggère d'utiliser les laxatifs stimulant type DULCOLAX® (bisacodyl) vraiment en dernier recours et rappelle que ce sont en général des molécules irritantes qui n'arrangent pas le problème. Quelques minutes de gym le matin au réveil avec un grand verre d'eau peuvent stimuler l'envie. Il informe la patiente de boire dans tous les cas suffisamment d'eau, soit 1,5L par jour notamment entre les repas. Enfin, toute situation stressante aggravent le problème de constipation alors prendre le temps de se détendre est important.

#### Conseils en micronutrition :

Le pharmacien prône l'intérêt d'une alimentation riche en fibres qui constitue un pilier incontournable de la solution. Pour cela la jeune femme doit privilégier les légumineuses (soja, lentilles, fèves, pois chiches, pois cassés, haricots...), les céréales complètes (riz, millet, sarrasin, seigle, orge, épeautre, pain...), les fruits secs (dattes, pruneaux, raisins secs, abricots secs, figes...), les fruits oléagineux (olives, noix, noisettes, arachides, pistaches, amandes...), les légumes et les fruits. Il lui conseille de manger les aliments les moins raffinés possibles (éviter le pain blanc, riz blanc...).

Il conseille également à la patiente d'enrichir son alimentation en magnésium qu'elle trouvera notamment dans les fruits secs, le chocolat noir, les légumes secs, le pain complet, les céréales complètes, les agrumes et les pommes. Elle peut également consommer certaines eaux riches en magnésium telle que l'Hépar® qui apporte 119 mg de Mg<sup>2+</sup> par litre.

Il conseille également un complément adapté :

- Des prébiotiques à effet immédiat, par exemple :

- ✓ **Biofilm®**-Pileje 1 sachet contient 5,4g d'inuline dont les fructo-oligosaccharides.

Commencer par ½ sachet au cours du petit-déjeuner pendant 2 jours puis ½ sachet matin et midi pendant 12 jours. Si les effets sont trop importants, il est possible de fractionner les doses à ¼ de sachet et de les augmenter progressivement.

**Ou :**

- ✓ **Ergyprotemyl®**-Nutergia 3 sachets contiennent 4,4g de fibres et des oligosaccharides de pomme, du sarrasin fermenté, 1,7g d'argile verte, de l'inuline extraite de chicorée (840mg), des extraits de curcuma (396mg), de matricaire et de vigne ainsi que de la glutamine.

Commencer par 1 sachet par jour et augmenter pour arriver à 3 sachets par jour à distance des repas (149).

Les prébiotiques ont l'intérêt d'avoir un effet immédiat sur la constipation. Les fibres non digérées, arrivent quasi intactes dans le côlon où elles fermentent grâce à l'action de la flore, augmentant la production d'AGCC (Acides Gras à Chaîne Courte), acidifiant le côlon pour lutter contre les germes indésirables, activant le péristaltisme intestinal et accélérant le transit.

-Des probiotiques pour corriger le terrain :

Ils sont choisis pour rééquilibrer le microbiote intestinal et de ce fait corriger les ballonnements et la constipation.

Ils se prennent en association avec les prébiotiques après quelques jours :

- ✓ **Lactibiane référence®**-Pileje : 1 gélule ou 1 sachet de 2,5g contient 4 souches microbiotiques spécifiques dosées à 10 milliards : *Bifidobacterium longun* LA 101, *Lactobacillus helveticus* LA 102, *Lactococcus lactis* LA 103 et *Streptococcus thermophilus* LA 104.

Le pharmacien conseille la prise d'une gélule par jour pendant 1 mois, 15 minutes avant un repas.

Ces souches aident à soulager les douleurs abdominales des patients, aident à améliorer la fréquence et/ou la consistance des selles et améliorent la qualité de vie des patients selon l'analyse d'experts et ont permis la reconnaissance de la Société Européenne de Gastroentérologie (150).

Ou :

- ✓ **Ergyphylus confort**<sup>®</sup> - Nutergia : 1 gélule contient 5 souches microbiotiques dosés à 6 milliards : *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* LGG, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium bifidum*.

Le pharmacien conseille la prise d'une gélule avant les 2 principaux repas pendant 1 mois.

*Lactobacillus plantarum* a elle aussi prouvé son efficacité dans la diminution de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie (88).

Enfin, dans le cas où elle ne parviendrait pas à augmenter sa consommation d'aliments riches en magnésium, il est possible de lui proposer un complément de type Formag<sup>®</sup> (Pileje).

## 2.1.2 Conseils associés à l'ordonnance

### 2.1.2.1 Mycose vaginale

Clara, 24 ans, se présente à l'officine avec une ordonnance de son médecin généraliste qui lui a prescrit :

- |   |  |
|---|--|
| - Gyno-pevaryl LP 150 (éconazole) :                               | 1 ovule le soir à renouveler 3 jours après ; |
| - Crème econazole 1% :  | 1 application matin et soir pendant 10 jours |
| - Hygiène intime type Gynhydralin pendant la durée du traitement. |  |

Après lecture de la carte vitale, le pharmacien apprend qu'elle prend une **pilule oestro-progestative** et que de l'**amoxicilline 1g** a été délivrée il y a une semaine. Clara informe le pharmacien que c'est déjà son **3<sup>ème</sup> épisode de l'année** et qu'elle est lassée de ce type de traitement local qui **ne la soulage finalement que temporairement**. Son médecin lui a parlé d'un traitement antifongique à prendre par voie orale sur le long terme si un nouvel épisode devait se manifester mais cela ne la réjouit pas.

Le pharmacien lui délivre l'ordonnance, il s'agit de deux antifongiques pour traiter une candidose vulvo-vaginale.

### Physiopathologie du cas :

La mycose vaginale correspond à une infection symptomatique vaginale et/ou vulvaire provoquée par la prolifération de levures saprophytes qui sont dans 80 à 90% des cas *Candida albicans*. La candidose vulvo-vaginale touche 75% des femmes au moins une fois dans leur vie sur la période reproductive. Jusqu'à 50% des femmes qui ont présenté un épisode en présenteront un second. Si la pathogenèse de la candidose vulvo-génitale reste une question controversée, il semble que la présence d'un déséquilibre du microbiote vaginal favorise la prolifération de *Candida*. La forme filamenteuse qui se développe alors en cas de rupture de l'équilibre du milieu vaginal est capable de coloniser la muqueuse vaginale et devient pathogène. Le passage à la pathogénicité de la forme levure à la forme filamenteuse dépend de facteurs endogènes et exogènes. Pour Clara, les facteurs endogènes sont son âge (jeune femme en période d'activité sexuelle) et les modifications hormonales qui perturbent l'équilibre de la flore vaginale. Quant au facteur exogène principal il s'agit de l'antibiothérapie à large spectre prescrit par son dentiste qui élimine la flore vaginale protectrice empêchant en temps normal le développement des levures (151). Cette infection bénigne a un impact négatif sur la qualité de vie des patientes (152).

### Conseils hygiéno-diététiques :

Le pharmacien lui propose une solution nettoyante ayant un pH alcalin (le pH acide favorisant le développement des *Candida*) (Hydralin Gyn®, Saugella® antiseptique naturel...). Il informe la patiente que ce type de produit d'hygiène doit être utilisé matin et soir pendant 15 jours voire plus pour calmer les démangeaisons et que le séchage doit être soigneux.

Il rappelle à la patiente que le savon, les sous-vêtements synthétiques, les vêtements trop serrés, une hygiène intime excessive ou insuffisante ainsi que l'utilisation de produits non adaptés comme les antiseptiques sont des agressions qui déstabilisent la flore naturelle. La pulvérisation d'eau thermale peut soulager les irritations. Les démangeaisons peuvent être, elles, soulagées pas des bains tièdes à base de bicarbonate de sodium à raison d'une cuillère à soupe dans 500 mL d'eau tiède. Les douches vaginales sont à proscrire. Après cet épisode, elle pourra utiliser en relais un produit d'hygiène intime adapté à pH physiologique (Hydralin apaisa® ou Saugella pH physiologique®).

### Conseils en micronutrition :

Le pharmacien formé en micronutrition peut conseiller à Clara la prise de probiotiques contenant des lactobacilles permettant de rétablir la flore naturelle vaginale lorsque son équilibre a été rompu au cours d'une infection, lors de la prise d'antibiotiques en accompagnement du traitement antimycosique et principalement pour prévenir des récives après une infection vaginale traitée.

De plus, le pharmacien informe Clara qu'une alimentation très sucrée peut favoriser l'émergence du *Candida albicans* et qu'une alimentation riche en prébiotiques telle que l'inuline peut être intéressante afin de « nourrir » le microbiote : artichaut, banane, ail, topinambour, poireau, oignon, salsifi...

Exemples de probiotiques à base de Lactobacilles à proposer par voie orale ou vaginale :

- ✓ **Lactibiane Candisis® 5M ou 10M** - Pileje :  $5.10^9$  UFC ou  $10.10^9$  UFC soit 5 ou 10 milliards de *Lactobacillus helveticus candisis* LA 401 par gélule orale.

Le pharmacien conseille alors : une phase d'attaque à 2 gélules par jour de CND 10M pendant 7 jours et une phase d'entretien à 1 gélule par jour de CND 10M pendant 10 jours puis 1 gélule par jour de CND 5M pendant 20 jours. Les gélules sont à prendre avec un grand verre d'eau avant un repas.

Le pharmacien informe la patiente que lors d'une future prise d'antibiotiques elle pourra prendre 2 gélules par jour de CND 10M pendant 7 jours de façon concomitante afin d'éviter toute gêne.

La souche LA 401 a été identifiée pour ses propriétés d'inhibition de la croissance et de l'adhésion de la levure *Candida albicans*. Selon Pileje, des expérimentations *in vivo* ont été réalisées en collaboration avec l'INSERM U799 de Lille en 2006. Il a été démontré que cette souche permettait de réduire significativement la prolifération intestinale de *Candida albicans*. Cette souche est déposée et enregistrée dans les collections privées de l'Institut Pasteur (153).

**Ou :**

- ✓ **Femibion® Intime** - Merck :  $1.10^9$  UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-1 par gélule orale.

La posologie est de 2 gélules par jour en 1 prise pendant 14 à 28 jours en période d'inconfort.

**Ou :**

- ✓ **Gynophilus®** - Probionov : 341mg de Lcr Regenerans : *Lactobacillus casei var rhamnosus*, une culture de Lcr35 (titrant au minimum  $10^9$  germes par gramme), par gélule vaginale

2 gélules par jour en intra vaginale seront conseillés pendant 7 jours après le traitement antimycosique ou en même temps qu'un futur traitement antibiotique pendant 7 jours.

« Gynophilus libère des lactobacilles qui forment un film protecteur au-dessus de la muqueuse vaginale saine. Les lactobacilles produisent de l'acide lactique qui diminue le pH local du vagin permettant ainsi de contrer la colonisation et la prolifération de bactéries pathogènes. »(154)

La souche Lcr Regenerans permet une fermentation du glycogène 5 fois supérieur à la souche initiale. Source de carbone, le glycogène améliore la survie et la multiplicité de la souche dans le vagin.

Ce probiotique local a été expérimenté *in vivo* dans certaines études. Ces dernières ont montré qu'après un traitement antifongique conventionnel, Gynophilus® appliqué matin et soir pendant 7 jours a augmenté l'efficacité clinique et microbiologique de la thérapie de 30% et l'équilibre microbien vaginal a été restauré chez 88% des patients ce qui diminue nettement l'incidence de récurrence (155).

Puisque la pathogénicité d'une vulvo-vaginite à *Candida albicans* semble être un déséquilibre du microbiote vaginal, cela plaide en la faveur de l'utilisation de probiotiques. Il semble admis que les effets des probiotiques sont souche-dépendants : ils ne peuvent donc pas être extrapolés d'une souche à une autre, même au sein d'une seule espèce.

Des recherches supplémentaires sur le sujet sont nécessaires. Néanmoins, dénués d'effets secondaires et de contre-indication, l'utilisation empirique des probiotiques peut être envisagée chez des femmes ayant tendance à développer des mycoses vaginales.

### 2.1.2.2 Troubles du sommeil

Un homme d'une trentaine d'année se présente à l'officine avec une ordonnance de son médecin où est prescrit « Zopiclone 7,5 mg 1 comprimé le soir au coucher pendant 7 jours ». La lecture de son dossier pharmaceutique nous informe que Jean ne prend **aucun traitement particulier**. Le pharmacien apprend que Jean s'est plaint à son médecin de **difficulté à s'endormir depuis quelques temps**, ce qui ne lui arrivait quasiment jamais.

Après questionnement, le pharmacien apprend que Jean fait du sport, il rejoint souvent un ami **après le travail** pour un « squash ». Il se sent de plus en plus **courbaturé après cet effort**.

A la question sur ses habitudes alimentaires, cet homme répond qu'il **ne prend jamais le temps de petit déjeuner** ou qu'il **grignote une viennoiserie** dans la voiture. Le midi, il déjeune au self et ne peut s'empêcher de **manger copieusement** le soir quand il se détend.

Lors de la délivrance, le pharmacien informe le patient que le médicament prescrit est un somnifère qui ne doit pas être envisagé sur le long terme. Il est donc nécessaire qu'il soit pris de courte durée. Le pharmacien propose un relais à ce somnifère.

### Physiopathologie du cas :

Les neurotransmetteurs sont les principaux acteurs de la balance sommeil-éveil. La mélatonine, la sérotonine et la dopamine sont essentielles. La mélatonine est une hormone sécrétée vers 20h en réponse à l'absence de lumière avec un pic entre 2h et 4h du matin. Elle est synthétisée à partir de la sérotonine dérivant du tryptophane. La sérotonine active également le système GABA, un neurotransmetteur également acteur de l'endormissement. La dopamine, issue de la tyrosine, est l'hormone du réveil. Le fer et le magnésium sont indispensables à leurs bonnes synthèses. Le rythme nyctéméral de cet homme est perturbé, probablement par son rythme de vie et ses habitudes alimentaires.

### Conseils hygiéno-diététiques :

Il est important de dormir sur une bonne literie dans une chambre chauffée entre 16 et 20° puisque la diminution de la température corporelle est nécessaire à un bon sommeil et dans l'obscurité totale. Le pharmacien rappelle qu'à partir de la fin d'après-midi les excitants tels que le café, thé, cola, alcool sont à éviter. Un repas trop copieux le soir trouble l'endormissement. Il en est de même pour l'activité sportive trop près du coucher qui augmente la température corporelle alors que celle pratiquée dans la journée favorise la durée du sommeil profond avec une bonne réparation. Ainsi, le pharmacien lui conseille de changer l'heure de sa séance de sport. L'exposition devant la lumière des écrans au moins deux heures avant le coucher doit être bannie puisqu'elle inhibe la sécrétion de mélatonine.

### Conseils en micronutrition :

N'ayant pas eu les détails précis de son régime alimentaire, le pharmacien conseille à Jean d'adopter une alimentation qui aura un impact positif sur son sommeil. Le choix stratégique des aliments du matin et du soir permettent respectivement de bien démarrer le matin et de favoriser la détente et la relaxation le soir.

Ainsi, au petit déjeuner, repas le plus important de la journée, l'introduction de protéines riches en tyrosine facilite le démarrage matinal (fromage, fromage blanc, jambon, œuf, bacon, viande des grisons, saumon...). Il pourra les accompagner de pains complets beurrés et de fruits. Les viennoiseries sont à consommer exceptionnellement.

Vers 17h en collation, les fruits secs riches en magnésium améliorent l'assimilation du tryptophane apporté dans la journée et permettent dès ce moment une bonne préparation au sommeil. De plus, le pharmacien indique au sportif que le magnésium améliorera sa récupération musculaire et diminuera ses crampes et courbatures. Des eaux riches en magnésium peuvent être consommées

après le sport. Une collation glucidique après l'effort permettra de reconstituer les réserves en glycogène.

Au dîner, éviter les viandes rouges riches en tyrosine précurseur de la dopamine et préférer les poissons riches en tryptophane ainsi que les glucides lents (riz complet, pâtes complètes, pomme de terre...) qui aident à l'assimilation du tryptophane. Ce repas doit être léger pour un meilleur sommeil.

En plus, le pharmacien conseille à Jean un complément à base de mélatonine en relais du Zopiclone®:

- ✓ **SOMDOR® mélatonine** – Granions : 1 comprimé contient 1mg de mélatonine, de la mélisse, de la valériane, du houblon, du L-Tryptophane et magnésium(156).

1 comprimé au dîner et 1 comprimé avec le coucher en programme de 15 jours par exemple.

**Ou :**

- ✓ **CHRONOBIANE®** - Pileje : 1 comprimé contient 1 mg de mélatonine.

1 comprimé à avaler avant le coucher pendant 15 jours à 1 mois.

Il est important de noter que la mélatonine présente des précautions d'emploi pour les femmes sous TSH, les patients sous anticoagulants et les épileptiques. La durée maximale d'une complémentation en mélatonine est de 3 mois.

Il propose également une cure de magnésium qui permettra une meilleure récupération sportive et une bonne qualité de sommeil type **FORMAG®** (Pileje) (1 comprimé par jour au petit déjeuner pendant 1 mois).

## **Conclusion**

Discipline médicale faisant le lien entre santé, prévention et alimentation, la micronutrition peut être abordée à l'officine. Elle cherche à adapter les besoins en micronutriments de l'individu à travers une alimentation diversifiée, associée éventuellement à une complémentation individualisée. La micronutrition est basée sur 4 systèmes principaux intriqués entre eux : le « maillon » intestinal avec les prébiotiques et probiotiques, le « maillon » membranaire (oméga 6 et oméga 3), le « maillon » cérébral (neurotransmetteurs) et enfin le « maillon » de la protection cellulaire avec les antioxydants. Probiotiques, acides gras essentiels, neurotransmetteurs, acides aminés et antioxydants sont classés dans le registre des micronutriments comme le sont les vitamines et minéraux décrit précédemment dans ce travail.

A ce jour, l'Homme, devenu plus sédentaire, est un consommateur de produits transformés et industrialisés dont la perte des qualités nutritionnelles et des micronutriments essentiels (vitamines, oligoéléments, potassium...) entraîne des déficits.

La micronutrition se base sur le régime alimentaire méditerranéen d'inspiration crétoise suite aux conclusions de diverses études (étude des sept pays, étude de Lyon, PREDIMED) qui le donne comme référence. Comme le suggérait Hippocrate, nous devons prendre conscience d'un des enjeux majeurs de l'alimentation : la santé.

Comme l'illustrent des cas de comptoirs exposés dans cette thèse portant sur des plaintes classiquement rencontrées à l'officine tels que la fatigue et troubles du sommeil ainsi que les troubles intestinaux, le pharmacien d'officine est aujourd'hui l'un des premiers acteurs de santé vers lequel s'oriente le patient en quête de conseils.

Au comptoir, le pharmacien grâce au recueil d'informations individualisées (le mode de vie et les antécédents médicaux du patient, l'évaluation de l'ensemble des symptômes présentés par le patient, le caractère aigu ou chronique de ces symptômes, l'évaluation de leur évolution potentielle) peut envisager une prise en charge globale du patient et ainsi le conseiller sur ses habitudes alimentaires et lui proposer des compléments nutritionnels s'il le juge nécessaire.

Le pharmacien, par l'intermédiaire de modules et de diplômes universitaires peut se former à l'alimentation santé et à la micronutrition. De plus, des consensus internationaux naissent des programmes d'intervention nutritionnels (PNNS, ANSES), il est essentiel que le pharmacien d'officine en prenne connaissance afin de pouvoir relayer l'information et conseiller au mieux sa patientèle.

Les pharmaciens sont de plus en plus impliqués dans le suivi des patients (entretien pharmaceutique : AVK et asthme), c'est dans cet objectif de prise en charge individualisée que la micronutrition peut trouver sa place en officine. Cependant, dans certains cas le recours à des dosages biologiques semble nécessaire et désigne une limite de l'exercice officinal dans ce domaine. Il est alors judicieux que le pharmacien oriente le patient vers un médecin micronutritionniste lorsque ses limites sont atteintes.

# ANNEXES 1

## G JE CONSOMME RÉGULIÈREMENT

### Du tabac

de 1 à 4 cigarettes par jour = 1  
de 5 à 15 cigarettes par jour = 2  
Plus de 15 cigarettes par jour = 3

### De l'alcool

Plus de 3 verres et moins de 75cl  
de vin par jour = 1  
Entre 75 et 150 cl par jour = 2  
Plus de 150 cl par jour = 3

### Un médicament

Régulièrement = 2  
Tous les jours = 3

### J'utilise un contraceptif

Oral (pilule) = 3  
Stérilet = 3

Je suis donneur de sang = 3

1 2 3



## RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Nom : .....

Prénom : .....

Tél : ..... Email : .....

Date de naissance : .....

Taille : .....

Poids : .....

Profession : .....

Nombre d'heure(s) d'activités physiques  
par semaine : .....

Total score G =



Score total  
A+B+C+D+E+F+G =



DDMS-2011 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement.

IEDM

Etudiez  
votre score...

**D. D. M.**

## Dépistage de Déficience Micronutritionnelle

Veillez bien répondre  
à l'ensemble de ces questions,  
en utilisant la cotation suivante :

0 = Je ne ressens jamais ce symptôme

1 = Je ressens de temps en temps ce symptôme...  
mais ce symptôme est peu gênant

2 = Je ressens ce symptôme de manière répétée...  
ce symptôme est assez gênant,  
je souhaiterais m'en débarrasser

3 = Je ressens ce symptôme en permanence ...  
ce symptôme me gêne beaucoup,  
je n'arrive pas à m'en débarrasser.

puis remettez votre DDM à votre Micronutritionniste



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36  
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr  
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P



## ANNEXES 2

### L'échelle D.N.S. : Où j'en suis avec mes neuromédiateurs ?

Les scores D, N, et S sont des scores de probabilité d'hypofonctionnement dans chacun de ces 3 axes :

D : Dopamine,  
N : Noradrénaline,  
S : Sérotonine.

La correction nutritionnelle du score S est toujours prioritaire.

#### Interprétation du score S

entre 10 et 14 : score moyen  
entre 15 et 19 : score fort  
entre 20 et 30 : score très fort

#### RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Nom : .....

Prénom : .....

Tél : ..... Email : .....

Date de naissance : .....

Taille : .....

Poids : .....

Profession : .....

Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine : .....

DINS-2011 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement.

IEDM

### Etudiez votre score... D.N.S.

**L'échelle  
D.N.S. :**  
  
Où j'en suis  
avec mes neuromédiateurs ?

Veillez bien répondre à l'ensemble de ces questions, en utilisant la cotation suivante :

0 = symptôme absent

1 = symptôme modéré

2 = symptôme gênant

3 = symptôme très gênant

puis remettez votre D.N.S. à votre Micronutritionniste



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36  
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr  
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

### DOPAMINE

- Vous sentez-vous moins motivé(e) ?
- Portez-vous moins d'intérêt à vos occupations ?
- Avez-vous tendance à vous replier sur vous ?
- Etes-vous moins attiré(e) par vos hobbies ?
- Recherchez-vous moins les contacts avec vos ami(e)s ?
- Avez-vous des problèmes de concentration ?
- Vous sentez-vous l'esprit moins créatif ?
- Avez-vous des difficultés à faire de nouveaux projets ?
- Votre sommeil est-il agité, non reposant, insatisfaisant ?
- Vous sentez-vous fatigué(e) ?

0 1 2 3

0	1	2	3
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TOTAL =

### NORADRENALINE

- Vous sentez-vous déprimé(e) ?
- Souffrez-vous moralement ?
- Avez-vous l'impression de fonctionner au ralenti ?
- Ressentez-vous moins de désir ?
- Avez-vous des difficultés à prendre du plaisir ?
- Ressentez-vous une baisse d'appétit sexuel ?
- Avez-vous des difficultés avec votre mémoire ?
- Avez-vous des difficultés pour apprendre ?
- Vous sentez-vous mal aimé(e) ?
- Etes-vous fatigué(e) moralement ?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TOTAL =

### SEROTONINE

- Vous sentez-vous irritable ?
- Vous sentez-vous impatient(e) ?
- Avez-vous des difficultés à supporter les frustrations et les contraintes ?
- Vous sentez-vous agressif(ve) ?
- Vous sentez-vous incompris(e) ?
- Etes-vous attiré(e) par le sucré ou le chocolat en fin de journée ?
- Vous sentez-vous dépendant(e) d'activité répétitive ? (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs)
- Avez-vous des difficultés à vous endormir ?
- Vous sentez-vous vulnérable au stress ?
- Vous sentez-vous « d'humeur changeante » ?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TOTAL =

TOTAL D. N. S. =

IEDM

## ANNEXES 3

### Pour équilibrer et diversifier son alimentation tous les jours Une pyramide bien équilibrée comprend :



#### Le principe

Pour équilibrer harmonieusement son alimentation, il est utile de construire sa pyramide alimentaire sur une journée.

#### RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Nom : ..... Prénom : ..... Date de naissance : .....  
Tél : ..... Email : ..... Taille : ..... Poids : .....  
Profession : ..... Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine : .....

QAS-2011 Document imprimé sur du papier issu de forêts gérées durablement

IEDM

## Questionnaire Alimentaire Q.A.

### Votre alimentation nous intéresse...

### Votre manière de vous alimenter entraîne-t-elle un déficit ?

Pour le savoir, remplissez ce questionnaire :

Votre micronutritionniste saura vous conseiller !

Remettez votre Q.A. à votre Micronutritionniste



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36  
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr  
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

## QUELLES SONT VOS HABITUDES ALIMENTAIRES ?

### ● Boissons : quelle quantité buvez-vous chaque jour ?

Eau	laquelle	Soda	lesquels
Vin	lesquels	Alcool	lesquels
Café	Thé		

### ● Combien de fois par semaine consommez-vous... ?

De la viande	lesquelles	mode de cuisson
Du poisson	lesquels	mode de cuisson
Des oeufs		modes de cuisson

Des produits laitiers

Lait	Quelle quantité par jour ?	
Lait entier	Lait 1/2 écrémé	Lait écrémé
Lait de vache	Lait de chèvre	Autre
Fromages	lesquels	
Yaourts	lesquels	

Des céréales

Du pain	lequel	Des fruits
Des féculents (pâtes, riz, pommes de terre)		Des légumes cuits
Des légumineuses (lentilles, haricots blancs, pois, fèves)		Des crudités

Des pâtisseries (gâteaux, sucreries, barres chocolatées)

Quelle(s) huile(s) d'assaisonnement utilisez vous?

Des viennoiseries (croissants, pains au chocolat...)

## QUEL EST VOTRE ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE SUR UNE JOURNÉE ?

Nombre de portions	Eau Gr 1	Protéines Gr 2	Laitages Gr 3	Produits céréaliers Gr 4	Fruits et légumes Gr 5	Sucreries et boissons sucrées
Petit Déjeuner						
Déjeuner						
Goûter						
Dîner						
En dehors des repas						

## COMMENT CALCULER VOS PORTIONS ? J'UTILISE LES ÉQUIVALENCES DE PORTIONS ...

	1 portion =
Groupe 1 : Eau	1 verre de 25 cl
Groupe 2 : Protéines	1 morceau de viande = 1 part de poisson = 2 oeufs
Groupe 3 : Laitages	1 bol de lait = 1 yaourt = 1 part de fromage (environ 1/8 de camembert)
Groupe 4 : Produits céréaliers	1 bol de céréales, de muesli ou de flocons d'avoine = 1 morceau de pain = 1 tarte = 1 assiette de riz, de pâtes ou de pommes de terre = 1 assiette de lentilles ou de haricots blancs = 1 assiette de semoule
Groupe 5 : Fruits et légumes	1 fruit = 1 salade de fruits = 1 compote = 1 salade = 1 crudité = 1 assiette de légumes cuits
Sucreries et boissons sucrées	20 cl de boisson sucrée = 1 barre chocolatée = 1 gâteau = 1 croissant = 5 bonbons

IEDM

## Liste des abréviations

<b>5'DI :</b>	5'-désiodinase
<b>5-HTP :</b>	5-hydroxytryptophane
<b>ARN :</b>	Acide Ribonucléique
<b>AFSSA :</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>Ag :</b>	Antigène
<b>AGI :</b>	Acide Gras Insaturé
<b>AGMI :</b>	Acide Gras Mono Insaturé
<b>AGPI :</b>	Acide Gras Poly Insaturé
<b>AGS :</b>	Acide Gras Saturé
<b>ALA :</b>	Acide alpha-linolénique
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMPc :</b>	Adénosine Monophosphate cyclique
<b>AN :</b>	Acide Nicotinique
<b>ANC :</b>	Apport Nutritionnel Conseillé
<b>ANSES :</b>	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail
<b>ATP :</b>	Adénosine triphosphate
<b>AVC :</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>CaBP :</b>	Calcium Binding Protein
<b>CCK :</b>	Cholécystokinine
<b>CERNh :</b>	Centre d'Etude et de Recherche en Nutrition humaine
<b>CPA :</b>	Cellule Présentatrice d'Antigène
<b>CSHPF :</b>	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
<b>DASH :</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>DDM</b>	Dépistage de Déficience Micronutritionnelle
<b>DGLA :</b>	Di-homo gamma-linolénique
<b>DHA :</b>	Acide docosahexaénoïque
<b>DMLA :</b>	Dégénérescence Maculaire Lié à l'Age
<b>DMO :</b>	Mesure de Densité Osseuse
<b>DU :</b>	Diplôme Universitaire
<b>EDTA :</b>	acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
<b>EFSA :</b>	autorité européenne de Sécurité des Aliments
<b>EPA :</b>	Acide éicosapentaénoïque
<b>ER :</b>	Equivalent Rétinol
<b>FAD :</b>	Flavine Adénine Dinucléotide
<b>FAO :</b>	Food and Agriculture Organization
<b>FDM :</b>	Fondation du Régime Méditerranéen
<b>FMN :</b>	Flavine MonoNucléotide
<b>FRO :</b>	Forme Réactive de l'Oxygène
<b>G6PD :</b>	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
<b>GALT :</b>	Gut Associated Lymphoid Tissue

<b>GMFH :</b>	Gut Microbiota For Health
<b>GSH :</b>	Glutathion
<b>GPx :</b>	Glutathion Peroxydase
<b>GTF :</b>	Facteur de Tolérance au Glucose
<b>HAS :</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCSP :</b>	Haut Comité de la santé publique
<b>HPST :</b>	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
<b>HTA :</b>	Hypertension Artérielle
<b>IEDM :</b>	Institut Européen de Diététique et de Micronutrition
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IgA :</b>	Immunoglobuline A
<b>IMAO :</b>	Inhibiteur de la MonoAmineOxydase
<b>INCA :</b>	étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
<b>INF</b>	Interféron
<b>INRA :</b>	Institut National de Recherche en Agriculture
<b>IPA :</b>	International Probiotics Association
<b>IRS :</b>	Inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine
<b>IRSS :</b>	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine
<b>InVS :</b>	Institut de Veille Sanitaire
<b>LA</b>	Acide Linoléique
<b>LDL :</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LOAEL :</b>	Lowest Observed Adverse Effect Level
<b>LPS :</b>	Lipopolysaccharide
<b>MICI :</b>	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
<b>NA :</b>	Nicotiamide
<b>NAD :</b>	Nicotiamide Adénine Dinucléotide
<b>NADP :</b>	Nicotiamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>NCEP :</b>	National Cholesterol Educational Program
<b>NK :</b>	Natural Killer
<b>PAM :</b>	Peptides Antimicrobiens
<b>PL :</b>	Pyridoxal
<b>PLP :</b>	Pyridoxal-5-phosphate
<b>PM :</b>	Pyridoxamine
<b>PMP :</b>	Pyridoxamine-5-phosphate
<b>PN :</b>	Pyridoxine
<b>PNA :</b>	Plan National d'Alimentation
<b>PNP :</b>	Pyridoxine-5-phosphate
<b>PNNS :</b>	Programme national de nutrition santé
<b>PP :</b>	Pellagra Preventive
<b>PREDIMED :</b>	Prevención con Dieta Mediterránea
<b>PRAL :</b>	Potential Renal Acid Loading
<b>QA</b>	Questionnaire alimentaire
<b>SII :</b>	Syndrome de l'Intestin Irritable
<b>SOD :</b>	SuperOxyde Dismutase
<b>TPP :</b>	Thiaminepyrophosphate
<b>UFC :</b>	Unité Formant Colonies

**UNESCO :** Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science, et la Culture  
**UV :** Ultra Violet  
**WCRF :** World Cancer Research Fund

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 - Chimie - Tiamine-Vitamine B1 (24) .....	12
Figure 2 - Fonction coenzymatique de la vitamine B1. Stéphanie Lemaire-Ewing CHU de Dijon.....	14
Figure 3 – Formule chimique de la vitamine B <sub>2</sub> (24) .....	15
Figure 4 – Formules chimiques de la Vitamine B <sub>3</sub> (24).....	16
Figure 5- Formule chimique de l'acide pantothénique (24).....	17
Figure 6 - Source et destin de l'acétyl-CoA (15) .....	18
Figure 7- Formules chimiques de la pyridoxine (24) .....	19
Figure 8- Chimie- Biotine (24).....	20
Figure 9- Chimie - Acide folique (24) .....	22
Figure 10 - Formule chimique de la cyanocobalamine .....	26
Figure 11 - Inter-relation entre l'acide folique et la vitamine B12 lors des transferts de radicaux méthyl.....	26
Figure 12 - Structure de la vitamine C.....	28
Figure 13- Formules chimiques du rétinol, du rétinal et de l'acide rétinoïque (36) .....	31
Figure 14 - Structure des vitamines D .....	35
Figure 15 - Chimie de la Vitamine E (24) .....	38
Figure 16 -Action antiradicalaire de la vitamine E (36) .....	39
Figure 17 - Régénération de la vitamine E (36) .....	39
Figure 18 - Chimie de la vitamine K.....	41
Figure 19 - Distribution des besoins nutritionnels moyens dans une population et ANC (20).....	65
Figure 20 - Représentation des 4 maillons faibles en micronutrition (72).....	66
Figure 21 - Répartition qualitative & quantitative de la flore intestinale (Hagiage M. 1994) .....	71
Figure 22 - L'hyperperméabilité intestinale(83).....	74
Figure 23 - Actions des probiotiques (83) .....	79
Figure 24 - Famille des lipides (Pileje) .....	86
Figure 25 - L'acide palmitique .....	86
Figure 26 - Les trois groupes d'acides gras (Pileje).....	87
Figure 27 - Configuration spatiale des acides gras (3).....	88
Figure 28 - Réaction d'estérification .....	89

Figure 29 - Structure d'un triglycéride .....	89
Figure 30 - Structure de l'acylCoA .....	89
Figure 31 - Schéma des AGPI (99) .....	94
Figure 32 - Principaux nutriments indispensables au fonctionnement cérébral (107).....	100
Figure 33 - Synthèse de la dopamine (36).....	102
Figure 34 - Synthèse de la sérotonine (36).....	104
Figure 35- Pyramide alimentaire à respecter sur une journée (PNNS) .....	116
Figure 36 - Pyramide du régime Méditerranéen ( <a href="http://www.oldwayspt.org">www.oldwayspt.org</a> ).....	124
Figure 37 - Pyramide alimentation-santé selon la fondation Pileje (140).....	134
Figure 38 - Composition des 505 compléments alimentaires différents consommés par les adultes de 18-79ans.....	139
Figure 39 - Première motivation d'achat déclarée (% et borne supérieure de l'IC à 95%) par les consommateurs de compléments alimentaires au cours des 12 derniers mois selon le sexe, chez les adultes de 18-79 ans (n=559).....	139

## Liste des tableaux

Tableau 1 - ANC pour la vitamine A en ER : Equivalent rétinol par jour (22).....	33
Tableau 2 - ANC pour la vitamine D ( $\mu\text{g}/\text{j}$ ).....	37
Tableau 3 - Quelques formules de probiotiques indiqués dans les cas de désordres intestinaux ou TFI (en jaune les probiotiques inscrits dans la liste du WGO de 2011).....	81
Tableau 4 - Les antioxydants dans l'assiette .....	111
Tableau 5 - Comparaison de l'alimentation dans diverses région de l'étude des sept pays-Keys (1970) et Kromhout (1989) (126).....	117
Tableau 6 - Alimentation quotidienne dans les 2 groupes en g/jour.....	119
Tableau 7 - Alimentation quotidienne dans les 2 groupes en g/jour.....	120
Tableau 8 – Comparaison entre les deux groupes (131).....	120
Tableau 9 - Principe du régime Crétois .....	125
Tableau 10 - Différences entre "modèle crétois" et la diététique méditerranéenne .....	125
Tableau 11 - Tableau récapitulatif des acides gras élaboré par l'IEDM .....	133

## **Bibliographie**

1. Wainsten J-P. Le Larousse médical. Paris, France: Larousse; 2009. 1113 p.
2. Trémolières, Jean. *Nutrition: physiologie, comportement alimentaire*. 1 vol. Paris, France, Belgique, Canada, 1973.
3. Riché, Denis, et Didier Chos. *Micronutrition, santé et performance: comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition*. 1 vol. Sciences et pratiques du sport. Sciences du sport, ISSN 2032-6092. Bruxelles, Belgique: De Boeck, 2008.
4. Darmon, Michel, et Nicole Darmon. *L'équilibre nutritionnel: concepts de base et nouveaux indicateurs*. 1 vol. Paris, France: TEC & Doc, 2008.
5. Bernard, Claude. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Paris, France: J.-B. Baillière, 1878.
6. Moreau, Pierre. *La micronutrition en biologie et pratique clinique: radicaux libres, vitamines, éléments traces essentiels, acides aminés*. 1 vol. Paris, France: Lavoisier Tec et Doc, 1993.
7. « Interview du Dr Didier Chos - IEDM ». Consulté le 29 janvier 2014. <http://www.iedm.asso.fr/Interview-du-Dr-Didier-Chos>.
8. HIRSH, Martin. « Avis de l'AFSSA relatif à la demande d'évaluation du concept de la "micronutrition" utilisé dans l'alimentation des sportifs ». 6 juin 2003.
9. Martin, Gérard B. *L'homme et ses aliments: initiation à la science des aliments*. Sainte-Foy Québec, Canada: Presses de l'Université Laval, 2001.
10. « Qu'est-ce que la Micronutrition ? - IEDM ». Consulté le 29 janvier 2014. <http://www.iedm.asso.fr/Qu-est-ce-que-la-Micronutrition>.

11. Pascal, Gérard. *Aliments fonctionnels*. Édité par Marcel B. Roberfroid, Véronique Coxam, et Nathalie M. Delzenne. 1 vol. Collection Sciences et techniques agro-alimentaires, ISSN 0243-5624. Paris, France: Éd. Tec & Doc, DL 2008, 2008.
12. « Du bon usage de la biodisponibilité des nutriments (EUFIC) ». Consulté le 11 février 2014. <http://www.eufic.org/article/fr/artid/bon-usage-biodisponibilite-nutriments/>.
13. IDEM. « Module 4 : la Micronutrition du cerveau ». novembre 2012.
14. Dupin, Henri, Claude Michaud, et Groupe de recherche en éducation nutritionnelle. *Aliments, alimentation et santé: questions/réponses*. 1 vol. Londres, France, 2000.
15. Guillard, Jean-Claude, et Bruno Lequeu. *Encyclopédie des vitamines: du nutriment au médicament*. 1 vol. Paris, France: Tec & Doc, 2009.
16. « Que sont les vitamines ? | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 31 janvier 2014. <http://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
17. Mercier, Bruno, et Philippe Veroli. *Guide pratique des compléments alimentaires*. Édité par Brigitte Karleskind. Vergèze, France: T. Souccar, DL 2013, 2013.
18. Wuyts, Daniel. *Propriétés diététiques et médicinales de nos aliments et épices*. Bruxelles, Belgique: Satas, DL 2011, 2011.
19. Van der Spek, Veronica, Anne Bernard, et Jean-Paul Curtay. *Nutrition et bien-être mental: pourquoi et comment notre alimentation influence notre cerveau ?* 1 vol. Comprendre (Bruxelles), ISSN 1373-024X. Bruxelles, Belgique: De Boeck, 2012.
20. « Rapport du Haut Comité de la Santé Publique. Chapitre 2 : Consommation alimentaire et état nutritionnel de la population vivant en France », juin 2000. santé-gouv.

21. « Comportement nutritionnel - les vitamines en détails - Nutrition-expertise.fr ». <http://www.nutrition-expertise.fr/comportement-nutritionnel-vitamines-en-detaills.html>. Consulté le 24 mars 2014
22. Martin, Ambroise, Véronique Azaïs-Braesco, Jean-Louis Bresson, Charles Couet, Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, et Agence française de sécurité sanitaire des aliments, éd. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris, France, 2002.
23. « Anses Table Ciqual 2013 Composition nutritionnelle des aliments ». Consulté le 20 novembre 2014. <https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>.
24. Biesalski, Hans Konrad, Peter Grimm, Susanne Nowitzki-Grimm, Melanie Waigand-Brauner, Ursula Biesalski, et Karine Baum. *Atlas de poche de nutrition*. Traduit par Bartholomeus Calon. 1 vol. Atlas de poche, ISSN 0761-103X. Paris, France: Médecine-Sciences Flammarion, 2010.
25. Powers, H J. « Riboflavin-Iron Interactions with Particular Emphasis on the Gastrointestinal Tract ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 54, n° 2 (juillet 1995): 509-517.
26. Sylvianne Le Craz, Florence Delcher, et Eva Biniguer. « Les vitamines - Cahier formation n°217 ». *Le moniteur des pharmacies*, 8 novembre 2014.
27. Furukawa, Y. « [Enhancement of glucose-induced insulin secretion and modification of glucose metabolism by biotin] ». *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 57, n° 10 (octobre 1999): 2261-2269.
28. Coppen, A., et J. Bailey. « Enhancement of the Antidepressant Action of Fluoxetine by Folic Acid: A Randomised, Placebo Controlled Trial ». *Journal of Affective Disorders* 60, n° 2 (novembre 2000): 121-130.
29. Masson, Olivier. *Biochimie: bases biochimiques de la diététique*. Paris, France: Tec & Doc, 2002.

30. « Vitamine C, Maladie cardiaque, Hypertension, Arthrite - Nutri-Facts.org ». Consulté le 4septembre2014. <http://www.nutri-facts.org/fra/vitamines/vitamine-c-acide-ascorbique/en-bref/>.
31. « Alimentation, micronutriments et défenses immunitaires ». DU de micronutrition et alimentation santé à la faculté de pharmacie de Bourgogne, 2013 2014.
32. Osanai, Makoto, Nami Nishikiori, Masaki Murata, Hideki Chiba, Takashi Kojima, et Norimasa Sawada. « Cellular Retinoic Acid Bioavailability Determines Epithelial Integrity: Role of Retinoic Acid Receptor Alpha Agonists in Colitis ». *Molecular Pharmacology* 71, n° 1 (janvier 2007): 250-258..
33. John, E. M., G. G. Schwartz, D. M. Dreon, et J. Koo. « Vitamin D and Breast Cancer Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 8, n° 5 (mai 1999): 399-406.
34. « Utilité clinique du dosage de la vitamine D ». Haute Autorité de Santé (HAS), janvier 2013.
35. « 12-06 Statut vitaminiq ue, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D | Académie nationale de médecine ». Consulté le 27 novembre 2014. <http://www.academie-medecine.fr/publication100036502/>.
36. « Pharmacorama - Connaissance des médicaments - Pharmacologie ». Consulté le 11 septembre 2014. <http://www.pharmacorama.com/>.
37. « Le sel | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 25 novembre 2014. <https://www.anses.fr/fr/content/le-sel>.
38. Institut Européen de Diététique et Micronutrition. « Information scientifique n°18 -Les effets bénéfiques du potassium sur la santé », mars 2002.

39. Tunstall-Pedoe, H. « Does Dietary Potassium Lower Blood Pressure and Protect against Coronary Heart Disease and Death? Findings from the Scottish Heart Health Study? » *Seminars in Nephrology* 19, n° 5 (septembre 1999): 500-502.
40. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. « Effects of oral potassium on blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials ». *JAMA* 277, n° 20 (28 mai 1997): 1624-1632.
41. MacMahon, S, R Peto, J Cutler, R Collins, P Sorlie, J Neaton, R Abbott, J Godwin, A Dyer, et J Stamler. « Blood Pressure, Stroke, and Coronary Heart Disease. Part 1, Prolonged Differences in Blood Pressure: Prospective Observational Studies Corrected for the Regression Dilution Bias ». *Lancet* 335, n° 8692 (31 mars 1990): 765-774.
42. Ascherio, A., E. B. Rimm, M. A. Hernán, E. L. Giovannucci, I. Kawachi, M. J. Stampfer, et W. C. Willett. « Intake of Potassium, Magnesium, Calcium, and Fiber and Risk of Stroke Among US Men ». *Circulation* 98, n° 12 (22 septembre 1998): 1198-1204.
43. Fontana, Aurélie, et Pierre D. Delmas. « L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques ». *médecine/sciences* 17, n° 12 (décembre 2001): 1297-1305.
44. Sebastian, A, S T Harris, J H Ottaway, K M Todd, et R C Morris Jr. « Improved Mineral Balance and Skeletal Metabolism in Postmenopausal Women Treated with Potassium Bicarbonate ». *The New England Journal of Medicine* 330, n° 25 (23 juin 1994): 1776-1781.
45. Jr, Morris RC, Schmidlin O, Tanaka M, Forman A, Frassetto L, et Sebastian A. « Differing Effects of Supplemental KCl and KHCO<sub>3</sub>: Pathophysiological and Clinical Implications. » *Seminars in Nephrology* 19, n° 5 (septembre 1999): 487-493.
46. New, S A, C Bolton-Smith, D A Grubb, et D M Reid. « Nutritional Influences on Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study in Premenopausal Women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65, n° 6 (juin 1997): 1831-1839.

47. Chatterjee, Ranee, Hsin-Chieh Yeh, David Edelman, et Frederick Brancati. « Potassium and risk of Type 2 diabetes ». *Expert review of endocrinology & metabolism* 6, n° 5 (septembre 2011): 665-672.
48. Pitt, B, F Zannad, W J Remme, R Cody, A Castaigne, A Perez, J Palensky, et J Wittes. « The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators ». *The New England Journal of Medicine* 341, n° 10 (2 septembre 1999): 709-717.
49. « Le calcium | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 26 novembre 2014. <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>.
50. Chapuy, Marie C., Monique E. Arlot, François Duboeuf, Jacqueline Brun, Brigitte Crouzet, Simone Arnaud, Pierre D. Delmas, et Pierre J. Meunier. « Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women ». *New England Journal of Medicine* 327, n° 23 (1992): 1637-1642.
51. Jackson, Rebecca D, Andrea Z LaCroix, Margery Gass, Robert B Wallace, John Robbins, Cora E Lewis, Tamsen Bassford, et al. « Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures ». *The New England Journal of Medicine* 354, n° 7 (16 février 2006): 669-683.
52. Heaney, Robert P. « Phosphorus Nutrition and the Treatment of Osteoporosis ». *Mayo Clinic Proceedings* 79, n° 1 (janvier 2004): 91-97.
53. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US), 1997.
54. Jee, Sun Ha, Edgar R Miller 3rd, Eliseo Guallar, Vikesh K Singh, Lawrence J Appel, et Michael J Klag. « The Effect of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials ». *American Journal of Hypertension* 15, n° 8 (août 2002): 691-696.

55. Shechter, Michael, C Noel Bairey Merz, Hermann Georg Stuehlinger, Joerg Slany, Otmar Pachinger, et Babeth Rabinowitz. « Effects of Oral Magnesium Therapy on Exercise Tolerance, Exercise-Induced Chest Pain, and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease ». *The American Journal of Cardiology* 91, n° 5 (1 mars 2003): 517-521.
56. Shechter, M, M Sharir, M J Labrador, J Forrester, B Silver, et C N Bairey Merz. « Oral Magnesium Therapy Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease ». *Circulation* 102, n° 19 (7 novembre 2000): 2353-2358.
57. Tosiello, L. « Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus. A Review of Clinical Implications ». *Archives of Internal Medicine* 156, n° 11 (10 juin 1996): 1143-1148.
58. Cardoso, Chandra C, Kelly R Lobato, Ricardo W Binfaré, Priscilla K Ferreira, Angelo O Rosa, Adair Roberto S Santos, et Ana Lúcia S Rodrigues. « Evidence for the Involvement of the Monoaminergic System in the Antidepressant-like Effect of Magnesium ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33, n° 2 (17 mars 2009): 235-242.
59. Poleszak, Ewa. « Benzodiazepine/GABA(A) Receptors Are Involved in Magnesium-Induced Anxiolytic-like Behavior in Mice ». *Pharmacological Reports: PR* 60, n° 4 (août 2008): 483-489.
60. « EFSA - Scientific Opinion of the NDA Panel: Magnesium related health claims ». Consulté le 12 juin 2014. <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1807.htm>
61. Dr O. Coudron, et Dr M. Guerriaud. « Le magnésium ». DU de micronutrition et alimentation santé à la faculté de pharmacie de Bourgogne, janvier 2011.
62. Seelig, M. S. « Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (a Review) ». *Journal of the American College of Nutrition* 13, n° 5 (octobre 1994): 429-46.
63. Spencer, H, C Norris, et D Williams. « Inhibitory Effects of Zinc on Magnesium Balance and Magnesium Absorption in Man ». *Journal of the American College of Nutrition* 13, n° 5 (octobre 1994): 479-484.

64. IEDM. « Micronutrition et dysfonctionnement cutanés ». *Information scientifique* n°17, mars 2002.
65. Rodriguez, P, N Darmon, P Chappuis, C Candalh, M A Blaton, C Bouchaud, et M Heyman. « Intestinal paracellular permeability during malnutrition in guinea pigs: effect of high dietary zinc. » *Gut* 39, n° 3 (septembre 1996): 416-422.
66. Mertz, W. « Chromium Research from a Distance: From 1959 to 1980 ». *Journal of the American College of Nutrition* 17, n° 6 (décembre 1998): 544-547.
67. Morris, B. W., S. MacNeil, C. A. Hardisty, S. Heller, C. Burgin, et T. A. Gray. « Chromium Homeostasis in Patients with Type II (NIDDM) Diabetes ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 13, n° 1-2 (juillet 1999): 57-61.
68. Anderson, R. A., M. M. Polansky, N. A. Bryden, S. J. Bhatena, et J. J. Canary. « Effects of Supplemental Chromium on Patients with Symptoms of Reactive Hypoglycemia ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 36, n° 4 (avril 1987): 351-355.
69. Anderson, R. A., N. Cheng, N. A. Bryden, M. M. Polansky, N. Cheng, J. Chi, et J. Feng. « Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals with Type 2 Diabetes ». *Diabetes* 46, n° 11 (novembre 1997): 1786-1791.
70. Sharma, Shilpi, Rajendra Prasad Agrawal, Maya Choudhary, Shreyans Jain, Shekhar Goyal, et Vivek Agarwal. « Beneficial Effect of Chromium Supplementation on Glucose, HbA1C and Lipid Variables in Individuals with Newly Onset Type-2 Diabetes ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 25, n° 3 (juillet 2011): 149-153.
71. Bargellini, Annalisa, Lino Piccinini, Marisa De Palma, Pierluigi Giacobazzi, Stefania Scaltriti, Maria Mariano, Roberto Roncaglia, et Paola Borella. « Trace Elements, Anxiety and Immune Parameters in Patients Affected by Cancer ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 17 Suppl 1 (2003): 3-9.

72. « Livre : la micronutrition et ses atouts antidouleurs avec Denis Riché ». *Futura-Sciences*. Consulté le 1 décembre 2014. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-livre-micronutrition-atouts-antidouleurs-denis-riche-46629/>.
73. « Présentation - Séance dédiée à la flore intestinale - Académie nationale de médecine ». Consulté le 27 novembre 2014. <http://www.academie-medecine.fr/publication100036348/>.
74. Adrian, Jean, Jacques Potus, et Régine Frangne. *La science alimentaire de A à Z*. 1 vol. Londres, France, 2002. Page 298
75. Tissier, Henry. *Traitement des infections intestinales par la méthode de transformation de la flore bacterienne de l'intestin*. 1 vol. France, 1907.
76. « Probiotiques et Prébiotiques ». World Gastroenterology Organisation, mai 2008.
77. Francisco Guarner (Espagne), Aamir G. Khan (Pakistan), James Garish (Afrique du Sud), Rami Eliakim (Israël), Alfred Gangl (Autriche), Alan Thomson (Canada), Justus Krabshuis (France), Tom Lemair (Pays Bas), et Jean-Jacques Gonvers (Suisse). « Probiotiques et Prébiotiques ». World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, octobre 2011.
78. Rambaud, Jean-Claude, Jean-Paul Buts, et Gérard Corthier, éd. *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext, 2004.
79. Denis Riché. « La sphère digestive - Module C ». IEDM, 2012.
80. « Dossier : COMPOSITION ET ROLES DE LA FLORE INTESTINALE ». *Institut Danone*. Consulté le 3 décembre 2014. <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>.
81. « Information scientifique n°34 - Prise en charge nutritionnelle des hyperperméabilités intestinales ». Institut Européen de Diététique et de Micronutrition, décembre 2012.

82. Desreumaux, P., et J. F. Colombel. « [Intestinal microflora and chronic inflammatory bowel diseases] ». *Gastroentérologie Clinique Et Biologique* 25, n° 2 Pt 2 (septembre 2001): C89-93.
83. Equipe scientifique de NUTERGIA. « L'écosystème intestinal de la naissance à l'âge adulte : évolution, équilibre et perturbations ». Association Française de Médecine Orthomoléculaire, janvier 2010.
84. « Développement du microbiote intestinal chez le nourrisson et impact sur la santé ». *ConneXience*. Consulté le 29 juillet 2014. <http://connexience.wordpress.com/2013/06/13/developpement-du-microbiote-intestinal-chez-le-nourrisson-et-impact-sur-la-sante/>.
85. « Dossier : Les effets des probiotiques sur l'immunité intestinale ». *Institut Danone*. Consulté le 3 décembre 2014. <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/les-effets-des-probiotiques-sur-limmunité-intestinale/dossier-les-effets-des-probiotiques-sur-limmunité-intestinale/>.
86. Bertiaux-Vandaële, Nathalie, Stéphanie Beutheu Youmba, Liliana Belmonte, Stéphane Leclaire, Michel Antonietti, Guillaume Gourcerol, Anne-Marie Leroi, et al. « The Expression and the Cellular Distribution of the Tight Junction Proteins Are Altered in Irritable Bowel Syndrome Patients with Differences according to the Disease Subtype ». *The American Journal of Gastroenterology* 106, n° 12 (décembre 2011): 2165-2173.
87. Bixquert Jiménez, M. « Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Probiotics. An Etiopathogenic Approach at Last? ». *Revista Española De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Española De Patología Digestiva* 101, n° 8 (août 2009): 553-64.
88. O'Mahony, Liam, Jane McCarthy, Peter Kelly, George Hurley, Fangyi Luo, Kersang Chen, Gerald C. O'Sullivan, et al. « Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles ». *Gastroenterology* 128, n° 3 (mars 2005): 541-551.

89. Nebot-Vivinus, Mylene, Cheryl Harkat, Hanene Bziouche, Christel Cartier, Raffaella Plichon-Dainese, Lara Moussa, Helene Eutamene, et al. « Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20, n° 22 (14 juin 2014): 6832-6843.
90. Hilton, E., H. D. Isenberg, P. Alperstein, K. France, et M. T. Borenstein. « Ingestion of Yogurt Containing *Lactobacillus Acidophilus* as Prophylaxis for Candidal Vaginitis ». *Annals of Internal Medicine* 116, n° 5 (1 mars 1992): 353-57.
91. « Information scientifique n°31 : Les candidoses ». IEDM, septembre 2006.
92. Mekkes, M. C., T. C. Weenen, R. J. Brummer, et E. Claassen. « The Development of Probiotic Treatment in Obesity: A Review ». *Beneficial Microbes* 5, n° 1 (mars 2014): 19-28.
93. « Développement de traitements probiotiques dans l'obésité ». *ConneXience*. Consulté le 31 juillet 2014. <http://connexience.wordpress.com/2013/10/13/developpement-de-traitements-probiotiques-dans-lobesite/>.
94. Allen, Stephen J, Kathie Wareham, Duolao Wang, Caroline Bradley, Hayley Hutchings, Wyn Harris, Anjan Dhar, et al. « Lactobacilli and Bifidobacteria in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea and Clostridium Difficile Diarrhoea in Older Inpatients (PLACIDE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial ». *The Lancet* 382, n° 9900 (octobre 2013): 1249-1257.
95. « PROBIOTIQUES: supplément sans effet sur les DIARRHÉES – The Lancet | Santé blog ». Consulté le 31 juillet 2014. <http://blog.santelog.com/2013/09/01/probiotiques-supplement-sans-effet-sur-les-diarrhees-the-lancet/>.
96. « Gut Microbiota For Health - The place for scientific debate ». *Gut Microbiota For Health*. Consulté le 3 décembre 2014. <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/>.
97. « Conclusion | Académie nationale de médecine ». Consulté le 27 novembre 2014. <http://www.academie-medecine.fr/publication10003635/>.

98. « Les lipides ». Consulté le 10 novembre 2014. <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>.
99. Pascal Boyer, Docteur en Pharmacie. « Acides gras polyinsaturés et huiles vierges ». Association Française de Médecine Orthomoléculaire
100. Simopoulos, A. P. « The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases ». *Experimental Biology and Medicine* 233, n° 6 (1 juin 2008): 674-88.
101. « EFSA Nouvelle: L'EFSA évalue la sécurité des acides gras oméga-3 à longue chaîne ». Consulté le 3 octobre 2014. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/120727.htm>.
102. D' Ivernois, C., T. Couffinhal, P. Le Métayer, M. Haissaguerre, et J. F. Warin. « [Potential value of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases] ». *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux* 85, n° 6 (juin 1992): 899-904.
103. IEDM. « Les huiles de poisson ont de multiples effets santé ». Information scientifique n°8, janvier 2001.
104. « Cholestérol et Athérosclérose - prise en charge bionutritionnelle ». Association Française de Médecine Orthomoléculaire, septembre 2007.
105. Combe, Nicole, et Carole Boue. « Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 8, n° 2 (mars 2001): 118-21.
106. « Les lipides et la communication cellulaire - Module B ». IEDM, 2012.
107. « Les acteurs nutritionnels du cerveau ». Information scientifique n°32, IEDM 2007.
108. Curtay, Jean-Paul, et Elisabeth Schotter. *Nutrithérapie: bases scientifiques et pratique médicale*. Embourg (Belgique), Belgique: Testez éditions, 2008.

109. Henrotte, J. G. « The Variability of Human Red Blood Cell Magnesium Level According to HLA Groups ». *Tissue Antigens* 15, n° 5 (1 mai 1980): 419-30.
110. Dr Anne Guillermin, Dr Dominique GEORGET TEISSIER, et Mr Philippe LAVALATTE. « EVALUATION D'UNE DEMARCHE NUTRITIONNELLE LORS DE TROUBLES DE L'HUMEUR REPERES PAR UN QUESTIONNAIRE EN PSYCHOSOMATIQUE ». Mémoire du DU de micronutrition à Dijon, 2005 2004.
111. Philbrick, D. J., V. G. Mahadevappa, R. G. Ackman, et B. J. Holub. « Ingestion of Fish Oil or a Derived N-3 Fatty Acid Concentrate Containing Eicosapentaenoic Acid (EPA) Affects Fatty Acid Compositions of Individual Phospholipids of Rat Brain, Sciatic Nerve and Retina ». *The Journal of Nutrition* 117, n° 10 (octobre 1987): 1663-70.
112. Edwards, R., M. Peet, J. Shay, et D. Horrobin. « Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels in the Diet and in Red Blood Cell Membranes of Depressed Patients ». *Journal of Affective Disorders* 48, n° 2-3 (mars 1998): 149-55.
113. Zanarini, Mary C., et Frances R. Frankenburg. « Omega-3 Fatty Acid Treatment of Women with Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study ». *The American Journal of Psychiatry* 160, n° 1 (janvier 2003): 167-69.
114. Laborit, Henri. *L'inhibition de l'action: biologie comportementale et physiopathologie*. Paris, France, Canada: Masson, 1986
115. « LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! » Consulté le 31 mars 2014. <http://lecerveau.mcgill.ca/>
116. Chiaie, Roberto Delle, Paolo Pancheri, et Pierluigi Scapicchio. « Efficacy and Tolerability of Oral and Intramuscular S-Adenosyl- L-Methionine 1,4-Butanedisulfonate (SAME) in the Treatment of Major Depression: Comparison with Imipramine in 2 Multicenter Studies ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 76, n° 5 (11 janvier 2002): 1172S - 1176S.

117. Dakshinamurti, K., C. S. Paulose, M. Viswanathan, Y. L. Siow, S. K. Sharma, et B. Bolster. « Neurobiology of Pyridoxine ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 585 (1990): 128-44.
118. Bell, Caroline, Jolane Abrams, et David Nutt. « Tryptophan Depletion and Its Implications for Psychiatry ». *The British Journal of Psychiatry* 178, n° 5 (5 janvier 2001): 399-405.
119. « Le 5-HTP : des effets prouvés contre la dépression et les maux de tête ». <http://www.passeportsante.net/>. Consulté le 2 décembre 2014. <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche>.
120. « Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 2 décembre 2014. <https://www.anses.fr>
121. IEDM. « Les antioxydants : pour qui et à quelles doses ? ». Information scientifique n°15, octobre 2001.
122. « Evolution de l'alimentation en lien avec la santé ». DU de micronutrition et alimentation santé à la faculté de pharmacie de Bourgogne, 2014.
123. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. « Programme National Nutrition Santé », 2015 2011.
124. « Recommandations consensuelles en nutrition santé ». DU de micronutrition et alimentation santé à la faculté de pharmacie de Bourgogne, 2014.
125. Weill, Pierre. *Tous gros demain ? : 40 ans de mensonges, 10 kilos de surpoids*. Paris, France: Plon, 2007.

126. Burr, M L, A M Fehily, S Rogers, E Welsby, S King, et S Sandham. « Diet and Reinfarction Trial (DART): Design, Recruitment, and Compliance ». *European Heart Journal* 10, n° 6 (juin 1989): 558-567.
127. Burr, M L, A M Fehily, J F Gilbert, S Rogers, R M Holliday, P M Sweetnam, P C Elwood, et N M Deadman. « Effects of Changes in Fat, Fish, and Fibre Intakes on Death and Myocardial Reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART) ». *Lancet* 2, n° 8666 (30 septembre 1989): 757-761.
128. Singh, Ram B, Gal Dubnov, Mohammad A Niaz, Saraswati Ghosh, Reema Singh, Shanti S Rastogi, Orly Manor, Daniel Pella, et Elliot M Berry. « Effect of an Indo-Mediterranean Diet on Progression of Coronary Artery Disease in High Risk Patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): A Randomised Single-Blind Trial ». *Lancet* 360, n° 9344 (9 novembre 2002): 1455-1461.
129. A. Marty, L. Falga, et C. Bardou. « Quelle place l'alimentation a-t-elle dans la prévention de l'AVC ? ». Journée inter-CLAN Midi-Pyrénées - CHU de Toulouse, 20 juin 2013.
130. De Lorgeril, M, S Renaud, N Mamelle, P Salen, J L Martin, I Monjaud, J Guidollet, P Touboul, et J Delaye. « Mediterranean Alpha-Linolenic Acid-Rich Diet in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease ». *Lancet* 343, n° 8911 (11 juin 1994): 1454-1459.
131. De Lorgeril, M, P Salen, J L Martin, N Mamelle, I Monjaud, P Touboul, et J Delaye. « Effect of a Mediterranean Type of Diet on the Rate of Cardiovascular Complications in Patients with Coronary Artery Disease. Insights into the Cardioprotective Effect of Certain Nutriments ». *Journal of the American College of Cardiology* 28, n° 5 (1 novembre 1996)
132. De Lorgeril, M, P Salen, J L Martin, I Monjaud, J Delaye, et N Mamelle. « Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study ». *Circulation* 99, n° 6 (16 février 1999): 779-785.

133. De Lorgeril, Michel, et Patricia Salen. « Mediterranean Diet and N-3 Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease ». *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)* 8 Suppl 1 (septembre 2007): S38-41.
134. Professeur Olivier Coudron. « Nutrition et cerveau - TDAH France ». Consulté le 3 avril 2014. <http://www.tdah-france.fr/Nutrition-et-cerveau.html>.
135. Herbeth, B., G. Potier de Courcy, J. Sancho, M. Bourgeay-Causse, G. Carreguery, N. Chau, E. Delacoux, C. Le Devehat, A. Lemoine, et J. P. Mareschi. « "ESVITAF". Survey on the Vitamin Status of the French: Relationships between Nutrient Intake and Biochemical Indicators ». *Acta Vitaminologica Et Enzymologica* 7, n° 3-4 (1985): 207-15.
136. Poulain, Jean-Pierre. *Dictionnaire des cultures alimentaires*. 1 vol. Quadrige. Dicos poche, ISSN 1762-7370. Paris, France: Presses universitaires de France, DL 2012, 2012.
137. « Mediterranean Diet ». Consulté le 17 octobre 2014. [http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet\\_UCM\\_306004\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet_UCM_306004_Article.jsp).
138. Estruch, R., et J. Salas-Salvadó. « Towards an even healthier mediterranean diet ». *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 23, n° 12 (décembre 2013): 1163-1166.
139. « Les recommandations en alimentation santé ». DU de micronutrition et alimentation santé à la faculté de pharmacie de Bourgogne, 2014.
140. Dr Jean-Michel Lecerf. « Les 5 clés de l'alimentation santé à tous les âges de la vie ». Fondation Pileje, 2012.
141. « Sel : une diminution des apports, malgré tout insuffisante | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 24 novembre 2014. <https://www.anses.fr/fr/content/sel-une-diminution-des-apports-malgre-tout-insuffisante>.

142. Kousmine, Catherine. *La méthode Kousmine*. Édité par Association médicale Kousmine. Genève, Suisse: Éd. Jouvence, 1995.
143. « Bleu-Blanc-Coeur | Une approche scientifique validée ». Consulté le 24 novembre 2014. <http://www.bleu-blanc-coeur.org/1/Decouvrir-Bleu-Blanc-Coeur/25/Une-approche-scientifique-validee>.
144. « Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. | Legifrance ». Consulté le 14 juillet 2014. <http://www.legifrance.gouv.fr>
145. « Les allégations ». Consulté le 11 septembre 2014. <https://www.anses.fr/>.
146. *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879, 2009*. <http://www.legifrance.gouv.fr/>.
147. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2: INCA 2, 2006-2007*. 1 vol. Maisons-Alfort, France: Afssa, 2009.
148. Dr Pierre LE PONCIN. « La taurine ». Association Française de Médecine Orthomoléculaire,
149. « Nutergia ERGYPROTÉMYL, Complément alimentaire à base de fibres, argile, Curcuma, Camomille. En cas de inconforts digestifs ». Consulté le 28 octobre 2014. <http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr>
150. Drouault-Holowacz, S., S. Bieuvelet, A. Burckel, M. Cazaubiel, X. Dray, et P. Marteau. « A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32, n° 2 (février 2008): 147-52.

151. Damien Lacroix et Florence Bontemps. « Les maux gynécologiques - Cahier formation n°162 ». Le moniteur des pharmacies, 23 juin 2012.
152. Foxman, B., R. Barlow, H. D'Arcy, B. Gillespie, et J. D. Sobel. « Candida Vaginitis: Self-Reported Incidence and Associated Costs ». *Sexually Transmitted Diseases* 27, n° 4 (avril 2000): 230-35.
153. « Lactibiane CND 5 - 10M | Lactibiane ». Consulté le 27 octobre 2014. <http://www.probiotiques-lactibiane.fr/gamme-probiotiques/lactibiane-candisis>.
154. « Gynophilus® ». *Probionov*. Consulté le 28 octobre 2014. <http://www.probionov.com/fr/our-offer/products/gynophilus/>.
155. Kovachev, S., et R. Dobrevski-Vacheva. « [Effect of Lactobacillus casei var rhamnosus (Gynophilus) in restoring the vaginal flora by female patients with bacterial vaginosis--randomized, open clinical trial] ». *Akusherstvo I Ginekologĭia* 52 Suppl 1 (2013): 48-53.
156. « Granions - GRANIONS® Somdor+ Mélatonine. Consulté le 29 octobre 2014. <http://www.granions.fr/nos-produits/granions-sante/granions-somdor-melatonine.html>.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BARON Sophie

Alimentation santé et Micronutrition : Approche globale adaptée à l'officine chez l'adulte

Th. D. Pharm., Rouen, 2014,187p.

---

## RESUME

Discipline médicale récente, la micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, en premier lieu grâce à une alimentation choisie et diversifiée et dans un second temps grâce à une éventuelle complémentation micronutritionnelle sur mesure. Fraction non énergétique de l'organisme, les micronutriments rassemblent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments mais aussi les probiotiques-prébiotiques, les acides gras essentiels, les acides aminés et les antioxydants.

D'après le concept de micronutrition, chaque fonction physiologique dépend de la présence optimale des molécules qui y participent. Il existe 4 grands systèmes intriqués entre eux appelés « maillons » : le « maillon » intestinal représenté par le microbiote ; le « maillon » de la protection cellulaire luttant contre le stress oxydatif ; le « maillon » membranaire dont une composition optimale en acide gras lui assure sa fluidité ; le « maillon » cérébral qui pour fonctionner correctement utilise notamment les protéines alimentaires nécessaires à la synthèse des neuromédiateurs.

A l'heure où produits alimentaires transformés et industriels trônent dans nos assiettes, une alimentation diversifiée et complémentaire basée sur le régime méditerranéen d'inspiration Crétoise, est à valoriser et à conseiller. Ce modèle alimentaire riche en micronutriments est complété par des habitudes alimentaires et de santé. A partir de programmes nationaux (PNNS), le pharmacien doit prendre sa place pour relayer l'information à sa patientèle en matière d'éducation alimentaire. De plus, pour répondre à des plaintes courantes de patients, le pharmacien peut trouver en la micronutrition un outil supplémentaire pour une prise en charge individualisée.

---

MOTS CLES : Alimentation santé – Micronutrition – Micronutriments – Officine

---

## JURY

Président : Monsieur Gilles Gargala, MCU-PH (HDR)

Membres : Madame Marie-Laure Groult : Maître de conférences en Botanique

Madame Aurélie Montier : Docteur en Pharmacie

---

DATE DE SOUTENANCE : 19 décembre 2014

