



HAL
open science

Prévention des pathologies hivernales à l'officine

Ari Benhamou

► **To cite this version:**

Ari Benhamou. Prévention des pathologies hivernales à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02176272

HAL Id: dumas-02176272

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02176272>

Submitted on 8 Jul 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 27 JUIN 2019

PAR

Mr BENHAMOU ARI
Né(e) le 24 MAI 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PREVENTION DES PATHOLOGIES HIVERNALES A
L'OFFICINE**

JURY :

Président : Pr Frédérique GRIMALDI

Membres : Dr Edouard LAMY

Dr Vincent REGLI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse,

A mon directeur de thèse, Mme Grimaldi Frédérique qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la lecture attentive et l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

A mon maître de thèse Pr Lamy Edouard, vous m'avez fait l'honneur et le plaisir de diriger et juger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre temps consacré à son élaboration et sa correction.

A mon membre du jury et patron Dr Regli Vincent, je vous remercie non seulement pour votre présence dans ce jury, les connaissances que vous m'avez transmises mais également pour m'avoir accueilli et formé dans votre officine depuis plus de deux ans.

A ma famille,

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi durant toutes ces années mais également pour toutes les valeurs que vous m'avez inculqué depuis ma naissance. Merci pour tout.

Un remerciement particulier à ma mère d'avoir lu et corrigé de A à Z cette thèse.

Un remerciement à mon père pour la mise en page et le 10 de trèfle.

A mon petit frère Jason, merci pour toutes les rigolades et les moments de complicité qu'on a depuis qu'on est petit et qui se sont intensifiés ces derniers temps. En espérant que cette complicité dure encore de longues années. (Oh non fut champion véhicule)

A mon grand-père, pour toutes ces paroles de sagesse, ces encouragements et ces longues parties de cartes.

Un hommage tout particulier à ma grand-mère qui nous a quitté mais qui m'a toujours encouragé, cru en moi et qui serait très certainement fière.

Mes deuxièmes grands-parents, merci de m'avoir toujours soutenu même à distance.

Ainsi qu'à tous mes oncles, tantes, cousins et cousines.

Je remercie également la pharmacienne, Mme Aquilina Ingrid pour les différents conseils donnés mais également pour sa gentillesse et sa bonne humeur au quotidien.

A mes amis,

Yoni Lachkar (euh of course) et Lévana Atlan (ma traductrice officielle), mes deux plus proches amis, merci pour tous ces fous-rires, ces debriefs, et ce voyage mémorable à Londres, mais également de m'avoir soutenue lors de l'élaboration de cette thèse.

Yann Attar, mon capitaine et meilleur ami, pour ces soirées foot et tes défaites à la play, merci d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin, en espérant que notre amitié perdure dans la rigolade et la réussite.

A mon groupe de travail et très bons amis avec qui on a partagé que bons souvenirs et des menus mix, Samuel Atlan, Robin Tenoudji-Cohen et David Perez, n'oubliez jamais que ça se voit qu'il y a eu du travail.

Elies Seghir, pour notre complicité et notre travail effectué à la BU.

Ainsi que tous mes autres amis très proches : Benjamin A, Sacha A, Rachel M et Benjamin M (team La Seyne et escape game), Elie K et Anabelle S.

Sans oublier mon kiné créateur de MPG, mon Samé.

Table des matières

Introduction (1).....	13
I. Prévention spécifique aux différentes pathologies	15
A. La grippe	15
1. Présentation de la grippe (2,3,4)	15
2. Prévention spécifique de la grippe	20
B. Le Rhume	32
1. Présentation du rhume (10).....	32
2. Prévention spécifique du rhume.....	38
C. La gastro-entérite	45
1. Présentation la gastro-entérite	45
2. Prévention spécifique à la gastro-entérite	51
II. Mesures hygiéno-diététiques	54
A. Hygiène des mains.....	55
B. Campagne de prévention (40)	63
III. Stimulation des défenses immunitaires.....	67
A. Présentation du système immunitaire (45)	67
B. Facteurs stimulants le système immunitaire	70
1. Le sport (46)	70
2. Le sommeil (53).....	72
3. Le froid (61)	74
4. L'alimentation et habitudes de vie (62).....	75
5. Le stress (63)	78
C. Produits conseils.....	80
1. Échinacée.....	80
2. Vitamine D	83
3. La Vitamine C.....	86
4. Le Ginseng	90
5. La gelée royale.....	92
6. Le zinc	95
7. Le cuivre	98
8. Les probiotiques	100
9. Complexes vitaminiques	104
a) Bion 3 Défense	104
b) Alvityl Défense.....	107

c) Imunivair.....	109
IV. Cas de comptoir.....	112
A. Cas 1 :.....	112
B. Cas 2 :.....	113
C. Cas 3 :.....	114
Conclusion.....	116

Introduction (1)

La prévention est depuis plus de 60 ans une préoccupation pour les différents organismes décidant de la Pharmacie. La création du comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie en 1959 (devenu l'actuel Cespharm) a pour but d'accompagner tous les pharmaciens dans l'éducation pour la santé et la prévention. Le 26 mars 2018, le premier ministre et la ministre de la santé ont présenté le volet « Prévention » qui doit concrétiser les différents axes de cette stratégie, preuve en est que la prévention doit être au centre des préoccupations des pharmaciens, des médecins et des patients. En effet, par leur proximité avec les patients et leur rôle d'orientation dans le système de soin, les pharmaciens d'officine en sont des acteurs incontournables.

Aujourd'hui, le pharmacien a de plus en plus de missions dans les différents domaines de la prévention. Ainsi, en France, le pharmacien d'officine a prouvé une fois de plus cette année son implication dans le cadre du « Moi(s) sans tabac » et de l'expérimentation de la vaccination antigrippale. Dès lors, le pharmacien pourrait avoir de nouvelles tâches en matière de prévention qui lui seraient accordées. C'est ce qu'explique un rapport de l'Ordre national des pharmaciens publié en Décembre 2018 : « Quinze propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens dans la prévention ». Ce rapport traite aussi bien de nutrition, de vaccination, de prévention contre les addictions, que de dépistage de différentes pathologies chroniques telles que le diabète, le VIH, les hépatites ou les cancers. Un dernier point dans ce rapport est la création d'un bilan de prévention aux différents âges de la vie (par exemple 25, 45 et 65 ans) afin de sensibiliser les patients et d'éventuellement les orienter vers les médecins. Ce bilan serait bien entendu envoyé au médecin et tracé dans le logiciel du pharmacien, et à terme dans le dossier pharmaceutique (DP) ou dans le dossier médical partagé (DMP) afin d'optimiser la coopération entre les différents professionnels de santé et le parcours de soin. En période hivernale, trois pathologies prépondérantes font l'objet de demandes récurrentes au comptoir de l'officine. Ces trois pathologies sont la grippe, le rhume et la gastro-entérite. La majorité des patients se demandent alors comment passer l'hiver à l'abri des différents agents pathogènes présents dans l'air. Dans une première partie, nous verrons une présentation rapide de ces trois différentes pathologies puis la prévention spécifique à ces trois pathologies. Nous verrons ensuite les mesures d'hygiène permettant diminuer le risque

d'être malade. Dans une troisième partie, la prévention commune aux trois pathologies sera étudiée.

La prévention de ces différentes pathologies a des effets bénéfiques aussi bien sur le plan de la santé que sur le plan économique. Ses différents effets sont notamment de désengorger les cabinets médicaux qui sont pleins, d'éviter aux patients de tomber malade et donc de manquer des jours de travail, d'éviter aux patients de consommer des médicaments tels que des antibiotiques et développer une éventuelle résistance qui est d'ailleurs un des points relatés dans le rapport publié par l'Ordre national des pharmaciens. Cela permettrait une économie pour la sécurité sociale qui aurait moins de médicaments et de consultations médicales à prendre en charge. Enfin, cela pourrait diminuer le nombre d'hospitalisations dû à une grippe.

I. Prévention spécifique aux différentes pathologies

A. La grippe

1. *Présentation de la grippe (2,3,4)*

- **Étiologie**

La grippe est une infection respiratoire virale contagieuse fréquente évoluant par bouffées épidémiques hivernales. La grippe est due à plusieurs virus influenza qui présentent des caractéristiques communes. Il s'agit de virus enveloppés, comportant un génome à ARN segmenté, simple brin, de polarité négative. Le virus de la grippe appartient à la famille des Orthomyxovirus. Il en existe trois types : A, B et C. Les types A et B sont pathogènes pour l'homme tandis que le type C n'est peu voire pas pathogène. Les virus du type A peuvent être responsables de pandémies. Les virus grippaux du type A sont classés en sous-types en fonction de la spécificité antigénique des deux glycoprotéines majeures de surface : l'hémagglutinine et la neuraminidase. Il a été décrit plus de 15 sous-types d'hémagglutinines et 9 sous-types de neuraminidases. La caractéristique principale des myxovirus est leur grande variabilité génétique. Les gènes codant pour les protéines de surface se modifient constamment. Ces variations sont de deux ordres : un glissement antigénique progressif ou une cassure antigénique brutale.

Les cassures antigéniques aboutissent à des changements profonds des glycoprotéines de surface par suite à des mécanismes de réassortiment génétique par échange de gènes avec des virus issus du réservoir animal.

Les glissements antigéniques sont des modifications mineures mais significatives des deux glycoprotéines de surface.

C'est par ce phénomène permanent de modifications, résultant à la fois des erreurs de recopiage des ARN viraux par la polymérase virale et de la sélection par échappement à la pression immunitaire, que le virus est capable chaque hiver d'évoluer et de créer un mutant qui va échapper à la réponse immunitaire induite par le virus parental.

Les différents virus de la grippe possèdent néanmoins tous la même organisation : ils possèdent une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique sur laquelle sont présents les hémagglutinines et les neuraminidases.

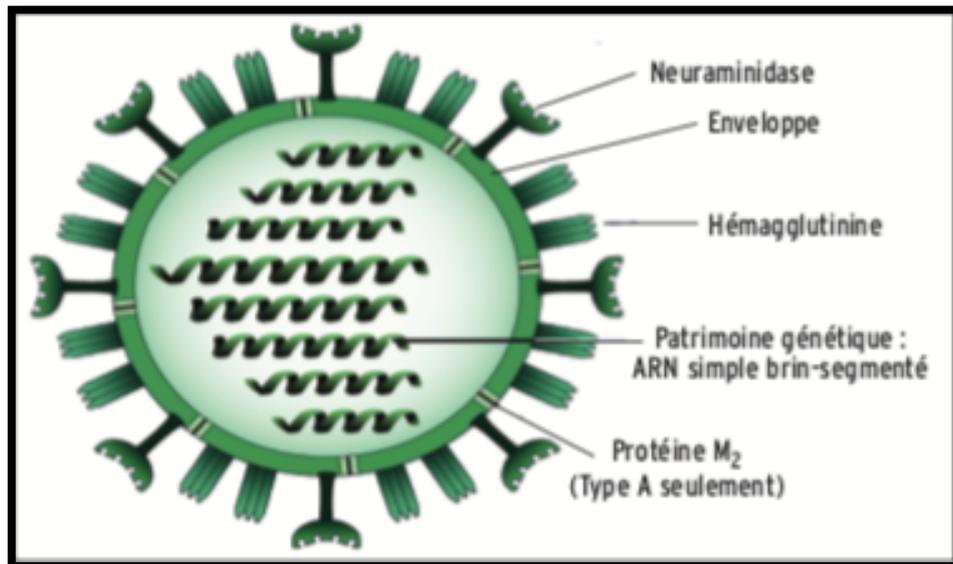


Figure 1 : Organisation structurale du virus de la grippe (3)

- **Mode de contamination**

Le principal mode de contamination est par la projection de sécrétions respiratoires lors de la toux ou lors de contact de type rapproché (contamination par des microgouttelettes). Plusieurs autres modes de contamination sont également possibles :

- Contamination par contact direct par les mains souillées par les sécrétions
- Contamination indirecte par la surface souillée, le virus pouvant survivre dans l'environnement
- Contamination par voie aérienne possible mais rare
- Contamination par voie nosocomiale dans les services de soins intensifs et de réanimation

- **Contagiosité**

La grippe est une maladie très contagieuse : une personne contamine en moyenne deux personnes. La contagiosité due à l'excrétion virale respiratoire commence 24 heures avant les manifestations cliniques et se prolonge jusqu'à sept jours après le début des signes cliniques. Classiquement la contagiosité cesse 24 à 48 heures après la fin de la fièvre. L'excrétion virale est plus prolongée chez l'enfant, l'immunodéprimé ainsi que dans le cas de la grippe H1N1.

- **Épidémiologie**

La transmission grippale est donc directe, interhumaine et se fait par voie aérienne. Une épidémie de grippe peut atteindre 30 à 60% de la population non immunisée. La survenue des épidémies est liée à trois phénomènes : le glissement antigénique, la cassure antigénique (comme vu précédemment) et la résurgence de virus peu modifiés (virus pouvant demeurer jusqu'à plusieurs décennies dans un réservoir animal, en général le porc). Le glissement des antigènes de surface est responsable des épidémies saisonnières hivernales.

Une cassure est quant à elle à l'origine de pandémies, aboutissant à une diffusion rapide et intense de la maladie. La morbidité est élevée et la mortalité également. Par exemple la première pandémie du 20^{ème} siècle en 1918 a fait 20 millions de morts dans le monde. La dernière grande pandémie a eu lieu en 1968 -1969.

La prévalence de l'infection grippale dépend des virus et de l'âge du patient. Chez l'enfant très jeune, la prévalence au cours d'un hiver peut aller jusqu'à 40 %, alors que chez l'adulte, il est plutôt de l'ordre de 5 à 10 %.

En France, l'épidémie de grippe observée chaque hiver a un impact variable, pouvant provoquer chaque année entre 1 et 10 millions de cas. Habituellement, la durée de l'épidémie est de 12 à 14 semaines. Elle est surveillée chaque hiver par les médecins via des réseaux de surveillance collaborant étroitement avec les laboratoires des centres nationaux de référence. Durant ces épidémies, toutes les tranches d'âge ont été touchées par la grippe.

- **Physiopathologie**

L'hémagglutinine est responsable de l'attachement du virus grippal via un récepteur spécifique à la surface des cellules des voies respiratoires (acide sialique), mais également de sa pénétration et de sa réplication. Les nouveaux virions sont libérés après bourgeonnement à la surface de la cellule par la neuraminidase qui va agir en coupant la liaison hémagglutinine-acide sialique qui attache les virus à la cellule où ils ont été formés. Ceci va aboutir à la nécrose et à la lyse cellulaire. Le virus se multiplie dans les cellules ciliées et à mucus des voies respiratoires. Une réaction inflammatoire se déroule alors dans la sous-muqueuse. Parfois le virus entraîne une desquamation hémorragique des cellules alvéolaires avec un œdème ou une thrombose. L'atteinte du revêtement épithélial peut être à l'origine de surinfection

secondaire par des bactéries comme le Pneumocoque ou le Staphylocoque. Le virus de la grippe aviaire (H5N1) a la possibilité de se fixer sur l'épithélium des cavités nasales, les pneumocytes de type 2 et les macrophages alvéolaires, à l'origine d'atteintes pulmonaires. Pour la grippe H1N1, il y a également une possibilité de fixation sur les alvéoles à l'origine d'une alvéolite hémorragique avec sécrétion cytokinique intense. Ces lésions sont cependant réversibles.

- **Symptomatologie**

La symptomatologie de la grippe est non spécifique, il est donc impossible de poser un diagnostic de certitude sur les arguments cliniques seuls. La symptomatologie varie dans son expression et son intensité. Cependant, certains éléments sont hautement évocateurs d'infection grippale comme par exemple l'apparition brutale des symptômes, l'intensité de la toux sèche et la fièvre. Sur le plan clinique, il est possible de distinguer les formes simples des formes compliquées de la grippe. Classiquement, il est admis que les virus A H3N2 sont responsables des formes les plus sévères, et que les virus B sont associés à des manifestations cliniques moins sévères.

Concernant la forme simple de la grippe, il s'agit de la forme la plus fréquente. La durée des symptômes est de 5 à 7 jours, avec une fièvre qui évolue en deux temps (baisse de la fièvre puis apparition d'une remontée de température réalisant « Le V grippal »). La sensation de malaise générale persiste souvent au-delà d'une semaine avec une toux résiduelle. L'asthénie est parfois prononcée. L'ensemble des symptômes ainsi que leurs valeurs diagnostiques est rapporté dans le tableau 1.

Chez l'enfant, il n'existe pas de signe pathognomonique non plus. Chez l'enfant de plus de 5 ans, la grippe se manifeste par les mêmes symptômes que chez l'adulte. Les myalgies, les sueurs, la dysphagie, l'hypersécrétion bronchique et les autres signes respiratoires sont fréquents. Chez l'enfant très jeune, la symptomatologie est fruste ou inattendue. Ainsi, la fièvre n'est pas obligatoire et il a même été observé des cas accompagnés d'une hypothermie. Il est par contre fréquent d'observer une somnolence et/ou des signes gastro-intestinaux.

Signes	Fréquence du signe ou symptôme %	Valeur prédictive du signe ou symptôme*
Fièvre > 38 °C	94	2,72
Début brutal	82,5	1,16
Toux sèche	78,2	2,14
Fièvre > 3 °C	76,1	2,12
Fatigue	74,5	1,36
Rhinorrhée	73,2	1,7
Céphalées	72,3	1,28
Myalgie	70,5	1,34
Frissons	68,2	1,24
Pharyngite	63,3	1,16
Toux grasse	19,6	1,24
Signes digestifs	14,1	0,94
Bronchiolite	9	0,85
Otite	3,8	0,76

Tableau 1 : Principaux signes cliniques observés au cours de la grippe et leurs valeurs diagnostiques (3)

- **Complications de la grippe**

Les complications peuvent survenir chez toutes les classes d'âge. La surinfection est la principale complication. Les lésions provoquées par le virus influenza favorisent la prolifération bactérienne au niveau du tractus trachéo-bronchique, notamment par *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Les complications sont d'autant plus graves et fréquentes qu'il s'agit d'un patient ayant une pathologie respiratoire chronique, une personne âgée de plus de 65 ans, un fumeur, un diabète insulino-résistant ou une insuffisance respiratoire ou cardiaque.

Des atteintes extra-respiratoires telles que des méningites, péricardites ou rhabdomyolyses chez l'enfant sont des complications possibles. Il existe aussi un risque d'avortement chez la femme enceinte. La grippe est donc une maladie potentiellement grave chez certains sujets. Une grippe maligne peut également apparaître mais elle est très rare, d'une gravité foudroyante : elle est responsable d'un œdème pulmonaire qui va engendrer un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec risques d'apparitions de manifestations extra-respiratoires.

- **Facteurs de risque**

- ⇒ Avoir un système immunitaire affaibli, par exemple à cause d'un stress chronique.
- ⇒ Avoir une mauvaise hygiène de vie : une alimentation déséquilibrée, un manque de sommeil, et/ou avoir une consommation de tabac ou d'alcool excessive.
- ⇒ Fréquenter souvent les lieux publics durant les périodes d'épidémie (marchés, transports en commun, toilettes publiques).
- ⇒ Partager un espace restreint avec plusieurs personnes, par exemple voyager en train, en avion ou sur des bateaux de croisière.
- ⇒ Rendre visite à une personne malade atteinte de la grippe.
- ⇒ Fumer ou tabagisme passif
- ⇒ Un faible taux d'humidité et de faibles températures extérieures

2. *Prévention spécifique de la grippe*

Vaccination anti-grippale (5)

La grippe est un enjeu de santé publique considérable. En effet, la mortalité en 2017-2018 était d'environ 13 000 personnes. La vaccination est le moyen le plus efficace de protéger les populations contre les maladies infectieuses.

On peut noter cependant que la couverture vaccinale contre la grippe est insuffisante : le taux de couverture vaccinale contre la grippe pour les populations à risque lors de la saison 2016-2017 n'était que de 46 %, l'objectif minimal fixé par l'OMS étant de 75 %.

Trois milles décès ont été évités chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Les vaccins utilisés sont préparés à partir de virus cultivés sur des œufs de poule. Il existe deux types de vaccin anti-grippal :

- Les vaccins inactivés : composés soit d'antigène de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté
- Le vaccin vivant atténué

Depuis plusieurs années, le vaccin antigrippal qui sort chaque année est composé de 3 souches de virus différentes : l'une de sous-type A (H1N1), une autre de sous-type A (H3N2) et une dernière de sous-type B. Le choix des souches vaccinales est adapté chaque année en fonction des données épidémiologiques. Ce choix est réalisé par l'OMS pour l'année suivante. Cependant, cette année (2018) le vaccin contre la grippe est tétravalent.

- **Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation**

- Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

Les vaccins classiques sans adjuvant, ayant tous la même composition et disponibles en France, sont les suivants : Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Vaxigrip®.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie de 0,5 ml de vaccin. Le vaccin est administré par voie intramusculaire aux doses suivantes :

- pour les enfants de 6 à 35 mois : une dose de 0,25 ml
- pour les adultes et enfants âgés de 36 mois et plus : une dose de 0,5 ml.

Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée au moins quatre semaines plus tard. Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

- Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique : Intanza®

Le vaccin se présente en seringue préremplie avec un système de micro-injection et une microaiguille.

Il existe deux présentations :

- Intanza® 9 µg d'hémagglutinine (HA) par souche par dose de 0,1 ml indiqué pour les adultes âgés de 18 à 59 ans ;

– Intanza® 15 µg d'hémagglutinine (HA) par souche par dose de 0,1 ml indiqué pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

- Vaccin grippal trivalent atténué administré par voie intranasale

Le seul vaccin grippal vivant atténué disposant d'une AMM à ce jour est le vaccin Fluenz®. L'atténuation du virus est liée à l'utilisation de souches qui ne peuvent pas se répliquer au-delà de 39 °C pour les souches A, et 37 °C pour la souche B. Le virus atténué peut ainsi se multiplier au niveau du nasopharynx et initier une réponse immunitaire muqueuse et sérique. Par contre, le virus est incapable de se disséminer au niveau des voies respiratoires inférieures et des poumons, empêchant ainsi l'apparition des signes cliniques et de la maladie. Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents de 24 mois à 17 ans.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie avec un embout dédié permettant de pulvériser le vaccin par voie intranasale.

La dose à administrer est de 0,2 ml (0,1 ml par narine). Chaque dose contient 107 unités infectieuses de chacune des souches du vaccin. Le vaccin doit être conservé entre +2 °C et +8 °C et ne doit pas être congelé.

- **Efficacité**

- Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

L'efficacité sérologique est difficile à établir avec précision ; elle serait de l'ordre de 60 à 90% selon les vaccins et les catégories de personnes (âge, pathologies chroniques).

L'efficacité épidémiologique est encore plus difficile à chiffrer, mais, paradoxalement, il a été montré qu'elle est supérieure aux apparences. En effet, une partie des personnes vaccinées fera néanmoins un syndrome grippal, mais causé par un agent autre qu'un virus grippal : *Myxovirus influenzae*.

- Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique

Intanza® est au moins aussi immunogène que le vaccin grippal comparateur trivalent inactivé administré par voie intramusculaire pour chacune des trois souches grippales chez les sujets de plus de 60 ans.

- Vaccin grippal trivalent atténué administré par voie nasale

Études sur la population pédiatrique : les données d'efficacité de Fluenz® sur la population pédiatrique proviennent de neuf études contrôlées menées sur plus de 20 000 nourrissons et enfants, jeunes et adolescents, sur sept saisons grippales. Quatre études contrôlées contre placebo incluaient une deuxième vaccination au cours de la seconde saison.

Fluenz® a montré sa supériorité sur le vaccin grippal injectable dans trois études.

- **Politique vaccinale, recommandations**

La politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie grippale représente un danger : l'accent est mis sur la prévention.

Les recommandations concernant la vaccination contre les virus grippaux saisonniers peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et ainsi faire l'objet d'une actualisation dans le calendrier vaccinal en vigueur. La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année aux :

1. Personnes âgées de 65 ans et plus
2. Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :
 - Asthme et BPCO
 - Insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives
 - Maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique
 - Dysplasies broncho-pulmonaires
 - Mucoviscidose

- Cardiopathies congénitales cyanogènes et/ou une insuffisance cardiaque
 - Insuffisances cardiaques graves, valvulopathies graves
 - Troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
 - Maladies coronaires
 - Antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot)
 - Néphropathies chroniques graves
 - Syndromes néphrotiques
 - Drépanocytose
 - Diabètes de type 1 et de type 2
 - Déficits immunitaires primitifs ou acquis
 - Personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge
3. Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
 4. Entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave.
 5. Les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse et les personnes obèses (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30).
 6. En milieu professionnel, la vaccination est également recommandée aux personnes susceptibles de disséminer le virus.

- **Vaccins recommandés**

– Les vaccins inactivés injectables par voie intramusculaire peuvent être administrés à partir de l'âge de 6 mois.

– Le vaccin inactivé injectable par voie intradermique peut être utilisé pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour les personnes de 60 à 65 ans relevant de la vaccination selon le calendrier vaccinal.

– Le vaccin anti-grippal nasal peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus et pour qui la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2011).

- **Évolution de la vaccination (58)**

Depuis septembre 2008, les infirmiers peuvent vacciner contre la grippe saisonnière sans prescription médicale, en dehors de la primovaccination, les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les adultes atteints d'une des pathologies considérées à risque, à l'exception des femmes enceintes.

Depuis mai 2017, deux régions (Nouvelle-Aquitaine et en Auvergne Rhône-Alpes) ont expérimenté le fait que le pharmacien d'officine soit autorisé à réaliser la vaccination grippale dans son officine.

Depuis octobre 2018, deux nouvelles régions (Hauts-de-France et de l'Occitanie) ont été autorisées à vacciner. Si les résultats s'avèrent concluants, la vaccination à l'officine sera étendue à toute la France, et ce dès 2020 voire même fin 2019.

Concernant la vaccination à l'officine, il faut néanmoins noter que le pharmacien ne se substitue pas aux autres professionnels de santé, et qu'il s'agit d'une option supplémentaire pour contribuer à augmenter la couverture vaccinale.

- **Modalités de mise en œuvre de l'expérimentation de la vaccination à l'officine (58)**

Art. 2

Le pharmacien qui souhaite participer à l'expérimentation adresse la demande au directeur général de l'ARS. Cette demande est accompagnée d'une attestation de conformité à un cahier des charges et d'un document attestant la validation d'une formation délivrée par un organisme ou une structure de formation. Le pharmacien adresse une copie de sa demande au CROP. L'autorisation est accordée dans la limite de la durée de l'expérimentation.

Art. 4

I. Un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale précise :

- Les personnes éligibles à la vaccination dans le cadre de l'expérimentation

- Le cahier des charges à respecter pour participer cette expérimentation
- Le guide de l'acte vaccinal
- Les objectifs pédagogiques de la formation préalable

II. Le pharmacien recueille préalablement à la vaccination, par écrit, le consentement exprès et éclairé de la personne qu'il juge éligible à la vaccination (formulaire de consentement)

III. Le pharmacien se conforme aux prescriptions du guide de l'acte vaccinal

IV. Après l'administration du vaccin, le pharmacien délivre une attestation de vaccination (nom, n° de lot du vaccin). Une copie des documents est conservée par le pharmacien

V. Le pharmacien participant à l'expérimentation informe le médecin traitant de la personne vaccinée de la réalisation de l'acte de vaccination par ses soins

VI. A l'issue de la campagne de vaccination, le pharmacien établit et communique au directeur général de l'ARS le bilan d'activité au titre de cette expérimentation pour bénéficier de la rémunération.

Art. 5

I. La pharmacie d'officine reçoit pour chaque personne éligible vaccinée une rémunération relative à la préparation et à l'administration du vaccin selon les modalités suivantes : la somme de 4,50 euros par personne vaccinée en cas prescription médicale et la somme de 6,30 euros par personne vaccinée en cas bon de prise en charge délivré par l'assurance maladie.

III. Chaque pharmacie d'officine participant à l'expérimentation reçoit en outre la somme forfaitaire de 100 euros, au titre du dédommagement lié aux contraintes spécifiques de l'expérimentation, pour chaque pharmacien participant ayant réalisé au moins cinq vaccinations au sein de cette officine.

- **Le cahier des charges à respecter (6)**

Art. 2

Le cahier des charges à respecter pour être autorisé par le directeur général de l'ARS à administrer le vaccin contre la grippe comporte les conditions suivantes :

⇒ Formation validée délivrée par un organisme ou structure de formation respectant les objectifs pédagogiques de la formation

⇒ Locaux adaptés : espace de confidentialité clos (entretien préalable), accessible

depuis l'espace client, sans accès possible aux médicaments

⇒ Équipements adaptés :

- Table, des chaises et/ou un fauteuil pour installer la personne pour l'injection
- Point d'eau (lavage des mains)
- Enceinte réfrigérée (stockage des vaccins)
- Poste informatique pour l'accès à la plateforme de l'ONP

⇒ Matériel nécessaire pour l'injection du vaccin et d'une trousse de 1ère urgence

⇒ Éliminer les déchets d'activité de soins à risque infectieux produits

⇒ Disposer de vaccins contre la grippe saisonnière en quantité suffisante

⇒ Respecter le résumé des caractéristiques du produit des vaccins administrés

⇒ S'assurer de l'éligibilité des patients à la vaccination

- **Les personnes éligibles à l'expérimentation (6)**

Le pharmacien est autorisé à vacciner contre la grippe saisonnière, les personnes adultes âgées de 18 ans et plus, ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur à l'exception des femmes enceintes et des personnes jamais vaccinées contre la grippe. La liste des populations ciblées par les recommandations vaccinales est publiée chaque année dans le calendrier des vaccinations édité par le ministère chargé de la santé. Les personnes à risque particulier (terrains immunodéprimés, antécédents de réaction allergique à une vaccination antérieure, patients présentant des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulants) identifiées par le pharmacien lors de l'entretien pré-vaccinal sont orientées vers leur médecin traitant.

Art. 4

Une plateforme développée par l'Ordre National des Pharmaciens est rendue accessible aux pharmaciens autorisés pour leur permettre d'accéder :

- Aux textes réglementaires et aux supports pédagogiques concernant la vaccination
- Aux données relatives à chaque acte de vaccination et au vaccin délivré
- Au formulaire de consentement et au certificat d'administration du vaccin
- Aux statistiques d'activité et de déclarer le bilan d'activité en matière de vaccination

- **Annexe du guide de l'acte vaccinal (7)**

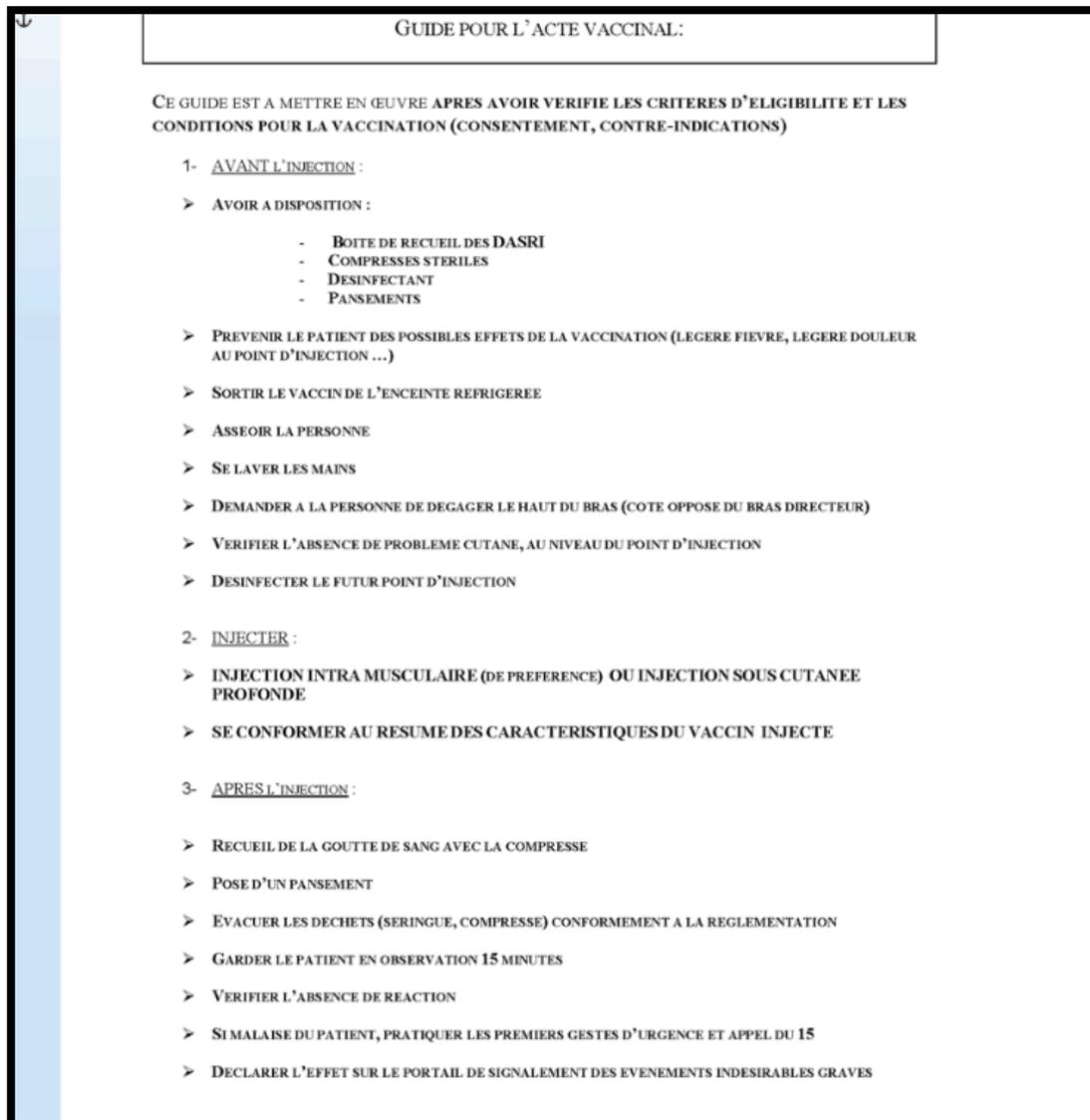


Figure 2 : Guide de l'acte vaccinal (7)

- **Les conditions de formation (6)**

Le pharmacien doit avoir validé une formation conforme aux objectifs pédagogiques définis par l'arrêté comportant une formation théorique (possibilité de E-learning) et une formation pratique à l'acte vaccinal. La durée totale de la formation est estimée à moins d'un jour. Les organismes de formation sont responsables de la qualité et de la conformité de leur enseignement aux objectifs pédagogiques, fixés par l'arrêté, ainsi que des modalités de prises en charge de leurs formations.

- **Protocole illustrée d'une vaccination à l'officine**

Mr V se présente au comptoir de la pharmacie avec un bon de vaccination de la sécurité sociale. Le pharmacien récupère la carte vitale de Mr V et effectue la facturation du vaccin sur le bon de prise en charge. Il faudra expliquer ensuite à Mr V que la vaccination se déroulera dans l'officine. Le recueil du consentement de Mr V est indispensable et il sera amené derrière dans une zone de confidentialité hors de tout médicament et il sera assis sur une chaise ou un fauteuil. Le pharmacien sort le vaccin du réfrigérateur de l'officine, et se lave les mains avec de l'eau et du savon ou une solution hydro-alcoolique. Le pharmacien demande à Mr V d'enlever son manteau et de relever la manche de son tee-shirt. Avant de pratiquer la vaccination il faudra bien vérifier qu'il n'y ait pas de rougeurs ou de cicatrices au niveau de la zone d'injection, la meilleure zone d'injection étant au niveau du muscle deltoïde. Le pharmacien prend une compresse non tissée avec de l'alcool à 90 ou une solution désinfectante afin de désinfecter la zone d'injection. Puis il effectue enfin l'injection dans le muscle deltoïde en le pinçant légèrement afin de faciliter l'injection et diminuer la douleur. Une fois l'injection terminée, il faudra appuyer légèrement sur la zone de l'injection avec une compresse afin de limiter le saignement. Un pansement sera appliqué pour arrêter le saignement. Le pharmacien jette ensuite tout ce qui est coupant ou piquant dans une boîte DASRI et le reste dans une poubelle. Il faudra être vigilant et bien vérifier avec Mr V qu'aucune réaction ou effets indésirables n'apparaissent durant 15 minutes.

- **Cas particulier du vaccin de l'année 2018-2019 (8)**

Pour cette année 2018-2019, le vaccin contre la grippe présente est différent. En effet, le vaccin possède quatre souches au lieu de trois souches comme toutes les autres années. Ce nouveau vaccin grippal quadrivalent est remboursé par l'assurance maladie pour certaines catégories de la population comme les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes et les asthmatiques. Il est disponible durant la saison hivernale 2018-2019. Ce vaccin peut être utilisé dès l'âge de 6 mois.

- **Composition (8)**

Virus grippal (inactivé, fragmenté) des quatre souches suivantes :

1. **A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09** - souche analogue (A/Michigan/45/2015, NYMC X-275) - sans changement par rapport à la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine
2. **A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)** - souche analogue (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR186) - nouvelle souche en remplacement de la souche A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) utilisée lors de la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine ;
3. **B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87)** - souche analogue (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A) - nouvelle souche en remplacement de la souche B/Brisbane/60/2008 utilisée lors de la saison précédente) - 15 microgrammes d'hémagglutinine ;
4. **B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88)** - souche analogue (B/Phuket/3073/2013, type sauvage) - sans changement par rapport à la saison précédente - 15 microgrammes d'hémagglutinine.

Les autres composants sont : une solution tampon contenant du chlorure de sodium, du chlorure de potassium, du phosphate disodique dihydraté, du phosphate monopotassique, et de l'eau pour préparations injectables.

VaxigripTetra peut contenir des traces d'œufs, des traces de néomycine, de formaldéhyde et de d'octoxinol-9, utilisés lors du procédé de fabrication.

- **Conservation du vaccin (8)**

Il faut tenir le vaccin hors de vue et de portée des enfants. Il ne faut pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur le produit (la date de péremption fait référence au dernier jour du mois indiqué). Il faut conserver le vaccin au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), ne pas le congeler, conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Au moment de délivrer le vaccin, le pharmacien le remettra dans une pochette réfrigérante afin de permettre la conservation du produit jusqu'à ce que le patient rentre chez lui et placer le

vaccin dans son réfrigérateur. Il faut prévenir le patient de bien faire attention de sortir le vaccin de la pochette avant de le placer dans le réfrigérateur et de ne pas mettre les deux au réfrigérateur car cela induirait une destruction du produit.

- **Posologie (8)**

- Pour les adultes : une dose de 0,5ml
- Pour les enfants de 9 ans à 17 ans : une dose de 0,5ml
- Pour les enfants de 6 mois à 9 ans et n'ayant pas jamais été vaccinés auparavant : une seconde dose de 0,5ml devra être administrée au moins quatre semaines après la première injection.

VaxigripTetra pourra être administré aux femmes allaitantes et pendant la grossesse.

- **Effets indésirables (8)**

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Réaction au niveau du site d'injection
- Douleur au niveau du site d'injection
- Céphalées
- Myalgies
- Malaise
- Frissons et fièvre



Figure 3 : Vaccin année 2018-2019 (9)

B. Le Rhume

1. Présentation du rhume (10)

- **Étiologie du rhume**

La rhinite est une inflammation du revêtement épithélial accompagnée par un ou plusieurs des symptômes (cf : Les différentes phases du rhume et les différents symptômes). Elle a plusieurs étiologies possibles. En effet, il existe trois types de rhinites :

- La rhinite allergique, qui est saisonnière
- La rhinite infectieuse, qui peut être aiguë ou chronique
- Les autres rhinites, idiopathique, hormonale, iatrogène, alimentaire.

La majorité des rhinites infectieuses sont dues à des virus. En effet, la rhinite virale est la forme la plus fréquente de rhinites. Seules les rhinites de type virales seront développées ici.

Les rhinites virales sont des pathologies de nature bénigne, ne nécessitant pas de traitement par les antibiotiques et disparaissant spontanément après 7 à 10 jours.

- **Classification des virus**

Plus de 200 types de virus qui peuvent provoquer un rhume ont pu être isolés. Cependant leur capacité à muter rend leur répertoriage difficile. Environ 50% des rhinites virales sont dues à des virus de la famille des rhinovirus. Les rhinovirus font partie de la famille des picornavirus, ils mesurent environ 25nm de diamètre et possèdent des protéines antigéniques spécifiques dans leurs membranes. Quinze à vingt pourcents des rhinites sont dues au coronavirus. C'est un virus à ADN pour lequel le délai d'incubation est plus long que chez les rhinovirus. D'autres virus peuvent être responsables de rhumes dans des moindres proportions (voir tableau ci-dessous). Les différents types de virus ne peuvent pas être selon l'âge, les caractéristiques épidémiologiques de la population ou la saison.

Groupe	Virus	Type de virus	% de rhinites
Adénovirus	Adénovirus	ADN	< 5%
Entérovirus	Coxsackievirus A et B	ARN	< 5%
Coronavirus	Coronavirus	ARN	15 à 20 %
Influenza	Influenza	ARN	< 5%
Paramyxovirus	Parainfluenza	ARN	< 5%
Paramyxovirus	Respiratory Syncytial Virus	ARN	< 5%
Picornavirus	Rhinovirus	ARN	50%

Tableau 2 : Principaux virus impliqués dans les rhinites virales

- **Mode de contamination**

Les virus du rhume se transmettent :

- Par les éternuements
- Par la toux
- Par la manipulation d'objets contaminés
- Par le serrage de mains de personnes contaminées

Lors de toux ou d'éternuements, les virus sont diffusés par une multitude de microgouttelettes se dispersant dans l'environnement jusqu'à une distance pouvant atteindre les deux mètres. Environ 20 000 gouttelettes de salive sont émises au cours d'un éternuement, d'où l'importance de suivre les mesures d'hygiène présentées précédemment.

Enfin, certaines particules d'humidité ambiante sont porteuses de virus et peuvent persister dans l'air jusqu'à deux jours.

- **Épidémiologie du rhume**

Les rhinovirus circulent toute l'année deux pics épidémiques à l'automne (octobre) et au printemps (mars-avril) sont à noter. Une estimation a montré qu'une personne adulte en bonne santé souffre d'un rhume deux à trois fois durant l'année et que les enfants en souffriront de six à douze fois durant l'année.

- **Les différentes phases du rhume et les différents symptômes (11)**

La symptomatologie du rhume est diverse et variée, cependant les mêmes phases se retrouvent à chaque fois :

- La phase incubation : cette phase dure entre un et trois jours avec comme symptômes prurit nasal, éternuements et picotements dans les yeux.
- La phase de production : une obstruction nasale, une rhinorrhée abondante qui induit une irritation du nez sont observés. Durant cette phase, il arrive qu'il y ait de la toux, des céphalées, des douleurs pharyngées et une fièvre modérée (ne dépassant pas ou très rarement les 38,5°C).
- La phase mucopurulente : il y a un épaississement des sécrétions durant cette phase.
- La phase résolutive : cette phase intervient à partir du cinquième jour. Les sécrétions nasales diminuent jusqu'à une guérison complète.

La symptomatologie du rhume est aspécifique et induite davantage par la réaction de l'hôte contre le virus que par le virus lui-même. Comme vu plus haut, les symptômes sont assez divers et peuvent être complètement différents chez deux personnes porteuses du même virus. Aux différents symptômes vus plus haut peuvent se rajouter des douleurs musculaires, une perte d'appétit et une sensation de mal-être et de fatigue.

- **Complications du rhume (10)**

Bien qu'étant une pathologie bénigne, il se peut qu'il y ait des complications. Ces complications peuvent être de quatre natures différentes. Les complications telles que les gastro-entérites, les lymphadénites ou les laryngites sont plus fréquentes chez l'enfant.



Figure 4 : Complications possibles du rhume

- **Physiopathologie (10)**

Les virus du rhume doivent, pour survivre, s'implanter dans d'autres cellules. Leurs implantations dans les cellules faites, les virus peuvent alors exercer leurs activités intracellulaires induisant des réactions enzymatiques qui vont conduire à la prolifération virale et à la lyse de la cellule hôte. Les lésions tissulaires varient en fonction du type de virus concerné. Les rhinovirus ne détruisent pas directement l'épithélium de l'hôte mais vont induire des dysfonctionnements locaux. La réplication des rhinovirus se déroule dans un nombre restreint de cellules nasales épithéliales.

Cependant notre organisme se défend contre ces virus. En effet la défense de l'hôte va s'organiser en trois phases : la défense aspécifique passive, la défense aspécifique active et la défense spécifique et active.

La défense aspécifique passive correspond au mécanisme de filtration. En effet, cette fonction au niveau du nez va permettre la filtration d'une grande partie des germes aériens susceptibles d'engendrer des infections respiratoires. Les différents agents pathogènes ainsi que la matière organique ou minérale leur servant de vecteur sont impactés dans la couche de mucus et emmenés vers le rhinopharynx par l'activité muco-ciliaire. Ces particules sont ensuite détruites par les enzymes gastriques. Le mucus, qui est sécrété par les cellules caliciformes de l'épithélium nasal et par les glandes séro-muqueuses de la lamina propria,

contient de nombreux éléments pouvant la prolifération des micro-organismes. Dès lors où le virus est en contact avec la muqueuse, la première ligne de défense qu'est la filtration, le flux muco-ciliaire et les facteurs lytiques se mettent donc en marche pour limiter voire empêcher la prolifération du virus.

La seconde ligne de défense est la réaction inflammatoire. Elle se met en route quelques heures après la pénétration du virus dans la muqueuse nasale. Cette réaction inflammatoire va entraîner une vasodilatation locale et une augmentation de la perméabilité des capillaires qui vont engendrer une exsudation plasmatique. Les neutrophiles arrivent alors en premier sur le site inflammatoire. Ensuite, les monocytes et macrophages arrivent à leur tour afin d'éliminer les débris tissulaires et viraux. Enfin, une augmentation du flux du mucus afin d'accélérer l'élimination de toutes les particules est observé. Au niveau de la lamina propria, une libération de nombreux facteurs déclenche des éternuements et un prurit nasal. Le réseau cytokinique a son importance dans la défense antivirale. En effet, différentes cytokines telles que l'IL-6 (qui est spécifique en cas d'infections par rhinovirus) d'IL-1, d'IL-8, d'IL-11 et TNF α sont produites.

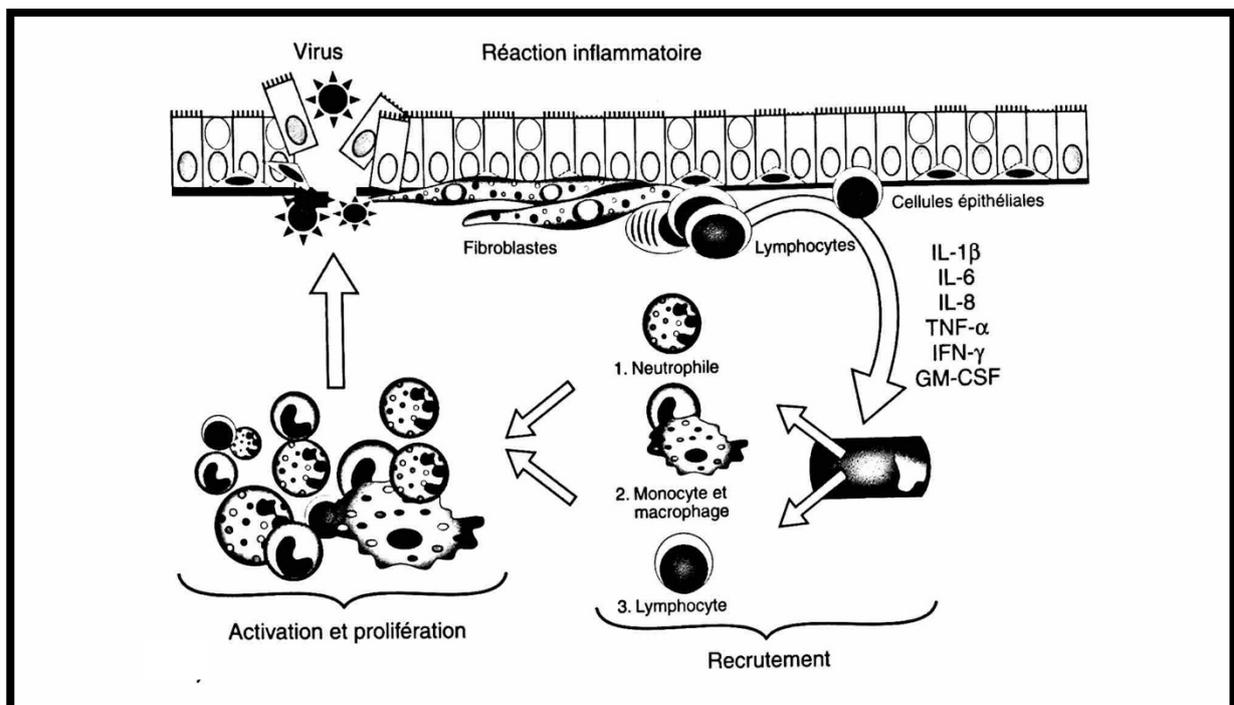


Figure 5 : Schéma résumé de la réaction inflammatoire (10)

Enfin, la dernière ligne de défense est la défense spécifique et active. Il s'agit de la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Elle permet l'élimination totale de l'agent viral et l'enclenchement de la mémoire immunitaire. C'est l'immunité cellulaire qui sera la plus

impliquée dans cette ligne de défense. Les antigènes du virus sont présentés aux lymphocytes via une cellule présentatrice d'antigènes (CPA). L'IFN- γ va induire la transformation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th1. Les lymphocytes Th1 vont eux-mêmes synthétiser de l'IL-2 et de l'IFN- γ qui vont permettre l'activation des différentes cellules de l'immunité telles que les plasmocytes, les monocytes et les macrophages.

La réponse immunitaire humorale va permettre l'opsonisation de l'antigène et l'activation de la voie classique du complément.

Les deux systèmes, humoraux et cellulaires, vont participer à l'organisation de la mémoire immunitaire de l'hôte grâce aux lymphocytes B mémoires et certains lymphocytes T. Une fois la mémoire immunitaire installée, de faibles concentrations en antigènes suffisent à déclencher une réponse immunitaire rapide et efficace. Cette mémoire immunitaire n'est pas uniquement localisée au niveau nasal mais ce phénomène concerne l'ensemble de l'immunité.

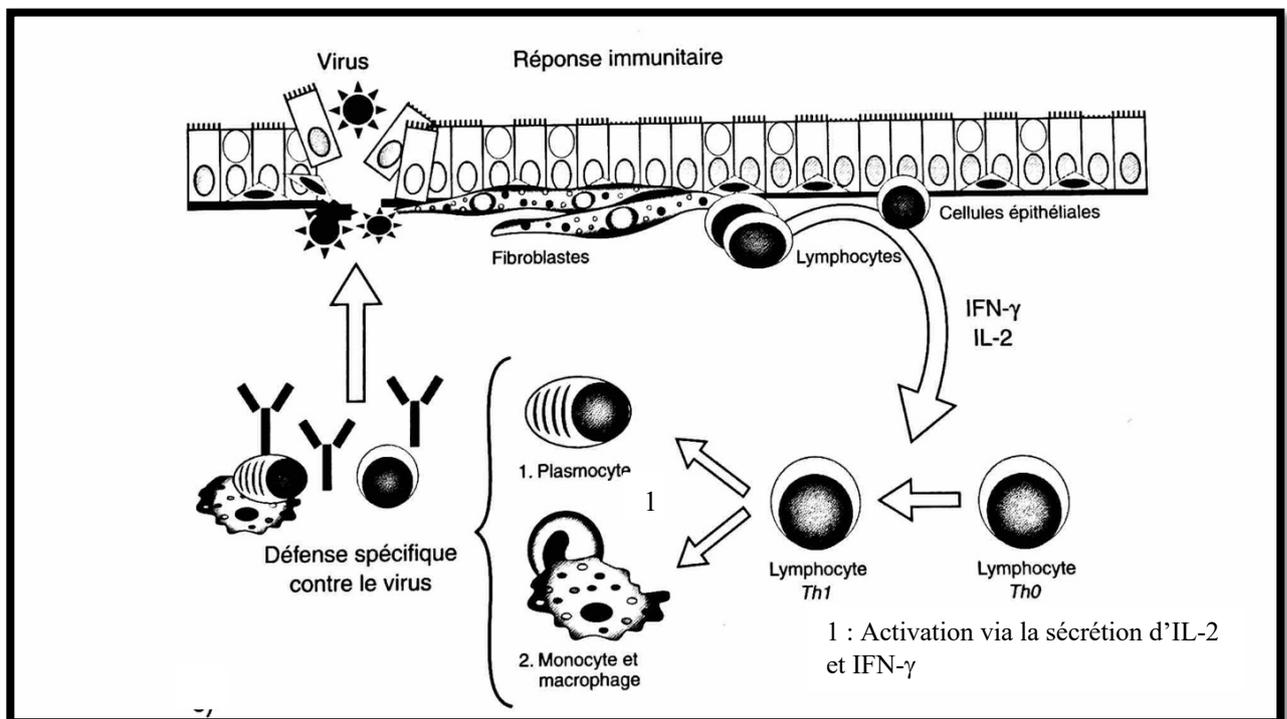


Figure 6 : Schéma résumé de la réponse immunitaire cellulaire (10)

- **Facteurs favorisants (10)**

- Les saisons : durant l'hiver, une augmentation de l'incidence des coronavirus est observée, tandis que durant l'automne et le printemps une augmentation du nombre de rhinovirus est observée.
- L'humidité élevée, un climat froid et les changements brusques de température
- Un diamètre crânien sous le percentile 25 entrainerait une augmentation de l'incidence
- Une hypogammaglobulinémie ou une déficience génétique en IgG3 ou en IgA
- La fatigue et le stress
- Un pH alcalin
- Les infections chroniques telles que l'insuffisance rénale ou hépatique, le diabète ou la tuberculose
- Une obstruction des fosses nasales

2. *Prévention spécifique du rhume*

L'hygiène respiratoire est l'ensemble des gestes à faire pour limiter la dispersion des micro-organismes. L'air inspiré est continuellement filtré par le nez avant d'entrer en contact avec les poumons. (12)

Une hygiène nasale régulière effectuée avec une solution saline élimine les sécrétions et les particules (poussière, pollen, poils d'animaux, etc.). Elle diminue la congestion, humidifie le nez et prévient les saignements de nez. Elle permet aussi :

- Une meilleure alimentation et un meilleur sommeil ;
- Une diminution des rhumes ou de leur durée ;
- Une diminution des otites, des sinusites et de la toux ;
- Une diminution de prises d'antibiotiques ;
- Un meilleur contrôle de l'asthme chez les enfants qui en souffrent ;
- Une diminution de l'absentéisme des enfants à la garderie et à l'école de même que des parents au travail.

Il est possible de commencer ce lavage nasal dès la naissance. Il suffit de faire des lavements de manière quotidienne tous les jours au moment de la toilette matinale ce qui permet de réduire la fréquence des infections liées aux voies respiratoires. (13)

- Mode d'utilisation d'un spray nasal (14)

- 1) Bien se moucher avant d'utiliser le spray
- 2) Se laver les mains avec de l'eau et du savon
- 3) Agitez légèrement le spray
- 4) Enlever le capuchon du spray
- 5) Penchez la tête vers le côté
- 6) Boucher une narine avec un doigt
- 7) Insérer le spray dans l'autre narine
- 8) Placer le pouce sous la bouteille et appuyer avec deux doigts sur l'applicateur
- 9) Laisser agir quelques secondes
- 10) Répéter la même opération dans l'autre narine
- 11) Se moucher environ une à deux minutes après l'utilisation du spray
- 12) Bien laver l'embout à l'eau chaude

- Différents types de lavages

- a) Sérum physiologique

Le traitement de base jusqu'à présent était le sérum physiologique en dosettes acheté en pharmacie ou préparé à la maison. Cependant, une étude menée par le service Rhinologie et oto-rhino-laryngologie de l'hôpital de Bordeaux a montré qu'une utilisation sur du long terme de sérum physiologique pourrait être dans certains cas irritant pour les cellules nasales. Si leur utilisation est largement conseillée sur de courtes périodes, le sérum physiologique peut dans certains cas (comme les personnes sortant d'une opération du nez, les personnes fragiles du nez, ou ayant des saignements fréquents ou bien les personnes ayant une maladie chronique) causer à long terme une diminution du fonctionnement des cellules nasales et une diminution de la capacité de cicatrisation. Cependant les dosettes de sérum physiologique restent une

bonne solution pour une utilisation quotidienne sur une période d'un mois ou deux chez les personnes n'ayant pas d'antécédents au niveau nasal. (15)

- **Composition (16)**

- Chlorure de sodium (0,9 g),
- Eau purifiée qsp 100 ml
- Ne contient pas de conservateur

- **Indications complémentaires (16)**

Mise à part l'hygiène nasale, le sérum physiologique est utilisé pour l'hygiène oculaire, le lavage des plaies, le rinçage auriculaire et l'inhalation en aérosolthérapie.

- **Interactions médicamenteuses (16)**

Aucune interaction médicamenteuse n'est à signaler

- **Effets indésirables**

Aucun effet indésirable n'est à signaler sauf en utilisation au long court chez certaines personnes. L'utilisation convient aux enfants, nourrissons, pendant la grossesse et l'allaitement. (16)

- **Posologie**

Un à six lavages par jour peuvent être réalisés en fonction des besoins. Pour un usage de prévention, le conseil sera d'un lavage par jour le matin au moment de la toilette (16). Le sérum physiologique se présente sous forme de dosette. Il faut bien préciser qu'une fois la dosette ouverte, elle ne doit pas être gardée pour être réutilisée. Les dosettes sont également à usage individuel.



Figure 7 : Dosettes de sérum physiologique (16)

b) Eau de mer

C'est le physiologiste et biologiste français René Quinton qui a été le premier à découvrir la bio-similitude de l'eau de mer avec le plasma sanguin en 1897

Depuis 1995, il a été montré que l'eau de mer permet la maturation des cellules avec un effet eutrophique significativement plus important que le sérum physiologique. Dans une étude in vitro plus récente, deux à quatre heures d'exposition à de l'eau de mer électrodialysée augmente la viabilité des cellules épithéliales bronchiques privées de nutriments par rapport au sérum physiologique. Dans d'autres études réalisées sur des cochons, l'eau de mer protège la muqueuse nasale contre les effets de oxymétazoline à 0,1% (qui est responsable d'inflammation, de fibrose et de métaplasie) (15). Enfin il a été prouvé in vitro, que l'eau de mer électrodialysée diminue la production de molécules pro-inflammatoires telles l'IL-8 ou RANTES qui sont impliquées dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. (15)

- Composition de l'eau de mer

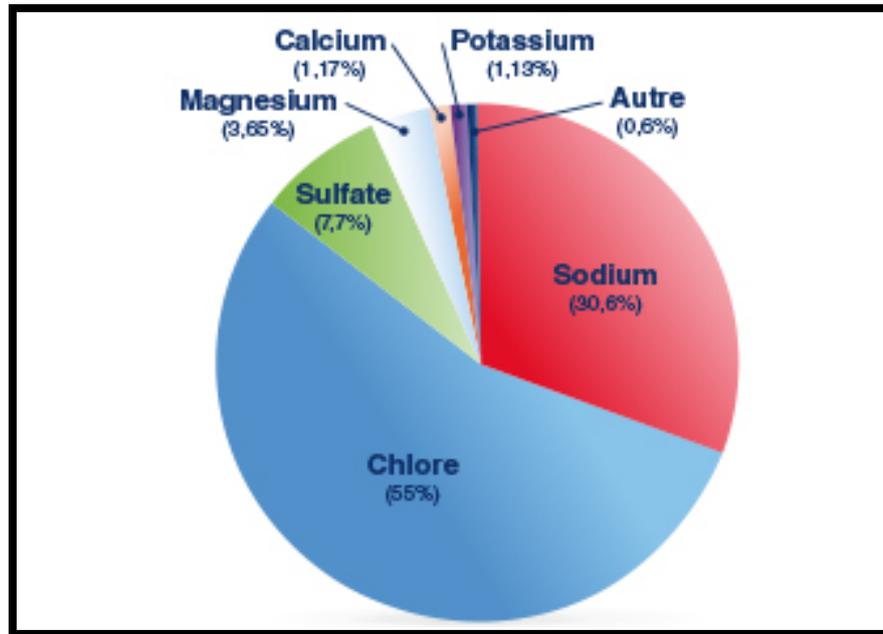


Figure 8 : sels retrouvés dans l'eau de mer (17)

Comparativement au sérum physiologique qui contient uniquement du chlore et du sodium, l'eau de mer a une formule plus complète. En effet, entrent dans sa composition des oligo-éléments supplémentaires : le sulfate, le magnésium, le calcium et le potassium.

- **Utilisations possibles : (18)**

- Nez sec ou encombré
- Rhinites allergiques
- Hygiène nasale et lavage des fosses nasales

L'eau de mer se retrouve en spray et certains sprays possèdent un embout permettant la micro-diffusion dans les fosses nasales. Ce procédé de microdiffusion va faciliter l'évacuation en douceur des sécrétions nasales.

- **Posologie (18)**

Une à deux pulvérisations par narine, 1 à 3 fois par jour selon les besoins. Les sprays à base d'eau de mer peuvent être utilisés de manière quotidienne sur une période prolongée.

Les sprays peuvent être utilisés chez les bébés, enfants et adultes. Il ne doit cependant pas être utilisé chez les prématurés.

Après chaque utilisation, il faut nettoyer l'embout à l'eau chaude savonneuse et ensuite le rincer et l'essuyer.

- **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction médicamenteuse n'est à signaler

- **Effets indésirables**

Aucun effet indésirable n'est à signaler.



Figure 9 : Spray eau de mer Marimer (18)

c) Spray nasal 7 actifs

- **Composition**

- Eau de mer isotonique
- Aloé Vera
- Lichen d'Islande
- Huile essentielle de myrte

- Cuivre
- Manganèse
- Soufre

Le lichen d'Islande est présent ici pour ses propriétés immunostimulantes (via ses polysaccharides), expectorantes, bactériostatique (via ces acides spécifiques que sont l'acide usnique et l'acide protolichestérique). (19)

L'aloé vera est utilisé ici afin d'hydrater la muqueuse nasale sèche ainsi que d'apaiser les voies nasales irritées.

L'huile essentielle de myrte présente des propriétés antiseptiques et expectorantes

Le cuivre (cf 3^{ème} partie) est utilisé pour stimuler les défenses immunitaires.

Le manganèse est un modificateur de terrain dans les états infectieux ou allergiques.

- **Interactions médicamenteuses**

Aucunes interactions médicamenteuses ne sont à signaler

- **Effets indésirables**

Aucun effet indésirable n'est à signaler sauf en utilisation au long court chez certaines personnes. L'utilisation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de six ans.

- **Posologie**

Le conseil sera de faire deux pulvérisations par jours en cas d'utilisation pour le nettoyage des fosses nasales. Il sera possible d'augmenter jusqu'à six pulvérisations en cas de besoins. (20)

Il faudra attention de bien laver l'embout. Comme les autres produits, ce spray est à usage personnel.



Figure 10 : Spray nasal 7 actifs (21)

C. La gastro-entérite

1. Présentation la gastro-entérite

- **Étiologie de la gastro-entérite (22)**

La gastro-entérite aiguë est une inflammation de la muqueuse du tube digestif responsable de diarrhée et fréquemment de douleurs abdominales et vomissements. La diarrhée se définit par la présence de selles plus liquides et plus fréquentes. Elle est le plus souvent virale et alors très contagieuse. Les gastro-entérites virales représentent l'un des premiers motifs de consultation en médecine et principalement en pédiatrie.

Les symptômes de la gastro-entérite sont dus à une inflammation des muqueuses tapissant la paroi de l'intestin. Cette inflammation peut être causée par :

- La plupart du temps un virus : c'est la gastro-entérite virale qui sévit en période hivernale
- Parfois, une bactérie (E. Coli ou Salmonelle). Les gastro-entérites de type bactérienne sont plus fréquentes suite à un voyage dans un pays où le niveau d'hygiène est moins élevé.

- Rarement, un parasite (Giardia par exemple)

Dans cette partie, seules les gastro-entérites virales seront traitées.

- **Classification des virus (23)**

Plusieurs virus peuvent être à l'origine de gastro-entérites. Les rotavirus sont les virus qui en sont le plus souvent responsables chez l'enfant mais sont également responsables des pandémies en hiver. Les norovirus sont également fréquemment responsables de gastro-entérites. Le type de virus responsable de l'infection dépend de plusieurs facteurs tels que la saison, l'âge, le contexte épidémiologique et le niveau sanitaire des populations. Les astrovirus sont également responsables de gastro-entérites chez l'enfant, les personnes âgées et les immunodéprimés.

Famille	Virus	Fréquence	Localisation infections	Populations préférentielles
Reoviridae	Rotavirus	Inférieur à 50%	Entérocytes matures, villosités de l'intestin grêle	Enfants de moins de 5 ans
Astroviridae	Astrovirus	2 à 8%	Entérocytes matures, sommet des villosités Cellules M, Plaques de Peyer	Enfants ++ Adultes
Adenoviridae	Adénovirus	2 à 6%	Entérocytes matures au sommet des villosités de l'intestin grêle	Enfants de moins de 5 ans
Caliciviridae	Norovirus	8 à 14%	Entérocytes matures, villosités de l'intestin grêle	Tout âge
Caliciviridae	Sapovirus	1%	Entérocytes matures, villosités de l'intestin grêle	Enfants
Picornaviridae	Aichivirus	0,7 à 2,3%		Tout âge

Tableau 3 : Principaux virus responsables de gastro-entérites

- **Présentation du Rotavirus (23)**

Il s'agit d'un virus à ARN non enveloppé d'un diamètre de 70nm avec une capsidie icosaédrique. Il est composé de :

- Une capsidie externe qui est elle-même constituée de deux glycoprotéines que sont la glycoprotéine VP7 et la protéine VP4. La VP7 est l'antigène majeur de neutralisation déterminant 14 sérotypes G dont seulement 10 infectent l'homme. La VP4 détermine 13 sérotypes dont 9 infectent l'homme.
- Une capsidie intermédiaire qui est constituée par la seule protéine VP6
- Une capsidie interne qui est constituée d'une protéine majoritaire VP2, et de deux protéines minoritaires VP1 et VP3.
- Des protéines non structurales : NSP1 à NSP6.

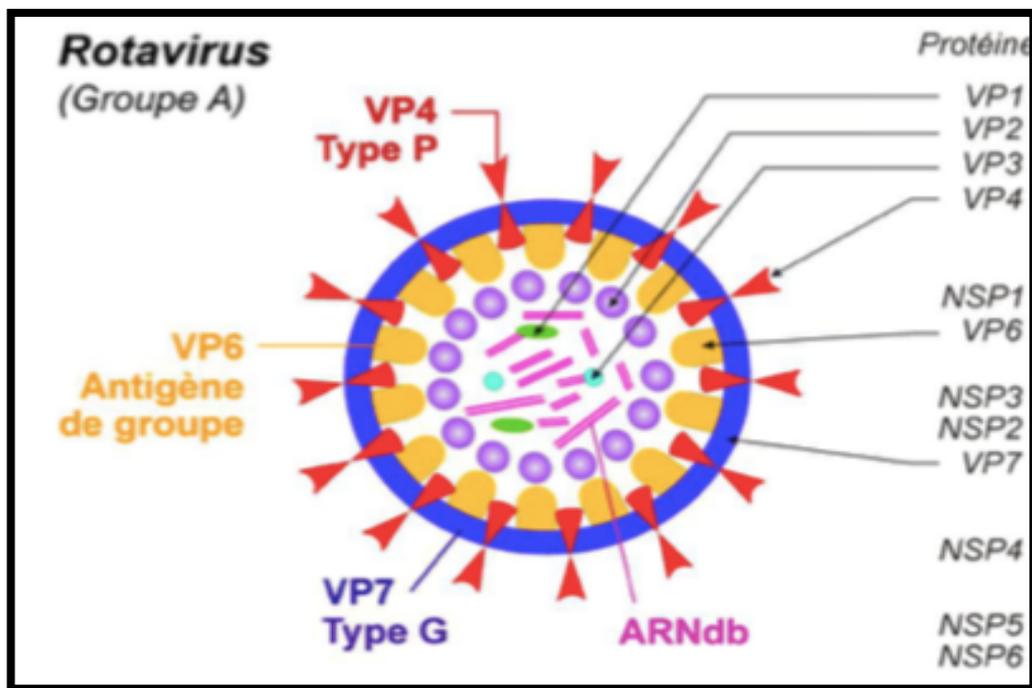


Figure 11 : Schéma d'un Rotavirus (24)

- **Variabilité génétique (23)**

Les rotavirus présentent une très grande diversité génétique. La souche la plus représentée en Europe est la G1P[8]. Cependant en Afrique, ce n'est pas la même souche qui est la plus fréquente mais il s'agit de la souche G10P[11].

Cette grande diversité peut être causée par plusieurs mécanismes :

- Les arrangements génétiques qui sont fréquents mais qui ont peu d'impact sur l'épidémiologie.
- Les mutations qui peuvent entraîner une dérive génétique avec pour conséquence l'apparition de mutants d'échappements voir de souches épidémiques.
- Les réassortiments entre génomes humains et génomes d'une espèce différentes qui sont à l'origine de l'émergence de nouveaux virus comme par exemple le rotavirus G9.

- **Physiopathologie (24)**

In vivo, les rotavirus ont un fort tropisme pour les entérocytes matures de l'intestin grêle où ils induisent des lésions à l'origine d'une diarrhée multifactorielle à triple mécanisme. Sous l'effet des protéines virales, la multiplication du rotavirus dans les entérocytes aboutit à la dérégulation de leurs fonctions, puis à leur destruction, entraînant une diarrhée par malabsorption, une diarrhée osmotique (due à la présence de résidus glucidiques dans la lumière intestinale) et une diarrhée sécrétoire.

La pathogenèse de cette diarrhée est liée aux diverses protéines virales qui jouent un rôle dans l'efficacité de la réplication virale (VP3, NSP2, VP6 et NSP3), l'inhibition de la synthèse des protéines de l'hôte (NSP3), la diffusion extra-intestinale du virus (NSP3 et VP6), l'entrée du virus dans la cellule (VP4 et VP7) et la régulation de l'induction d'interféron (NSP1). L'induction des sécrétions intestinales semble, quant à elle, liée d'une part à la protéine virale non structurale NSP4 qui agit à distance sur les cellules non infectées et induit en particulier une augmentation du calcium intracellulaire responsable de l'activation de pompes membranaires.

- **Facteurs de risque (24)**

- Age : les jeunes enfants de 0 à 5 ans sont les plus touchés
- Saison : lors de l'hiver on observe une augmentation de l'incidence du virus
- Immunité : augmentation du risque de développer une gastro-entérite chez les personnes immunodéprimées
- Règles d'hygiène : un non-respect des règles d'hygiène présentées dans la 2^{ème} partie augmente le risque de développer une gastro-entérite.

- La prise de certains médicaments telles que les antibiotiques qui déséquilibrent la flore intestinale ou des immunosuppresseurs qui diminuent le système immunitaire.

- **Mode de contamination (77)**

La gastro-entérite est une maladie très contagieuse. En effet, une personne infectée peut transmettre tant qu'elle a des symptômes et jusqu'à même plusieurs jours après leur disparition. La transmission interhumaine est le mode principal de transmission des gastro-entérites hivernales. De nombreuses épidémies par transmission de personne à personne ont été rapportées dans des hôpitaux, des services de long séjour et des maisons de retraite, et également en centres de séjour de vacances comme des hôtels et des croisières. La transmission par les mains du personnel joue alors un rôle important. Une étude cas-témoins sur les facteurs de risque des gastro-entérites hivernales a identifié le contact avec une personne souffrant de gastro-entérite comme le principal facteur de risque d'acquisition de cette maladie. (26)

Ces virus peuvent être transmis par contact indirect :

- Voie alimentaire : ingestion d'eau ou d'aliments, consommés crus ou peu cuits. Ces aliments sont contaminés soit à la production par contact avec des eaux souillées par des déjections (huîtres, fruits rouges, etc.) soit contaminés secondairement lors de la manipulation par une personne porteuse du virus. La transmission des virus par voie alimentaire ou hydrique peut être à l'origine d'importantes épidémies.

- En touchant des surfaces ou objets qui ont été touchés par une personne infectée comme par exemples des poignées de porte, des vêtements ou des jouets.

Enfin ces virus peuvent être transmis en respirant des gouttelettes qui ont été projetées dans l'air lors de vomissements ou lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue. (25)

- **Symptomatologie (25)**

Les différents virus de la gastro-entérite ont un pouvoir pathogène important. Les manifestations cliniques peuvent varier en fonction du virus et de l'individu. Cependant de nombreux symptômes sont communs. La période d'incubation est courte, inférieure à 48 heures, et les premiers symptômes apparaissent entre 1 à 4 jours après la contamination.

Les symptômes de la gastro-entérite persistent entre 24 et 72 heures mais peuvent également se prolonger jusqu'à dix jours.

Les principaux symptômes sont :

- Crampes abdominales
- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements

Les autres symptômes pouvant apparaître sont :

- Ballonnements
- Fièvre légère
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- **Complications de la gastro-entérite (25)**

Bien que la gastro-entérite soit le plus souvent anodine, il est possible que celle-ci se complique. La principale complication est la déshydratation qui se produit lorsque le corps élimine une quantité trop importante d'eau et de sels minéraux nécessaire au fonctionnement de l'organisme. Il est donc très important de bien s'hydrater durant une gastro-entérite.

Lors d'une gastro-entérite induite par E. Coli, dans de très rares cas, il peut y avoir des atteintes rénales. Cette complication est cependant excessivement rare.

- **Épidémiologie (27)**

En France sur la période hivernale 2017/2018, 10 339 cas de gastro-entérites ont été déclarés. Le taux d'incidence annuel estimé était de 3 184 cas / 100 000 personnes. La saison hivernale 2017/2018 a été caractérisée par une faible incidence des cas de gastro-entérites vus en consultation de médecine générale, tout comme les dernières saisons. Néanmoins, une recrudescence hivernale des cas de diarrhée aiguë a été observée entre les mois de novembre et avril.

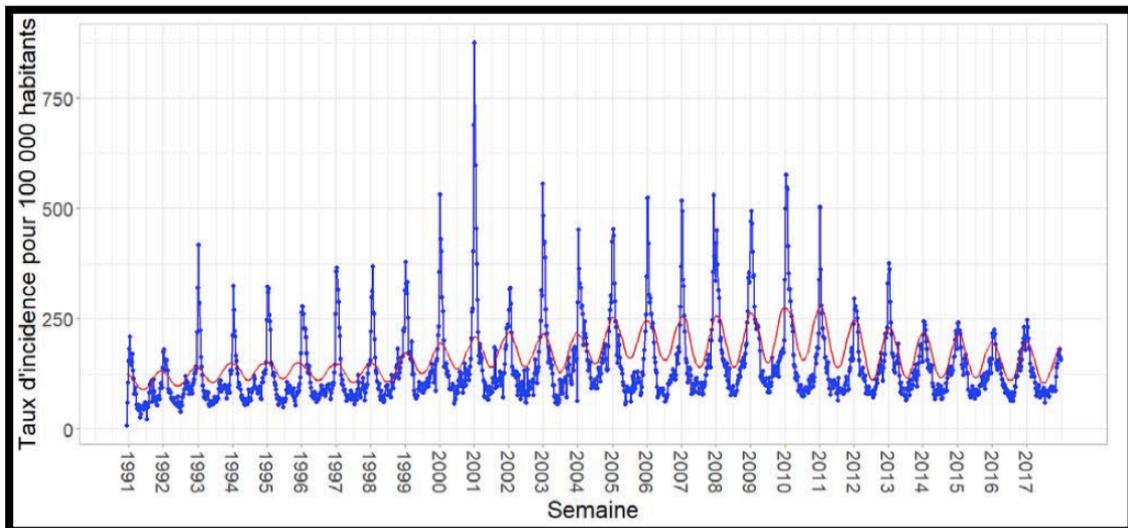


Figure 12 : Évaluation de l'incidence de gastro-entérite de 1991 à 2017/2018 (27)

2. Prévention spécifique à la gastro-entérite

1) Vaccination anti-rotavirus (28)

Il existe deux vaccins vivants à rotavirus qui sont disponibles actuellement en France (avec une AMM obtenue en 2006) : Rotarix® et Rotateq®. Ces vaccins sont utilisés pour la prévention de gastro-entérites dues à un rotavirus. Le vaccin contre le rotavirus est prescrit et administré par voie orale par un médecin. Il est disponible en pharmacie et doit être conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C. Il ne doit pas être congelé.

- **Composition des vaccins**

Composition en substances actives des vaccins rotavirus par dose		
	Rotarix®	Rotateq®
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur MSD
Composition	Rotavirus humain, souche RIX4414 appartenant au sérotype G1 et au génotype P8	Rotavirus réassortants humain-bovin produits sur cellules Vero contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4, P1 [8]
Quantité en antigènes par dose	10 ^{6,0} DICC50 1 dose = 1 ml	G1 : 2,2 x 10 ⁶ UI G2 : 2,8 x 10 ⁶ UI G3 : 2,2 x 10 ⁶ UI G4 : 2,0 x 10 ⁶ UI P1 : 2,3 x 10 ⁶ UI 1 dose = 2 ml
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour solution buvable	Solution buvable

Tableau 4 : Composition des deux vaccins contre le rotavirus (28)

- **Efficacité des vaccins**

Dans des études randomisées en double aveugle, l'efficacité du vaccin contre les rotavirus au cours de la première année de vie a été estimée. (28)

Pour le Rotarix®, dans une étude réalisée chez 20 000 enfants en Amérique latine, l'efficacité du vaccin était de 84,7%. Dans une autre étude réalisée en Europe, sur 4 000 enfants, l'efficacité était de 95,8%.

Pour le Rotateq®, une étude réalisée en Europe, aux Etats-Unis, en Amérique latine et Asie chez plus de 5 800 enfants, l'efficacité était de 98,0%. Cependant, les critères d'évaluation entre les deux vaccins étant totalement différents, il n'est pas possible de comparer l'efficacité des deux vaccins. (28)

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] pour le Rotarix, et de sérotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] pour le Rotateq. (79)

- **Politique vaccinale (28)**

Le 28 mai 2010, le Haut Conseil de la santé publique a réévalué les avis des 22 septembre et 5 décembre 2006 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), il ne recommande pas actuellement la vaccination systématique des nourrissons de moins de six mois. Cependant, il peut être proposé par le médecin chez le nourrisson après une évaluation médicale individuelle.

- **Effets indésirables (28)**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés suivant la vaccination contre le rotavirus sont de la fièvre, des vomissements et de la diarrhée. D'autres effets indésirables telles que des douleurs abdominales et des éruptions cutanées peuvent également apparaître.

Un autre effet indésirable beaucoup plus grave est possible. En effet, il a été rapporté au système de pharmacovigilance américain et australien qu'une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë était possible. Cependant, ce risque est très faible et doit être

comparé aux bénéfices du vaccin et en particulier au nombre d'invaginations intestinales évité dans la population vaccinée. C'est pour ce risque d'invaginations intestinales que ce vaccin est controversé et a reçu un avis défavorable du Haut Conseil de la santé publique.

- **Contre-indications (28)**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à la suite d'une précédente administration de vaccins rotavirus.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.
- Nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée
- Sujets ayant une immunodéficience combinée sévère (IDCS).
- L'administration de ces vaccins doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

- **Posologie (28)**

Pour le Rotarix[®], deux doses sont nécessaires. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de six semaines. L'intervalle entre les doses doit être d'au moins quatre semaines. Les deux doses de vaccinations doivent être préférentiellement administrées avant l'âge de 16 semaines et les prises doivent être terminées avant l'âge de 24 semaines. Il est recommandé de terminer le schéma de vaccination de deux doses aux nourrissons ayant réalisés la première injection.

Pour le Rotateq[®], trois doses sont nécessaires. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de six semaines et au plus tard à l'âge de douze semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins quatre semaines. Il est préférable que les trois doses soient administrées avant l'âge de 20-22 semaines. Les trois doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines. Il est recommandé de terminer le schéma de vaccination de deux doses aux nourrissons ayant réalisés la première injection.



Figure 13: Vaccin Rotarix® (30)



Figure 14: Vaccin Rotateq® (31)

II. Mesures hygiéno-diététiques

Comme nous l'avons vu précédemment, faire une cure de compléments alimentaires qui stimule le système immunitaire ou bien avoir une alimentation équilibrée, faire du sport, bien dormir ou encore limiter le stress permet de diminuer les risques d'apparition de pathologies durant l'hiver. Cependant d'autres gestes simples peuvent être réalisés afin de prévenir les pathologies hivernales.

Bien que recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme la mesure d'hygiène la plus importante pour prévenir la transmission de ces infections, le lavage des mains n'est pas encore systématique dans le quotidien des Français.

Ainsi, l'étude menée par l'Inpes2 en 2012 montre des résultats étonnants. Alors que plus de 8 personnes sur 10 se lavent systématiquement les mains après être allées aux toilettes (81%

vs 84% en 2010), le lavage des mains ne s'avère pas encore être un réflexe dans certaines situations :

- Seuls 67% des Français se lavent les mains systématiquement avant de cuisiner et 60% avant de manger ;
- 59% des Français prennent cette précaution avant de s'occuper d'un bébé ;
- Moins d'un Français sur trois se lave les mains après s'être mouché (32%) ;
- Et seulement 31% le font après avoir pris les transports en commun.

De manière générale, les bonnes habitudes en matière d'hygiène des mains sont plus présentes chez les femmes et les personnes âgées de 35 à 49 ans, que chez les hommes et les jeunes entre 15 et 24 ans qui s'avèrent moins vigilants. (31)

A. Hygiène des mains

Le lavage des mains est le moyen le plus efficace de prévenir la transmission des virus et des bactéries. Dès lors où un objet a été contact avec une personne malade, il y a un risque de transmission à une autre personne. Les téléphones portables, les poignées de portes, les barres des métros et bus, les jouets des enfants sont des objets fréquemment sujets à un risque de contamination. Un lavage des mains effectué de la bonne façon va contribuer à diminuer la transmission.

- Flore bactérienne des mains (32)

La flore cutanée est formée de micro-organismes adaptés aux conditions de l'épiderme. Elle est composée de :

- La flore transitoire : Elle est constituée de micro-organismes de l'environnement et des bactéries pathogènes ou non. C'est une flore contaminante, acquise en cours d'activité. Elle est responsable des infections nosocomiales. Ces micro-organismes peuvent survivre plusieurs semaines sur des surfaces ou dans l'environnement.

- La flore résidente : Elle est composée de germes qui colonisent naturellement et en permanence la peau. Elle constitue une barrière efficace contre la colonisation de la peau par des micro-organismes exogènes. Elle est peu voire très peu virulente.

- Quand se laver les mains ? (33)

On ne peut pas calculer le nombre de fois où une personne se lavera ou devrait en théorie se laver les mains. Cependant, nous allons voir qu'après certaines situations de la vie courante nous devons effectuer un lavage des mains afin d'éviter une contamination :

- En arrivant et quittant son lieu de travail
- Avant de manger et boire
- Avant et après la manipulation d'un aliment
- Avant de cuisiner
- Après être allé aux toilettes
- Après avoir touché un animal
- Après avoir manipulé des ordures
- Après s'être mouché ou avoir toussé
- Après avoir utilisé les transports en commun
- Après avoir rendu visite à quelqu'un de malade ou avoir été en contact proche avec le matériel ou les objets personnels que la personne malade utilise
- Avant de mettre des lentilles de contact
- Avant et après un changement de pansement
- Avant de jouer d'un instrument de musique

Cette liste est non exhaustive. De manière générale, il faut se laver les mains dès qu'on le juge nécessaire et dès que l'on sent ses mains sales. Dès lors qu'on est en contact rapproché avec une personne malade ou qu'on est soi-même malade, le lavage des mains doit être encore plus fréquent.

- Combien de temps doit durer le lavage ?

Selon l'OMS, le lavage de mains doit durer en moyenne vingt à trente secondes afin d'être bien efficace. Cependant, si les ongles ou que la peau sont souillés, il est possible de prolonger la durée du lavage.

- Avec quoi se laver les mains ? (32)

Pour se laver les mains, il faut utiliser idéalement de l'eau tiède et du savon liquide. Le savon doit être un savon doux. Le pain de savon est à éviter car il se contamine rapidement. Il est inutile et dommageable pour la peau d'utiliser un savon antiseptique pour se laver les mains. Le savon va avoir une action de détergence et une action mécanique qui va permettre une élimination de la flore transitoire sans éliminer la flore résidente.

En l'absence d'eau et de savon, une solution hydro-alcoolique peut être utilisée. Les solutions hydro-alcooliques ont une action de désinfection. Elle va éliminer la flore transitoire et une partie de la flore résidente. Le lavage des mains s'effectue sur des mains sèches. Une quantité de 3 ml est suffisante. Les solutions hydro-alcooliques seront développées un peu plus bas.

- Comment se laver les mains ?

La méthode recommandée par l'OMS pour se laver les mains avec de l'eau et du savon est présentée ci-dessous. C'est cette méthode qui est utilisée en milieu hospitalier et qui doit être utilisée pour maximiser les chances de prévention. Il faut bien faire attention de laver toutes les zones des deux mains : les paumes des mains, les dos des mains, les ongles, les espaces interdigitaux et tous les doigts sans oublier le pouce.



Figure 15 : Manière de se laver les mains avec de l'eau et du savon (34)

La méthode recommandée par l'OMS pour le lavage des mains avec une solution antiseptique est présentée ci-dessous. Tout comme pour le lavage avec l'eau et le savon, toutes les zones des deux mains doivent être bien lavées.



Figure 16 : Manière de se laver les mains avec une solution hydro-alcoolique (34)

- Avec quoi s'essuyer les mains ? (33)

Il est conseillé d'utiliser une serviette en papier car elles ont un double usage. En plus de s'essuyer les mains, elles permettent de refermer le robinet qui peut être source de contamination. Les serviettes communes en tissu sont à éviter car elles peuvent devenir elles aussi une source de contamination.

- Les solutions hydro-alcooliques (35)

Ce sont des solutions à séchage rapide conçues spécifiquement pour la désinfection des mains. Elles contiennent de l'alcool, un émollient et parfois un antiseptique. Les solutions hydro-alcooliques s'utilisent par friction sur des mains sèches et d'apparence propre c'est-à-dire exemptes de souillures visibles.

- L'alcool

Différents alcools peuvent être utilisés : le n-propanol, l'isopropanol ou le méthanol. L'efficacité de l'alcool dépend du choix de l'alcool (le n-propanol étant le plus efficace et le méthanol le moins efficace) et de la concentration en alcool. Les équivalences en concentrations sont les suivantes : n-propanol 42% = isopropanol 60% = éthanol 77%. L'alcool est actif sur les bactéries (y compris les mycobactéries si le contact est prolongé) sur les virus enveloppés (herpès, VIH, rage) et sur les champignons. L'action est plus limitée sur les virus nus (hépatite A, entérovirus). Cependant, l'éthanol est plus actif sur les virus (réduction de 2,7 à 4 log) que la povidone, la chlorhexidine ou les détergents utilisés pour le lavage simple des mains. L'activité antifongique de l'éthanol est importante.

Au final, la présence de l'alcool dans les solutions hydro-alcooliques s'explique par son pouvoir antiseptique, sa rapidité d'action et son pouvoir d'évaporation rapide. Cependant, l'alcool assèche la peau ce qui nécessite son association avec un émollient. Son efficacité est diminuée, par dilution, sur les mains humides, ce qui explique pourquoi l'emploi uniquement sur des mains sèches. Enfin, l'alcool étant un produit inflammable, il peut être dangereux au niveau du stockage.

- L'émollient

Il est indispensable pour garantir un bon état cutané et permet une utilisation régulière et optimale. Les divers émollients utilisés sont la glycérine, l'alcool myristique, la triéthanolamine, ou encore l'hydroxyurée.

- L'antiseptique associé

L'antiseptique associé le plus fréquemment est la chlorhexidine à 0.5 %. L'association des deux composés allie en effet la rapidité d'action de l'alcool et la persistance d'activité de la

chlorhexidine. Il existe des solutions hydro-alcooliques associant un ammonium quaternaire à l'alcool : le triclosan ou le peroxyde d'hydrogène.

- Les différentes formes des solutions hydro-alcooliques

Plusieurs formes de solutions hydro-alcooliques sont disponibles. On retrouve :

- Les gels hydro-alcooliques qui sont la forme la plus courante

Différents formats sont disponibles pour cette forme. En effet, il est possible de retrouver des flacons pompes, des formats de poche et des formats plus grands allant jusqu'à un litre. Ces gels peuvent être parfumés ou neutres.



Figure 17 : Différents gels hydro-alcooliques (36)

- Les mousses

Les mousses hydro-alcooliques sont une autre forme possible. Cependant cette forme se retrouve plus dans les hôpitaux ou les entreprises.



Figure 18 : Exemple de mousse hydro-alcoolique (37)

- Les lingettes

Les lingettes hydro-alcooliques permettent, tout comme les autres formes, une élimination des virus bactéries et champignons. Leur utilisation est très simple, il suffit de tirer la languette et de prendre une des lingettes, de bien se laver toutes les zones des deux mains puis d'être très vigilant quant à la fermeture de la languette.



Figure 19 : Exemples de lingettes hydro-alcooliques (38)

Quel que soit la forme utilisée, il faudra être vigilant à ce qu'il n'y ait pas de contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, il faut rincer avec précaution pendant plusieurs minutes. En cas d'ingestion, il faut appeler le centre antipoison ou un médecin.

- Avantages des solutions hydro-alcooliques (39)

- ⇒ Meilleure compliance à l'hygiène des mains
- ⇒ Meilleure tolérance cutanée
- ⇒ Diminution du risque manuporté
- ⇒ Utilisation simple
- ⇒ Économie (eau, savon, essuie-mains)
- ⇒ Pas de recontamination
- ⇒ Prêt à l'emploi

- Inconvénients des solutions hydro-alcooliques (39)

⇒ Odeur

⇒ Inflammabilité du produit

⇒ Non utilisables sur des mains mouillées, souillées ou lésées

⇒ Aucune activité sporicide

⇒ Pas de bijoux sur les mains

⇒ Précautions si utilisation chez les enfants

B. Campagne de prévention (40)

Différentes affiches ou spots radio ou publicitaires sont diffusés tout au long de l'hiver afin de prévenir des possibles maladies hivernales. Comme vu précédemment, la vaccination est le moyen le plus fiable de prévenir la grippe mais ne protège pas contre l'ensemble des pathologies hivernales. C'est pour cela que l'INPES (institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et le ministère de la santé ont décidé de faire cette campagne de prévention. Cette campagne se base sur quatre gestes barrières.

1) Le lavage des mains

Comme précédemment c'est le geste à réaliser le plus fréquemment possible afin de réduire les risques d'infections hivernales.



Figure 20 : Exemple d'affiche pour le lavage des mains (41)

D'autres affiches sur le lavage des mains sont également disponibles. Un quizz pour les enfants est à disposition sur le site du ministère des solidarités et de la santé.

2) Se couvrir le nez et la bouche lors de toux ou d'éternuement.

Si la bouche et le nez sont couverts avec la main, les microbes déposés sur la main peuvent se transmettre à d'autres personnes de manière directe (en serrant la main) ou indirecte (si vous touchez un objet). C'est pourquoi il est recommandé de se couvrir la bouche avec un mouchoir, un tissu (écharpe, manche...) ou le pli du coude lors de toux ou d'éternuement. Cela limite le risque de contamination, car ces parties du corps ne viennent pas en contact avec des personnes ou des objets. Actuellement, seulement 42% des personnes se couvrent le nez et la bouche avec le coude ou un tissu (mouchoir, écharpe ou manche) quand elles éternuent ou toussent.



Figure 21 : Affiche de prévention pour l'éternuement dans le coude (42)

3) Se moucher avec un mouchoir à usage unique et le jeter dans la poubelle après

Les virus qui sont évacués du nez lors d'un mouchage peuvent survivre plusieurs heures sur un mouchoir (8h à 12h pour le virus de la grippe par exemple). Voilà pourquoi il faut se moucher de préférence avec un mouchoir en papier à usage unique et ne pas le remettre, ensuite, dans sa poche pour le réutiliser. Il faut donc le jeter directement à la poubelle et ensuite se laver les mains. De cette manière, la contamination est grandement limitée.



Figure 22 : Affiche pour jeter les mouchoirs à usage unique dans une poubelle (43)

4) Porter un masque quand la personne est malade

Le masque chirurgical (en vente en pharmacie) permet d'éviter la diffusion directe des virus et des micro-organismes. La diffusion indirecte par les mains est toujours possible et il faut donc se laver régulièrement les mains. Le port du masque est recommandé en cas de toux et/ou fièvre, lorsqu'une personne se rend chez le médecin ou bien lors d'un contact avec des

personnes fragiles (comme les personnes âgées, les nourrissons, les personnes souffrant de maladies cardiaques, respiratoires ou immunitaires).

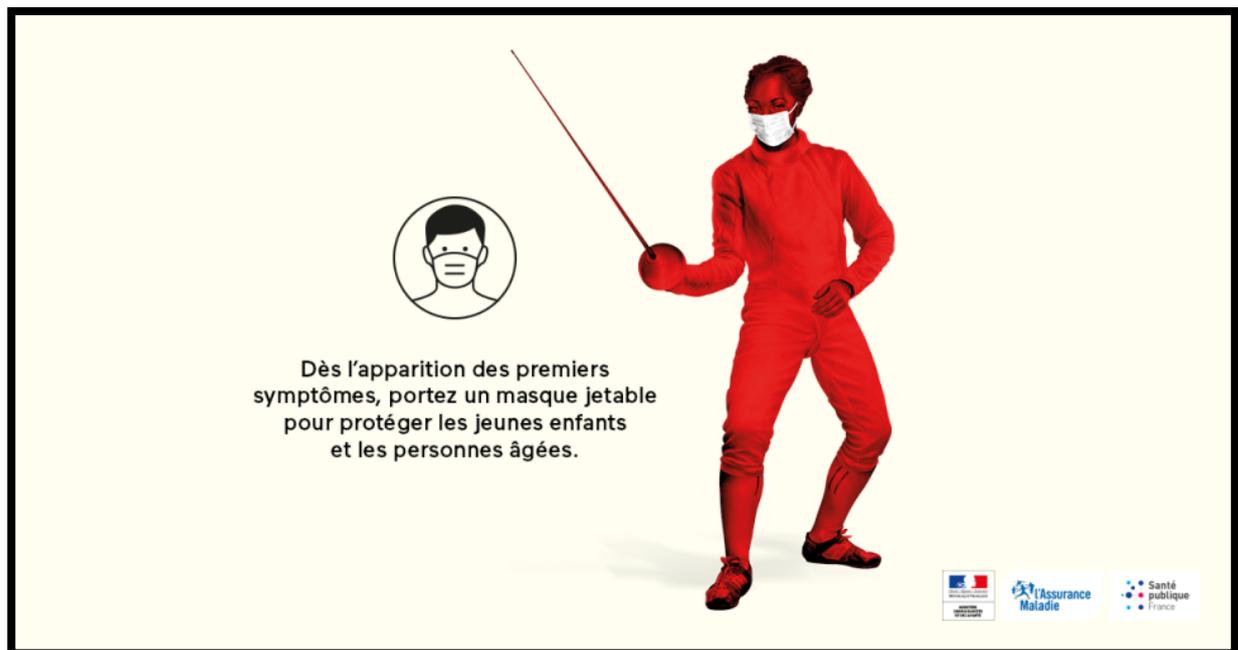


Figure 23 : Affiche pour le port du masque (44)

III. Stimulation des défenses immunitaires

A. Présentation du système immunitaire (45)

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. L'ensemble des cellules et tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire. Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les cellules circulent dans ces organes et entre ces organes via le sang et la lymphe. Les cellules communiquent entre elles soit par contact direct (notion de récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-médiateur). Ces molécules sécrétées, solubles, sont appelées les cytokines. Ce terme générique regroupe des lymphokines, des monokines, des chimiokines.

La réaction coordonnée de ces cellules et molécules porte le nom de réponse immunitaire.

Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale.

La réponse immunitaire se déclenche parce que le système immunitaire reçoit des signaux de «danger», et que certaines cellules sont capables de reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Patterns ou PAMPS) tandis que d'autres reconnaissent spécifiquement des molécules ou antigènes identifiés comme étant étrangers à notre organisme appelés antigènes du non-soi. À l'inverse, la réponse immunitaire ne se déclenche normalement pas en présence d'antigènes du soi, et en absence de signal de danger.

L'organisme dispose de deux systèmes de défense :

- L'immunité innée
- L'immunité adaptative

L'immunité innée correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène et non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Cette distinction passe par le fait que les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs (pathogen Recognition Receptors ou PRRs) capables de reconnaître les PAMPS.

L'immunité adaptative ou acquise est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes, portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un déterminant antigénique (encore appelé épitope). La réponse adaptative est limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire. Elle repose sur une distinction très fine du non-soi parce qu'au cours de leur fabrication dans les organes lymphoïdes primaires, la majeure partie des cellules de l'immunité adaptative reconnaissant des antigènes du soi sont éliminées.

L'immunité innée fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK pour "Natural Killer », les macrophages). Son activation constitue la réponse inflammatoire.

L'immunité adaptative, de mise en œuvre plus lente apparaît plus tardivement et est spécifique du pathogène. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils sont respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B peuvent reconnaître les épitopes dans leur forme native alors que les lymphocytes T

reconnaissent les épitopes sous forme de peptides et à condition qu'ils soient présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

La réponse immunitaire, qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires, est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène. La réponse secondaire se produit lors d'expositions ultérieures avec le même antigène. Cette réponse est plus rapide, plus ample et plus durable, donc plus importante et plus efficace pour éliminer l'antigène. La réponse secondaire résulte de l'activation des lymphocytes mémoires. Ces cellules qui ont longue durée de vie ont été induites lors de la réponse primaire. La mémoire permet d'optimiser la capacité du système immunitaire à combattre les infections persistantes et récurrentes. La mémoire concerne aussi bien les lymphocytes B que les lymphocytes T.

Le principe des vaccins repose sur le concept de la mémoire. Les objectifs sont d'induire une protection durable contre l'agent pathogène et de rendre, notamment par les rappels vaccinaux, cette réponse la plus adaptée possible aux antigènes du pathogène.

La réponse immunitaire, notamment au cours d'une infection, se déroule en 3 phases :

- ⇒ Une réponse précoce, entre 0 et 4 h, par l'intermédiaire de l'immunité innée qui aboutit à 99% à l'élimination des pathogènes
- ⇒ Une réponse intermédiaire, entre 4 et 96 h, mettant en jeu également la réponse immunitaire innée permet d'éliminer l'agent infectieux à 99,9%.
- ⇒ Une réponse plus tardive, après 96 h, mettant en jeu l'immunité adaptative. Celle-ci aboutit à l'expansion clonale de cellules B et T reconnaissant spécifiquement les antigènes de l'agent pathogène. Cela permet l'élimination à 99,99% de l'agent infectieux et surtout à l'éducation du système immunitaire avec génération de lymphocytes mémoires.

Après élimination de l'antigène, la réponse immunitaire décline.

Au cours de la réponse immunitaire, il existe :

- une interaction étroite entre l'immunité innée et adaptative : c'est là qu'intervient notamment le rôle des cellules présentatrices d'antigène qui permettent de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T.
- de nombreuses coopérations cellulaires entre les lymphocytes B et T pour aboutir à une réponse humorale efficace.

- des coopérations cellulaires entre les lymphocytes T CD4 et CD8 pour aboutir à une réponse cellulaire efficace.

Bien connaître le système immunitaire en situation physiologique permet de mieux comprendre les dysfonctionnements du système immunitaire et de nombreuses pathologies, d'utiliser de façon adaptée des armes thérapeutiques curatives et préventives et notamment les vaccins.

B. Facteurs stimulants le système immunitaire

1. *Le sport (46)*

L'exercice physique semble influencer les défenses immunitaires de trois manières.

Tout d'abord les défenses mécaniques : lors d'un effort physique, l'athlète passe d'une respiration nasale à une respiration buccale, ce qui entraîne un assèchement de la muqueuse respiratoire, une augmentation de la viscosité du mucus, une diminution du mouvement ciliaire et expose potentiellement à un nombre accru de particules pathogènes. Ensuite, il y a intervention des deux types d'immunité avec l'immunité innée : l'étude de Woods et coll. a montré que le nombre des cellules NK (Natural killer) et leur activité cytolytique augmente, de manière significative, immédiatement après un effort intense de moins d'une heure, pour diminuer en dessous de leur taux habituel, une à deux heures après la fin de cet effort. (47) Le nombre des macrophages et leur activité phagocytaire font de même. Selon Moldoveanu et coll., on assisterait à une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, tels le TNF- α , les IL-1 et IL-6, après un effort intense. (48)

Finalement, le taux et l'activité des polynucléaires neutrophiles (PNN) augmentent après un exercice intense et court, alors qu'ils semblent descendre en dessous de leur taux habituel lors d'effort d'endurance.

L'immunité acquise intervient également : Pederson et coll. ont démontré que le taux de lymphocytes augmente directement après un effort intense et court. D'autres auteurs ont relevé une inversion du rapport CD4/CD8 et, de ce fait, un taux diminué de CD4. Plusieurs études ont révélé que le taux salivaire d'IgA diminue lors d'efforts intenses et prolongés. Ceci a été démontré, en particulier, chez des skieurs de fond, des cyclistes et des nageurs. (49)

En résumé, sur la base de certaines études, on peut retenir que l'effort physique intense influence les défenses immunitaires et, de ce fait, entraîne un risque potentiel accru

d'infections. Cependant, comme nous allons le voir plus bas, une activité physique modérée régulière inverse cette corrélation, et le sport devient au contraire un élément bénéfique pour la prévention des pathologies respiratoires.

La relation qui semble exister entre exercice physique et risque infectieux a été décrite en 1989, par Nieman. Ce postulat, «la courbe en J », stipule que, par rapport à une personne sédentaire, un sportif, s'exerçant de manière modérée, aurait un risque moindre de présenter des infections des voies respiratoires supérieures alors que le sportif d'élite, subissant un entraînement poussé, serait à plus grand risque (figure 24).

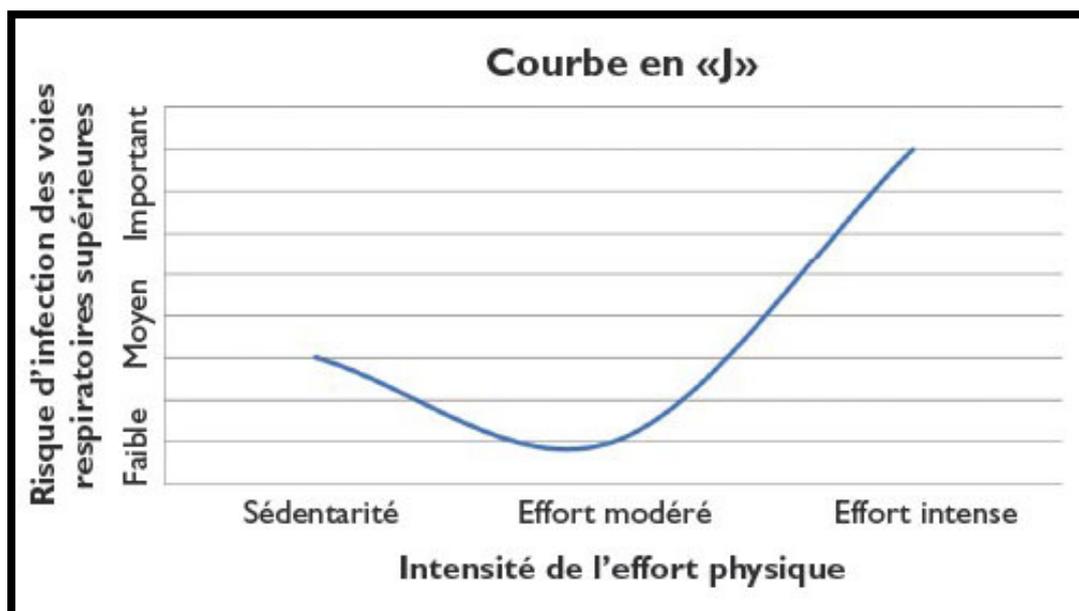


Figure 24 : Relation entre intensité de l'effort et risque d'infections respiratoires (46)

Cette courbe en J a été prouvée par différentes études réalisées au cours du temps. Peters et coll. ont rapporté une fréquence d'infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) significativement plus élevée chez des marathoniens, particulièrement les plus rapides, par rapport à un groupe contrôle (50). Heath et coll. ont démontré que courir 26 à 41 kilomètres par semaine était associé à un risque significativement plus élevé de présenter une ou plusieurs IVRS par rapport au fait de courir moins de 14,5 kilomètres. (51)

A l'inverse, Niemann a relevé une incidence d'influenza plus faible chez des marathoniens courant plus de 24 kilomètres par semaine, en comparaison à ceux préparant une course plus courte. Matthews et coll. ont noté une diminution de 20 à 30% de l'incidence annuelle d'IVRS

dans une cohorte de 641 hommes et femmes rapportant une activité physique modérée à importante, par rapport à une population sédentaire. (52)

La courbe en J de Nieman est acceptée, mais il reste à la démontrer clairement et à modéliser la relation complexe entre effort et infections. Une étude définitive devrait être prospective et randomisée. Un groupe pratiquant un exercice physique intense devrait être comparé à un groupe sédentaire. Tous les sujets devraient être ensuite examinés de manière standardisée afin de confirmer ou infirmer les suspicions d'infections des voies respiratoires supérieures par des examens de laboratoire. Une telle étude se heurte à des difficultés pratiques importantes ; c'est pourquoi, le lien supposé entre exercice et immunité ne relève pas encore de la médecine basée sur des preuves.

De plus, pratiquer une activité régulière en extérieure va permettre une exposition solaire et donc une augmentation de la synthèse de vitamine D (voir plus bas). Le mieux est donc de faire par exemple de la course à pied en extérieur sauf en cas de grand froid. Si l'intensité de la course est importante, il ne faudra pratiquer du sport que tous les deux à trois jours et ne pas dépasser les deux heures. Par contre, pour un exercice peu intense et pas trop long, une pratique journalière peut être faite.

2. *Le sommeil (53)*

Il est communément admis que sommeil et immunité sont étroitement liés : la maladie en général entraîne une augmentation de la quantité de sommeil et une carence de sommeil rendrait l'organisme plus fragile et en particulier plus vulnérable aux infections. L'idée d'une relation entre sommeil et immunité interpelle, dans les années 1970, quand des chercheurs pensent avoir identifié le facteur somnogénique (facteur S) comme étant un dérivé de la paroi bactérienne, laissant imaginer des mécanismes de régulation du sommeil faisant intervenir la flore digestive (54). Ces hypothèses se sont révélées infructueuses mais grâce aux progrès considérables réalisés depuis en immunologie et sur le sommeil, de nouvelles hypothèses ont été formulées.

D'une manière générale l'infection modifie le sommeil en augmentant la durée totale de sommeil et la proportion de sommeil à ondes lentes (SOL) aux dépens du sommeil paradoxal (SP).

Chez l'homme, l'administration de lipopolysaccharides modifie l'hypnogramme de la même manière, avec des doses inférieures à celles nécessaires pour obtenir d'autres effets comme l'augmentation de la température centrale, du débit cardiaque, de la cortisolémie et de diverses cytokines dont le tumor necrosis factor (TNF) (55). Ceci montre la grande sensibilité des voies de l'éveil à un processus infectieux.

L'infection expérimentale par le virus de la grippe entraîne une réduction du temps de sommeil pendant la phase d'incubation puis une augmentation pendant la phase symptomatique sans modification qualitative notable. Il y a cependant des exceptions. Par exemple l'infection par un rhinovirus entraîne une diminution de la durée totale de sommeil mais on imagine aisément que les symptômes de l'infection peuvent expliquer en grande partie cet effet. Cependant un certain nombre d'infections, bénignes en général, comme les infections respiratoires hautes de l'enfant n'ont pas d'effet notable sur le sommeil (56).

Il existe encore beaucoup de mystère en ce qui concerne les fonctions physiologiques du sommeil. D'une manière générale, il est admis que le SP joue plutôt un rôle dans des domaines cognitifs, notamment dans l'apprentissage, et le SOL, un rôle dans l'homéostasie et la restauration énergétique. Les modifications du sommeil au cours de l'infection sont-elles une simple coïncidence ou au contraire un mécanisme de défense entrant dans le cadre plus général du syndrome de réponse inflammatoire systémique ? Toth et al ont montré que la quantité de SOL chez le lapin infecté était un facteur de bon pronostic mais sans pouvoir démontré le lien de causalité (57).

La mélatonine, hormone des interactions avec l'environnement ? (58)

Le système immunitaire met en communication les domaines psychique et somatique, il est doué de mémoire et protège l'organisme des agressions par les agents physiques ou chimiques exogènes. Un rythme circadien particulier anime ce système, en particulier à travers la sécrétion alternée de deux hormones : le cortisol et la mélatonine. Les glucocorticoïdes endogènes, par leurs propriétés immunodépresseives et anti-inflammatoires, et la mélatonine, par la présence de nombreux récepteurs sur les cellules immunitaires, synchronisent les fonctions immunitaires sur une journée. Ainsi, l'immunité cellulaire humaine semble favorisée pendant la phase nocturne. Le système immunitaire, tout en étant

régulé par la physiologie circadienne montre aussi des réactions immédiates vis-à-vis de protéines étrangères et produit de nombreuses cytokines capables de moduler l'activité du système nerveux central, jusqu'au comportement. (58) Récemment, la capacité de synthèse de la mélatonine par les lymphocytes a été prouvée in vitro. Ainsi, cette voie de signalisation hormonale pourrait être commune à ces deux systèmes biologiques en interaction permanente avec l'environnement, le système circadien et le système immunitaire.

Manque de sommeil et immunité (53)

Une privation totale de sommeil pendant quelques jours semble initialement activer le système immunitaire, mais une privation partielle et chronique aurait un effet inverse. Au niveau cellulaire, la privation de sommeil entraîne des modifications quantitatives et qualitatives des leucocytes. La durée de la privation apparaît importante et l'effet peut s'inverser avec la prolongation de l'expérience : par exemple le nombre de lymphocytes NK diminue après une nuit de privation de sommeil mais augmente ensuite après la deuxième nuit. Néanmoins, nous pouvons également retenir qu'une privation de sommeil semble augmenter la production de TNF et d'IL-1, dont les effets hypnogènes sont bien connus (59). Au delà de ces données expérimentales, il existe des exemples cliniques de retentissement d'une privation de sommeil sur l'immunité : par exemple, chez l'homme, la vaccination contre la grippe ou l'hépatite A est moins efficace en terme de production d'anticorps spécifiques chez des sujets privés de sommeil (60).

3. *Le froid (61)*

Un abaissement des températures va induire un déplacement moins rapide des cellules qui va engendrer une baisse de la réponse immunitaire par inhibition de l'activité phagocytaire des leucocytes et va donc laisser le temps au virus de s'installer. Néanmoins, plusieurs études ont montré qu'une exposition régulière au froid provoquerait une augmentation de la résistance aux infections.

Des études sur ce point-là ont été réalisées afin de prouver une augmentation des défenses immunitaires par le froid. Jansky et son équipe ont réalisé ces études. Ils ont en effet immergé 10 patients dans une eau à 14°C pendant une heure à la fréquence de trois fois par semaine

pendant six semaines et ont mesuré à chaque fois les marqueurs de l'immunité. Une augmentation des globules blancs et des globules rouges lors de la première immersion dans l'eau froide a été remarquée. Le nombre d'érythrocytes, de leucocytes, de granulocytes et de neutrocytes n'a pas été affecté par l'exposition répétée au froid. Néanmoins, une tendance à l'augmentation du nombre de monocytes, de lymphocytes CD3, CD4, CD8, des lymphocytes B et des lymphocytes T après les six semaines d'immersion répétée dans l'eau froide a été observé. L'inconvénient majeur de cette étude est qu'il n'y avait pas de groupe témoin afin de comparer les résultats mais il est tout de même possible de supposer une amélioration du système immunitaire par exposition au froid. (61)

Dugué et Leppänen ont pu renforcer ces résultats par une autre étude où ils ont testé deux populations : une qui pratiquait régulièrement de la nage en eau froide et l'autre non. Et ils ont pu observer une augmentation du taux plasmatique d'IL-6, de monocytes et de leucocytes chez les personnes pratiquant la nage dans de l'eau froide régulièrement. Les auteurs concluent que les personnes régulièrement en contact avec l'eau froide présentent un système immunitaire mieux préparé aux différentes agressions extérieures que peut subir le corps humain. (61) Cependant de plus en plus d'études ont été réalisées à ce sujet et certaines montrent l'augmentation de l'immunité par le froid et d'autres non. De nombreux facteurs doivent être pris en compte pour s'assurer des résultats, mais la théorie d'une adaptation du corps au froid reste très probable.

4. *L'alimentation et habitudes de vie (62)*

Nous ne prenons pas toujours bien soin de nous et il arrive que notre alimentation soit mauvaise et que nous laissons le stress nous dominer. Mais même si nous faisons preuve de laisser-aller à l'égard des saines habitudes de vie, notre système immunitaire est bien présent et nous protéger contre nous-mêmes. De plus, certaines mauvaises habitudes peuvent affaiblir nos défenses :

- **Le tabagisme** : les bouffées de la cigarette et d'autres produits du tabac, endommagent les vaisseaux sanguins et diminuent le flux sanguin. Les plaies se cicatrisent plus lentement et les fumeurs ont également tendance à être plus souvent malades que les personnes qui évitent la fumée. Le tabagisme endommage aussi

quelques-unes des barrières naturelles de notre corps à l'infection, surtout les tissus de la bouche et de la gorge. Quand ces barrières sont altérées, les agents infectieux peuvent s'introduire plus facilement dans notre organisme et nous inoculer la maladie.

- **La consommation d'alcool** : boire une quantité excessive d'alcool peut conduire notre système immunitaire à un état d'ivresse. Une consommation alcoolique excessive périodique ralentit les activités des cytokines qui jouent habituellement le rôle de messagers et signalent au corps quand le moment est venu de mettre des défenses en position contre une infection. Une consommation alcoolique excessive chronique cause des ravages parmi les mécanismes de défense et les personnes souffrant d'alcoolisme sont plus susceptibles de contracter certains cancers, des infections bactériennes comme une pneumonie et la tuberculose ainsi que d'autres affections.
- **Une surconsommation de sucre** : Certains types de cellules immunitaires peuvent se trouver en état de choc après l'ingestion de sucre. Normalement, les neutrophiles se rendent à la source d'une infection et d'un trouble pour éliminer les agents pathogènes incriminés. Mais quelques études ont montré qu'après l'ingestion de deux sodas ou jus de fruit sucrés, ces cellules immunitaires perdent rapidement leur efficacité, et il peut s'écouler jusqu'à cinq heures avant qu'elles soient de nouveau en état de défendre notre organisme.

Les bienfaits d'un régime alimentaire équilibré et nutritif ne seront jamais trop vantés. Nous pouvons presque maintenir le juste équilibre des défenses immunitaires simplement en remplissant quotidiennement les assiettes de céréales, de fruits et de légumes, de produits laitiers et d'aliments riches en protéines riches. L'ajout de matières grasses bénéfiques provenant d'aliments comme les noix, le poisson et les huiles aide aussi. Il faut consommer une grande diversité d'aliments sains, mais il ne faut pas perdre de vue quelques nutriments essentiels à notre système immunitaire. Il est bien entendu possible de se procurer ces nutriments sous forme de suppléments, mais il est toujours mieux et toujours plus savoureux de les prendre sous forme de denrées alimentaires.

La majorité de ces vitamines sera redéveloppée plus longuement dans la deuxième partie de ce document.

- **La vitamine A** : cette vitamine aux vertus antioxydantes joue un rôle indispensable dans le maintien des barrières physiques face à une infection.

Sources alimentaires : le bêta-carotène abonde dans les fruits et les légumes aux couleurs vives et se convertit en vitamine A dans l'organisme. Il faut rechercher la vitamine A dans les carottes, le chou vert frisé, les feuilles de chou vert, les tomates et le basilic.

- **Les vitamines B** : les membres de la famille des vitamines B sont des « amis » du système immunitaire. Cet ensemble de nutriments intervient dans la production de l'énergie cellulaire, il soutient donc les cellules immunitaires en général.

Sources alimentaires : les vitamines du groupe B se présentent dans divers aliments. Les champignons de Paris sont une source capitale de plusieurs vitamines B (les B1, B5, B6 et B9 ou acide folique). Presque toutes les variétés de légumes verts contiennent beaucoup de vitamines B. Mais pour faire des provisions de vitamines B6 et B12, il faudra consommer de la viande, du poisson et des produits laitiers.

- **La vitamine C** : l'action stimulatrice qu'elle exerce sur le système immunitaire est des plus réputées, la vitamine C est toujours aussi efficace que par le passé. Elle accroît la production des globules blancs qui combattent l'infection et stimule la sécrétion des anticorps qui s'attaquent aux virus et aux bactéries.

Sources alimentaires : les agrumes ne constituent qu'une source de vitamine C, mais ils se déclinent en une multitude d'options pour tous les goûts. D'autres fruits et légumes fournissent aussi de la vitamine C : les poivrons rouges d'Amérique, les brocolis, la laitue romaine, le chou vert frisé, les canneberges, le melon d'eau et le fenouil en sont d'excellentes sources.

- **La vitamine D** : elle est quelquefois désignée la « vitamine soleil » parce que notre organisme peut la produire quand notre peau absorbe les rayons ultraviolets du soleil. Notre organisme dépend de la vitamine D surtout pour l'absorption du calcium et sa fixation sur les os, mais elle intervient également dans la réponse immunitaire et anti-inflammatoire.

Sources alimentaires : la vitamine D n'est pas toujours facile à trouver dans la nourriture. Pour ce faire, deux aliments sont très importants : le lait et les œufs. La vitamine D se retrouve également dans le saumon, la morue et les crevettes.

- **La vitamine E** : Cette vitamine antioxydante n'est pas beaucoup mentionnée mais, mais en vieillissant nous avons besoin de la protection efficace qu'elle exerce sur l'ensemble des cellules immunitaires. La vitamine E joue aussi un rôle important dans la santé de notre peau, l'une des plus grandes barrières protectrices de nos systèmes immunitaires.

Sources alimentaires : une bonne raison supplémentaire de manger des légumes verts. En effet on retrouve la vitamine E en mangeant des feuilles de moutarde, du chou vert ainsi que du navet et des graines de tournesol ou des amandes. Parmi les aliments sucrés, on retrouve la papaye et le kiwi.

- **Le sélénium** : nous avons besoin mais en petite quantité de ce minéral aux propriétés antioxydantes pour rester en bonne santé. Le sélénium stimule modestement nos mécanismes de défense vers lesquels il dirige des cellules immunitaires rapides, premières intervenantes dans les zones d'une infection.
- **Sources alimentaires** : pour obtenir votre apport quotidien en sélénium, il vous suffit de manger une noix. Il est possible de varier les sources de sélénium en prenant plutôt des champignons, de la morue, de la dorade, du thon, du flétan, du saumon, des crevettes, des œufs, de la dinde, de l'avoine ou de l'orge.
- **Le zinc** : ce minéral soutient le système immunitaire et intervient dans sa régulation en lui fournissant une armée de globules blancs pour répondre aux agressions des agents pathogènes. Cet oligoélément est ajouté à beaucoup de préparations en vente libre contre le rhume

Sources alimentaires : la viande de bœuf, le mouton et le foie de veau représentent de bons choix d'origine animale. On peut également le retrouver dans les graines de citrouille, le basilic, le thym, les graines de sésame mais également les légumes verts, les courges, les asperges, le miso, le sirop d'érable et les champignons.

5. *Le stress (63)*

Le stress peut-il provoquer des maladies ? Des chercheurs de l'université de Pittsburgh ont étudié en détail comment l'organisme de personnes en bonne santé réagit face à une infection selon qu'elles soient stressées depuis plusieurs semaines ou pas stressées du tout. Le niveau de stress des « cobayes » était évalué grâce à un questionnaire et lors d'une consultation.

Pour leur démonstration, les chercheurs ont choisi le rhume. D'abord parce que c'est une maladie bénigne et courante qu'il est possible de facilement la provoquer en déposant des rhinovirus dans le nez de volontaires en bonne santé. D'autre part, parce qu'il est facile de suivre l'apparition de la maladie, les symptômes étant faciles à repérer. Enfin, même si un rhume n'est pas à proprement parler un problème de santé majeur, il a l'avantage d'avoir été bien étudié, notamment sur le plan des réactions immunitaires locales (dans le nez), ce qui en fait un outil de choix pour la recherche.

Le Pr Sheldon Cohen et ses collègues ont donc évalué le niveau de stress de 125 hommes et 151 femmes âgés en moyenne de 29 ans.

Les volontaires ont aussi subi des tests immunologiques au cours des cinq jours d'hospitalisation imposés après l'administration des doses virales de rhume dans les narines. Il s'agissait, pour les chercheurs, d'observer ce qui se passait sur le plan immunitaire dans l'organisme des patients et de surveiller l'apparition de symptômes respiratoires.

Le cortisol est une hormone libérée par les glandes surrénales en réponse à une agression et qui a un puissant rôle anti-inflammatoire. Les personnes stressées ont habituellement un taux plus élevé de cortisol. Mais cette expérience inédite a montré que leur système immunitaire finit par s'adapter et résister à l'action du cortisol. Comme le souligne l'équipe de Pittsburgh : « Ce qui pourrait être important n'est pas le taux de l'hormone elle-même, mais la façon dont les tissus-cibles répondent au cortisol. » En d'autres termes, quand le niveau de résistance au cortisol des cellules immunitaires est élevé, cela signifie qu'elles sont en quelque sorte endormies, sourdes au message anti-inflammatoire du cortisol qui leur est adressé. Cette théorie séduisante pourrait expliquer les résultats si souvent discordants dans les études où l'intensité du stress est simplement évaluée sur le niveau de cortisol. Et surtout, elle est confortée par les résultats mêmes de l'étude.

En effet, en recherchant uniquement un lien entre le taux de cortisol et la survenue de rhume, rien de probant n'émerge. En revanche, en tenant compte du niveau de résistance au cortisol des cellules immunitaires, l'équipe a observé que sous l'effet d'un stress prolongé, le niveau de résistance des cellules au cortisol augmente et, dans ce cas, l'inflammation donc le développement de l'infection est favorisé puisque l'effet anti-inflammatoire du cortisol est atténué.

D'ailleurs, les conclusions de l'étude sont que les patients dont le système immunitaire était endormi depuis plusieurs semaines par un stress prolongé, et donc avec la résistance au cortisol la plus nette, qui ont eu un rhume dans les jours suivant l'exposition au virus.

C. Produits conseils

1. *Échinacée*

Différentes espèces d'échinacées sont utilisées depuis des années en Amérique du Nord pour leur supposée action immunostimulante, dans la prévention et le traitement de la grippe et des infections respiratoires en général. Aux États-Unis, les échinacées sont probablement les plantes les plus vendues dans le cadre de la phytothérapie, essentiellement dans le but de stimuler les défenses immunitaires en cas d'infections respiratoires ou urinaires. Longtemps cultivées exclusivement dans ce pays, les échinacées ont fait l'objet de nombreuses recherches de la part de médecins allemands qui les ont popularisées en Europe. Les racines des différentes espèces d'échinacée sont utilisées, ainsi que les feuilles et les fleurs pour certaines d'entre elles. De nombreuses préparations à base d'échinacées sont vendues sous forme de compléments alimentaires. (64)



Figure 25 : Présentation d'échinaforce (65)

- Mode action (66)

Lorsque le corps humain est infecté par un virus respiratoire, comme un rhinovirus ou un influenza, le système immunitaire a deux types de réaction :

- Soit il élimine le virus de façon silencieuse en générant des cytokines antivirales (interféron gamma IFN- γ) et anti-inflammatoires (MCP-1 et IL-8). Dans ce cas, l'infection est asymptomatique.
- Soit le système immunitaire va l'irradier de manière virulente. Les globules blancs génèrent alors des cytokines pro-inflammatoires (les interleukines IL-1 bêta, IL-6, IL-8 et le TNF-alpha) qui augmentent l'apport sanguin et mobilisent les autres agents immunitaires. L'inflammation qui en résulte est responsable : mal de gorge, congestion et écoulement nasal, céphalée, toux, malaise et frisson.

Un des intérêts majeurs de l'échinacée est sa capacité de moduler la réponse immunitaire en diminuant l'expression des cytokines inflammatoires et en augmentant l'expression des cytokines antivirales et anti-inflammatoires. Ainsi, elle augmente la capacité du système immunitaire à se défendre contre les virus et autres intrus tout en réduisant les symptômes. L'étude conclut que l'échinacée a également un effet virucide. En effet il inhibe plusieurs virus de la grippe tels que le H3N2 ou le H5N1. (67)

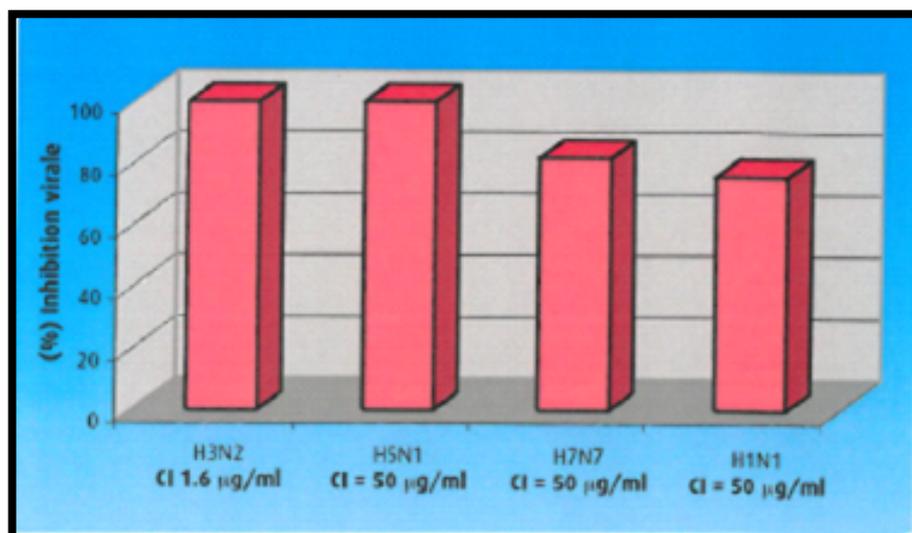


Figure 26 : Inhibition des différents virus de la grippe avec une prise d'échinacée (67)

- Possibles effets indésirables (64)

Les effets indésirables de l'échinacée sont très rares mais peuvent être :

- Réaction allergique : érythèmes et démangeaisons
- Vomissements ou nausées
- Fièvre

- Interactions médicamenteuses (64)

Du fait de leurs possibles effets immunostimulants, les échinacées peuvent diminuer l'efficacité des médicaments immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, le tacrolimus, la ciclosporine, l'azathioprine et l'ensemble des médicaments immunosuppresseurs de la famille des anticorps monoclonaux.

Les échinacées interfèrent également les cytochromes. Elles peuvent donc modifier l'efficacité et la toxicité de nombreux médicaments. Les personnes qui suivent un traitement de longue durée doivent systématiquement consulter leur médecin avant de prendre des échinacées.

La prise de préparations à base d'échinacées peut perturber les résultats de certaines analyses sanguines (enzymes hépatiques, numération des globules blancs, vitesse de sédimentation et taux d'immunoglobulines E).

- Contre-indications (64)

Les échinacées ayant des propriétés immunostimulantes, elles sont contre-indiquées chez les personnes qui souffrent de tuberculose, de sclérose en plaques, de maladies auto-immunes, d'immunodéficience ou d'immunosuppression ou de troubles sanguins de la lignée des globules blancs.

Les échinacées peuvent provoquer des réactions allergiques plus ou moins sévères : urticaire, rhinite allergique, conjonctivite, crise d'asthme, voire choc anaphylactique avec œdème généralisé. La prudence est donc de mise chez les personnes qui présentent un terrain allergique.

- Posologie (64)

Il est conseillé de prendre l'échinacée 15 minutes avant les repas.

En forme teinture mère, la posologie retenue est 50 gouttes trois fois par jour pendant trois semaines.

En forme comprimé ou gélules, la posologie est de 800 mg à maximum deux grammes par jour sur une durée de six semaines.

2. Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans par notre organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol ou d'ergostérol sous l'action des rayonnements UVB du soleil. Chez l'homme, elle existe sous deux formes : D₂(*ergocalciférol*) produite par les végétaux ou D₃(*cholécalfiérol*) d'origine essentiellement animale ou synthétisée au niveau de la peau sous l'effet des rayons ultraviolets. Une quantité suffisante de vitamine D est particulièrement nécessaire durant la petite enfance afin d'éviter le rachitisme. Une quantité suffisante est également nécessaire chez l'adulte afin d'éviter l'ostéomalacie. Elle diminue le risque d'ostéoporose. Elle pourrait avoir un effet bénéfique dans plusieurs maladies comme le diabète, certains cancers et l'épilepsie. (68)

- Effets de la vitamine D (13)

La mise en évidence de l'expression du récepteur de la Vitamine D (VDR) et des enzymes nécessaires au métabolisme de la Vitamine D, notamment la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules du système immunitaire est le premier argument indiquant que la Vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire. Cette expression concerne les cellules du système immunitaire inné, les macrophages les cellules dendritiques, et les cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes T CD4, T CD8, B et NK. La présence notamment de la 1-alpha-hydroxylase suggère la capacité de ces cellules à convertir la Vitamine D en un métabolite actif qui peut agir sur un mode paracrine et intracrine. (69)

La démonstration du rôle de la Vitamine D sur le système immunitaire inné repose avant tout sur des observations réalisées in vitro. Toutes indiquent une action stimulatrice sur les macrophages et les cellules dendritiques. Ainsi, le traitement par la vitamine D de monocytes et macrophages humains mis en culture induit une augmentation de l'expression de l'ARNm de la cathelicidine. En outre le promoteur du gène de ce peptide anti-microbien contient les éléments de réponse aux facteurs de transcription de la vitamine D. (70)

L'identification des mécanismes par lesquels la vitamine D exerce cette propriété est issue de l'observation que la stimulation des récepteurs Toll like 2 (TLR2) est capable d'induire l'augmentation de l'expression du VDR et de la 1 alpha-hydroxylase dans les macrophages humains et que la stimulation de TLR2 en présence de Vitamine D augmente l'expression de

la cathelicidine et le pouvoir bactéricide cellulaire. Ce même effet est obtenu avec un sérum humain riche en vitamine D mais pas avec un sérum carencé. (71)

Ce n'est cependant que très récemment que la réalité de l'action modulatrice de la vitamine D sur les macrophages a été apportée in vivo. Dans un modèle d'infection mammaire par *Streptococcus uberis* chez la vache, une augmentation de l'expression du VDR et de la 1 alpha hydroxylase est observée dans les cellules inflammatoires présentes dans le lait et le tissu inflammatoire et plus spécifiquement dans les cellules exprimant le CD14 marqueur des cellules macrophagiques. Cette augmentation s'accompagne du renforcement parallèle des mécanismes effecteurs de défenses des macrophages tels que la libération de radicaux libres et de chimiokines. (72)

Mais alors quelle dose faut-il prendre ? (73)

John Cannell et Bruce Hollis, deux chercheurs spécialistes de la vitamine D, estiment qu'il faudrait avoir en permanence des taux sanguins supérieurs à 100 nmol/L ou 40 ng/ml, et plus vraisemblablement compris entre 55 et 70 ng/ml. Tous les spécialistes ne s'accordent pas sur ce taux de vitamine D.

La prise de 1 000 à 3 000 UI de vitamine D par jour en hiver permettrait de se situer autour de 35 ng/ml pour la majorité de la population. Avec 2 000 à 4 000 UI de vitamine D, le taux moyen passerait à 44 ng/ml. Finalement, certains chercheurs considèrent qu'en l'absence d'exposition au soleil, un adulte en bonne santé assimile jusqu'à 1 000 UI de vitamine D pour 15 kg de poids corporel, soit pour un adulte de 75 kg, environ 5 000 UI par jour. La dose adéquate doit être dictée par les résultats biologiques, et ajustée en conséquence, car chaque personne est différente.

Pour beaucoup de personnes, un apport de 1 500 UI/j de vitamine D3 en hiver est suffisant car il permet d'atteindre une concentration sanguine de 30 ng/ml. Cet apport peut être augmenté en période d'infections.

La forme de vitamine D privilégiée est la D3 qui peut être prise en monodoses espacées par exemple 100 000 UI pour deux mois, ou en comprimés ou gouttes quotidiennes. La forme la plus couramment utilisée est en solution buvable en ampoule. Cette ampoule est à prendre

en général une fois par mois le matin dans une petit peu d'eau. Il faut conserver l'ampoule à l'abri de la lumière dans son emballage et ne pas la mettre au réfrigérateur.

Les carences en vitamine D sont particulièrement fréquentes chez les jeunes enfants à peau sombre ou peu exposée au soleil ; en effet, la vitamine D est fabriquée par la peau sous l'influence des rayons ultraviolets.

- Contre-indications (74)

La vitamine D ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- excès de calcium dans le sang et dans les urines,
- antécédents de calculs rénaux contenant du calcium

- Effets indésirables (74)

- Allergie
- Maux de tête, fatigue, douleurs musculaires ou osseuses, nausées, vomissements, augmentation du volume des urines, déshydratation, calcul rénal, insuffisance rénale : ces différents effets indésirables sont dus à un surdosage de vitamine D et imposent un suivi médical

- Interactions médicamenteuses (74)

Il faudra faire attention à la prise d'Orlistat et signaler au médecin et au pharmacien toute prise concomitante de vitamine D et d'Orlistat.

Il faut également noter que la prise de vitamine D est autorisée pour la femme enceinte et allaitante. Il faudra être cependant vigilant de bien respecter les doses prescrites ou de ne pas prendre deux médicaments contenant de la vitamine D afin d'éviter une hypercalcémie qui pourrait avoir des conséquences pour l'enfant à naître.

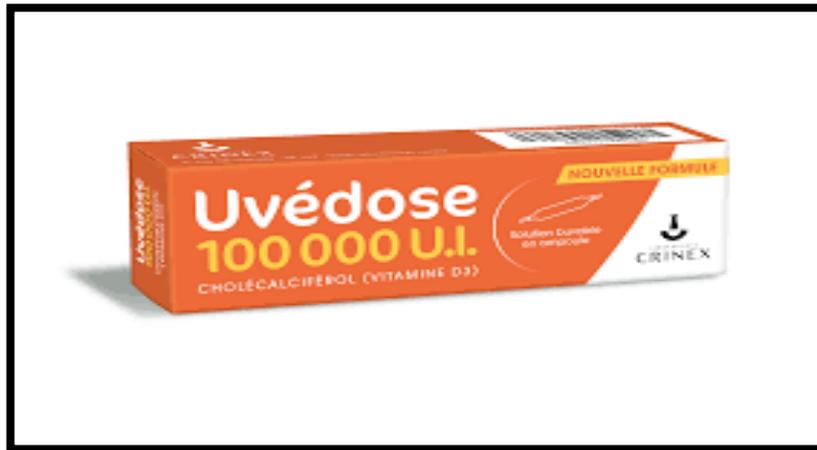


Figure 27 : Vitamine D en forme ampoule (75)

3. La Vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est indispensable à la formation des fibres élastiques et du collagène contenues par exemple dans les parois des vaisseaux sanguins, la partie profonde de la peau (derme), le squelette, les tendons, les ligaments ou les gencives. Elle contribue également à l'absorption et au stockage du fer, ainsi qu'au métabolisme de la carnitine.

Sa puissante activité antioxydante est exploitée par l'industrie agroalimentaire : des dérivés de l'acide ascorbique sont utilisés comme conservateurs, appelés E300, E301 et E302 ; cependant, ils ne possèdent pas les propriétés biologiques de la vitamine C.

La carence en vitamine C (scorbut) est devenue très rare ; elle se traduit par des saignements de gencives, des ecchymoses, une sécheresse de la bouche et des yeux, des douleurs articulaires et musculaires, de la fatigue et de l'anémie. Elle peut entraîner un coma mortel.

Au-delà de la prévention et du traitement du scorbut, les autres propriétés attribuées à la vitamine C sont la lutte contre la fatigue, l'amélioration des défenses immunitaires, la réduction de la durée du rhume, ainsi que la prévention des maladies cardiovasculaires, de certains cancers et de la cataracte.

Les besoins en vitamine C sont estimés entre 60 et 100mg/j. Les sources de vitamine C chez l'homme sont uniquement exogènes. La vitamine C se retrouve essentiellement dans les fruits (mandarines, oranges, fraises, cassis, kiwis, acérola), les légumes, (choux, chou-fleur) et certains aliments d'origine animale (viande de bœuf, foie). La vitamine C est instable, détruite en partie par la chaleur et la lumière. Au cours de la cuisson des aliments, la déperdition en

vitamine C est principalement due à l'extraction de la vitamine dans l'eau de cuisson qui est ensuite jetée. La teneur en vitamine C est également très diminuée par la pasteurisation. (76)

La vitamine C va agir sur le système immunitaire :

- Tout d'abord au niveau de la barrière épithéliale : la vitamine C va favoriser la synthèse et la stabilisation du collagène, elle favorise la différenciation des kératinocytes et la synthèse des lipides, elle protège la barrière épithéliale contre les agressions et les espèces réactives à l'oxygène (ROS). Enfin, la vitamine C permet un raccourcissement du temps de cicatrisation.
- Au niveau des phagocytes et spécifiquement au niveau des macrophages et des neutrophiles : augmentation de leur pouvoir chimiotactique, favorise la phagocytose et facilite l'apoptose et améliore leur efficacité, diminution de la nécrose et de la toxicité neuronale.
- Au niveau des lymphocytes : la vitamine C va agir à la fois sur les lymphocytes B et les lymphocytes T en permettant non seulement leur différenciation mais également leur multiplication. Elle va agir également sur la production d'anticorps et permettre une augmentation de leur sécrétion et donc une augmentation de la probabilité de réaliser un complexe anticorps antigène et donc une élimination de l'agent en cause.
- Enfin au niveau des médiateurs inflammatoires : la vitamine C va induire une diminution de la concentration en histamine mais également une modulation de la production de cytokines. (77)

Le précurseur de l'utilisation de la vitamine C est le docteur Roger Korbsch qui publia en 1936 ses conclusions où il affirmait qu'une absorption journalière de 100 mg d'acide ascorbique calmait les symptômes du rhume et qu'une seule injection de 500 mg au tout début des manifestations du rhume stoppait immédiatement son évolution. (78)

Puis en 1942, Glazebrook et Thompson réalisèrent des enquêtes destinées à mesurer l'action de la vitamine C sur la fréquence du rhume banal. Ils étudièrent une population de 1 500 étudiants vivant dans un internat où la nourriture était faible en vitamines. Mille cents étudiants servirent de témoins et 335 étudiants reçurent 200 mg de vitamine C par jour pendant six mois. Malgré la modicité de la posologie, les résultats furent encourageant. Par rapport au groupe témoin, une diminution de 10% du nombre de rhume, une diminution de

5% du nombre d'admissions à l'infirmerie et une diminution de moitié du temps de séjour à l'infirmerie a été observé. Enfin, dix-sept cas de pneumonies et seize cas de rhumatismes aigus chez les témoins a pu être observé et aucun chez les étudiants ayant pris la vitamine C.

Enfin, une dernière étude menée par Ritzel a montré qu'avec une supplémentation suffisante en vitamine C, des jeunes hommes sont trois fois moins malades que des individus du même âge n'ayant pas pris de vitamine C. (78)

Fatigue : La fatigue est un phénomène psychologique et ses effets disparaissent normalement avec le repos. Mais il se peut que la fatigue persiste ou que le temps de récupération soit plus long. Cette fatigue peut provenir du travail en entraînant une hypoxie et une augmentation de la consommation de la vitamine C. Dans ces cas la prise de vitamine C est recommandée aussi bien dans le traitement que dans la prévention. Cette prise quotidienne de vitamine C permettra un retour en forme plus rapide, diminuer les effets de la fatigue et d'améliorer ces capacités à suivre le rythme de ces journées. (78)

La vitamine C a d'autres effets sur le métabolisme des lipides, le tabagisme, le stress, la douleur, la constipation, la cicatrisation ou l'alcoolisme qui ne seront pas développés ici.

- Contre-indications (76)

La prise de vitamine C est contre-indiquée en cas de lithiases rénales, d'antécédents des calculs urinaires et d'hypersensibilité à un des excipients. Une grande partie des médicaments à base de vitamine C contiennent de l'aspartame en tant qu'excipient. Dès lors il faudra faire attention et ne pas délivrer de produits avec de l'aspartame chez les personnes souffrant phénylcétonurie.

- Effets indésirables (76)

Les effets indésirables sont dus à chaque fois à un surdosage (plus de 2g par jour). De ce fait il faudra être vigilant en cas d'association de vitamine C avec un autre produit contenant de la vitamine C ou avec la prise de jus d'orange.

Les effets indésirables possibles sont :

- Diarrhées
- Brûlures gastriques

- Précipitation de calculs d'urate ou d'oxalate

- Interactions médicamenteuses (76)

La seule interaction médicamenteuse qui est à prendre en compte est celle avec la prise de déféroxamine.

La prise de vitamine C pendant la grossesse est possible. Cependant pendant l'allaitement, aucune réelle étude n'a été menée et, de ce fait, il faut éviter la prise de vitamine C.

- Posologie (76)

Cinq cents mg à mille mg par jour. La vitamine C est dégradée dans l'organisme en acide oxalique, pouvant favoriser la formation de calculs dans les voies urinaires. C'est pour ça qu'il ne faut pas dépasser un mois de traitement d'affilé. Il est préférable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée en raison de son effet légèrement stimulant.

La vitamine C est présente dans les légumes, y compris la pomme de terre, et les fruits ; elle est dégradée en partie par la chaleur et la lumière. Elle est largement utilisée comme conservateur dans les produits alimentaires. Une alimentation équilibrée et diversifiée apporte habituellement des quantités suffisantes de vitamine C. Il est donc inutile d'augmenter les doses ou la durée du traitement conseillées par le médecin ou le pharmacien.



Figure 28 : Exemple de comprimés de vitamines C (79)

4. *Le Ginseng*

Le Ginseng (*Panax ginseng*) est une plante médicinale qui fait partie de la famille des adaptogènes. Les adaptogènes aident à rétablir l'équilibre général et agissent de manière positive sur le bien-être général. Le ginseng est aussi connu pour son action bénéfique sur la fatigue, le stress et la prévention des pathologies hivernales. (80)

Le principe actif se trouve dans la racine. Il faut donc faire attention, avant d'en acheter, de choisir un produit à base de racine de ginseng et non pas un simple extrait de ginseng qui peut être composé de tige, de feuille et d'autres excipients, ce qui n'a plus grand intérêt

Deux études ont évalué les effets d'extraits de ginseng sur le système immunitaire chez des volontaires sains. Les résultats sont contradictoires, une étude a rapporté une augmentation significative de l'activité des leucocytes et du nombre total de lymphocytes T après ingestion d'extrait standardisé de ginseng, tandis que l'autre n'a trouvé aucun effet sur le nombre total de leucocytes et de sous-populations lymphocytaires (81) (82).

Une troisième étude réalisée en double aveugle contre placebo s'est intéressée à l'effet du ginseng pour potentialiser la vaccination antigrippale et pour prévenir le rhume. Deux cents vingt-sept patients ont reçu pendant 12 semaines 100 mg 2 fois par jour d'extrait de ginseng ou un placebo. Après 4 semaines de traitement, ils ont été vaccinés avec un vaccin antigrippal. Entre la 4ème et la 12ème semaine, la fréquence de la grippe ou du rhume dans le groupe ginseng était significativement plus faible par rapport au groupe placebo. Les titres d'anticorps et les niveaux d'activité des lymphocytes Natural Killer après huit semaines étaient significativement plus élevés dans le groupe ginseng par rapport au placebo (83).

Le principe actif se trouve dans la racine. Il faut donc faire attention, avant d'en acheter, de choisir un produit à base de racine de ginseng et non pas un simple extrait de ginseng qui peut être composé de tige, de feuille et d'autres excipients, ce qui n'a plus grand intérêt.

- Contre-indications (80)

Compte tenu du fait que le ginseng stimule l'activité du système immunitaire, la prise de ginseng est contre-indiquée chez les personnes souffrant de maladies auto-immunes. D'une manière générale, les personnes sous traitement médical de longue durée doivent systématiquement prendre l'avis de leurs médecins traitants avant d'utiliser le ginseng.

Les personnes qui souffrent de diabète, d'hypertension artérielle ou de maladies cardiaques devront consulter un médecin avant de prendre des produits contenant du ginseng. Les personnes souffrant d'insomnie, de troubles nerveux ou d'obésité devront utiliser le ginseng avec précaution.

- Effets indésirables (80)

Les effets indésirables sont uniquement dus à une consommation excessive de ginseng et sont :

- Nervosité
- Irritabilité
- Insomnie
- Diarrhée
- Élévation de la pression artérielle
- Palpitations

- Interactions médicamenteuses (80)

Les personnes prenant un traitement anticoagulant devront faire très attention avec le ginseng et discuter de l'intérêt d'en prendre avec le médecin. De même, il vaut mieux éviter toute prise d'autres compléments alimentaires ayant des propriétés anticoagulantes tels que le ginkgo, le gingembre ou l'ail.

- Posologie (80)

Ce complément alimentaire est réservé à l'usage adulte.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) conseille une dose quotidienne de 0,5 à 2 g de racines séchées. Il est préférable prendre le ginseng le matin pour éviter les insomnies. Les produits de phytothérapie contenant du ginseng sont habituellement normalisés pour contenir 7 % de ginsénosides et se prennent à la dose de 200 mg, une à trois fois par jour.



Figure 29 : Exemple de présentation de ginseng (84)

5. La gelée royale

La gelée royale est une substance laiteuse sécrétée par les abeilles pour nourrir la larve destinée à devenir reine. Sans cette gelée, une larve devient une ouvrière dont la durée de vie est de sept à huit semaines. Grâce à la gelée royale, la larve choisie devient une reine qui peut vivre jusqu'à sept ans. Ce phénomène est à l'origine de la réputation de la gelée royale dans la lutte contre le vieillissement. (85)

- Composition (86)

De nombreuses analyses ont été menées pour comprendre la provenance des bienfaits de la gelée royale.

La gelée royale a un pH entre 3 et 4 et est composée :

- D'eau
- De protides (des acides aminés dont les 8 que l'organisme ne peut pas synthétiser lui-même)
- De vitamines du groupe de la vitamine B et surtout la vitamine B5, la vitamine A, la vitamine C, D, E, H, K, PP
- Des oligo-éléments

- Des acides gras dont l'acide hydroxytransdécénoïque qui est antibactérien, antifongique et germinatif
 - Des sucres comme le fructose et le glucose
 - De l'acétylcholine
 - Des minéraux tels que le fer, le phosphore et le cuivre
 - Des facteurs antimicrobiens
 - Des hormones tels que de l'œstradiol, la testostérone et la progestérone
- Propriétés de la gelée royale

Propriétés antibactériennes (87) : Les propriétés antibactériennes de la gelée royale sont dues à sa concentration en royalisine et en acide 10- hydroxy-2-décénoïque. En effet, il a été mis en évidence l'activité d'un composé contenu dans la gelée royale, le 10-hydroxy-2-décénoïque, à qui a été associé un rôle de frein au développement des bactéries notamment sur le staphylococcus aureus, E. Coli et certains bacilles, comme Bacillus Subtilis.

Il a également été prouvé que le 10-hydroxy-2-décénoïque stimule nos défenses immunitaires en augmentant la production d'anticorps, en présence de virus et est aussi capable de réguler l'inflammation qui l'accompagne.

En 2010, il en a été de même avec la découverte de la royalisine. Des chercheurs japonais ont montré que cette protéine était impliquée dans la stimulation du système de défense de l'organisme. Son action antibactérienne vise les bactéries gram positif, Bacillus larvae, Sarcina lutea, de nombreux virus et champignons. (87)

La gelée royale est une substance adaptogène, cela signifie qu'elle s'adapte aux besoins de chacun, ce qui permet à l'organisme de mieux lutter contre les agressions extérieures. La gelée royale est donc appropriée aux variations climatiques et saisonnières, où notre système immunitaire a souvent besoin d'être renforcé et stimulé. Une cure de gelée royale peut donc être recommandée en hiver afin de nous protéger des potentiels virus et micro-organismes extérieurs. En plus de son activité antimicrobienne, la gelée royale aide à la régénération de la flore intestinale. Ainsi, elle pourra être associée chez un patient traité par des antibiotiques qui ont tendance à éliminer cette flore. (87)

- Précautions à prendre (85)

Les femmes enceintes ou celles qui allaitent doivent utiliser la gelée royale avec prudence, ainsi que les personnes allergiques au miel, au pollen, aux piqûres d'abeille ou aux fleurs de la famille des marguerites et des pissenlits.

Il faudra être également prudent en cas d'hypotension, la gelée royale pouvant induire des baisses de tension.

En cas de dermatites, il faudra éviter la prise de gelée royale par voie cutanée qui pourrait l'aggraver.

Dans tous les cas, il est préférable de commencer une cure avec des doses réduites afin de repérer rapidement des signes d'allergie : eczéma, nez qui coule, yeux qui piquent, démangeaisons, urticaire ou crise d'asthme.

- Posologie (85)

La gelée royale se consomme sous différentes formes : sous sa forme initiale fraîche, en gélule ou encore en ampoule. Il est conseillé d'effectuer une cure, souvent avant l'hiver.

Au total, il a été recommandé de prendre de 50 mg à 700 mg de gelée royale par jour.

- Effets indésirables (88)

Lorsque la gelée royale est appliquée sur la peau, elle peut parfois provoquer une irritation ou une inflammation cutanée (rougeurs, démangeaisons...).

Lorsqu'elle est prise par voie orale, elle peut induire des réactions allergiques de type respiratoires, y compris de l'asthme.

- Interactions médicamenteuses (89)

Interaction modérée : Les antagonistes de la vitamine K (AVK) interagiraient avec la gelée royale. En effet leur prise augmenterait la valeur l'INR. Il faudra être vigilant et signaler au médecin ou au pharmacien toute prise d'AVK avant de prendre de la gelée royale.



Figure 30 et 31 : Différentes formes de la gelée royale (90,91)

6. Le zinc

- Rôles du zinc

Le zinc joue un rôle important sur les fonctions immunitaires (Hirano, 2008 ; Walsh, 1994). Il est vraisemblable que les réponses des cellules immunitaires soient régulées par l'homéostasie intracellulaire du zinc (Ibs, 2003). De nombreuses maladies chroniques (cirrhoses, insuffisance rénale, cancers, arthrite auto-immune) mènent à une déficience en zinc. Ces pathologies sont associées à une augmentation des infections. Ceci suggère, par conséquent, un rôle du zinc dans l'homéostasie des cellules immunitaires (Fraker, 2000).

Le zinc joue un rôle important dans la régulation de l'activité du thymus (King, 2002) et dans l'expression des gènes des cellules T et dendritiques (Moore, 2001). Le zinc régule également l'activité des tyrosines phosphatases qui influencent l'expression des cytokines (Bao, 2003).

De nombreuses études ont montré qu'une carence en zinc augmente la sensibilité de l'organisme aux agents pathogènes et affecte l'immunité spécifique et non spécifique (Cuevas, 2005 ; Ripa, 1995). La production et l'activité biologique des médiateurs solubles de l'immunité telles que les cytokines ainsi que la fonction des cellules Th1 et Th2 sont altérées par une carence en zinc (Rink, 2000). Chez l'Homme, le déficit en zinc entraîne une diminution de l'activité de la thymuline et des cellules NK, une réduction de la production d'IL-2, d'INF- γ et de TNF- α . Il n'affecte pas la production d'IL-4, IL-6 et IL-10. Ces résultats suggèrent que le

déficit en zinc altère la réponse Th1 mais pas Th2 (*Calder, 2001 ; Prasad, 2007a*). La carence en zinc a un effet majeur sur le développement des cellules B et entraîne un déclin de ces dernières. (92)

La déficience en zinc altère également l'activation des facteurs de transcription NFκB et AP-1 qui jouent un rôle pivot dans l'immunité acquise et innée, dans l'inflammation ainsi que dans le développement, la prolifération et la survie cellulaire (*Herbein, 2006 ; Shen, 2008*)

De nombreuses études ont montré, chez l'Homme, les bénéfices d'une supplémentation en zinc en ce qui concerne la récurrence des infections. Des tests de supplémentation chez des enfants mal nourris, déficitaires en zinc, permettent de réduire de 25 à 30 % la survenue des diarrhées et de plus de 50% les infections respiratoires et cutanées (*Sazawal, 1998*). Parallèlement, l'activité de la thymuline, une hormone spécifique du thymus nécessaire, entre autres, à la maturation des lymphocytes T et à la production d'IL-2, est corrigée par un apport en zinc, chez des hommes préalablement déficients (*Prasad, 1988*). Chez des enfants de faible poids de naissance ayant présenté un retard de croissance gestationnelle, l'apport pendant six mois de 5 mg de zinc par jour améliore l'immunité à médiation cellulaire et diminue l'incidence des infections respiratoires supérieures et gastro-intestinales (*Calder & Jackson, 2000*) (92)

Réduire les symptômes du rhume : De nombreuses études se sont intéressées à l'effet d'une supplémentation en zinc sur les symptômes du rhume et elles ont abouti à des résultats contradictoires, notamment en raison de l'utilisation de formulations présentant des biodisponibilités de zinc variables. S'il est administré dans les 24 heures suivant le début des symptômes, le zinc pourrait aider à réduire à la fois la durée du rhume et la sévérité des symptômes. Il semblerait que la dose nécessaire soit de 75 mg de zinc par jour pris pendant toute la durée du rhume, soit une dose très élevée. (93,94)

Pris sur le long terme (5 mois), le zinc réduirait l'apparition du rhume. Il semblerait que le zinc soit capable d'empêcher les virus du rhume de se multiplier et de s'installer dans le nez et la gorge. En 2009, la Food and Drug Administration (les autorités de santé américaines) a mis en garde contre les sprays nasaux à base de zinc après avoir reçu plus de 130 rapports de personnes ayant perdu l'odorat après avoir utilisé ces produits.

- Contre-indications

Sauf allergies au zinc ou aux excipients présents dans les produits, il n'y a pas de contre-indications particulières.

- Interactions médicamenteuses (95)

Le zinc possède plusieurs interactions avec d'autres médicaments :

- Le calcium qui va induire une diminution de l'absorption digestive du zinc
- Le fer qui va induire une diminution de l'absorption digestive du zinc
- Les cyclines qui vont également induire une diminution de l'absorption digestive du zinc
- Les fluoroquinolones et le strontium : une diminution de l'absorption du strontium et des fluoroquinolones est observé en cas de prise parallèles de deux médicaments

Dans tous les cas, si la prise du zinc et d'un de ces médicaments est nécessaire, il faut prendre les deux médicaments à distance l'un de l'autre avec un délai de deux heures entre chaque médicament.

- Précautions d'emploi (96)

Prendre des compléments de zinc sur une longue période expose à une baisse de l'immunité et à une carence en cuivre. La dose quotidienne maximale à ne pas dépasser est de 40 mg pour un adulte.

- Effets indésirables (96)

Les seuls effets indésirables qui ont été rapportés sont :

- Maux de tête
- Goût métallique dans la bouche

- Posologie (96)

Le zinc se présente sous la forme de sels dont la teneur en zinc varie.

La dose quotidienne de zinc recommandée est de 11 mg pour les hommes et les femmes enceintes, et de 8 mg pour les femmes, y compris celui contenu dans les aliments.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

Un apport en zinc peut être envisagé chez les personnes très âgées, souvent exposées à un risque de carence due à une mauvaise absorption intestinale, ainsi que chez les personnes végétariennes et celles qui souffrent de dépendance à l'alcool.

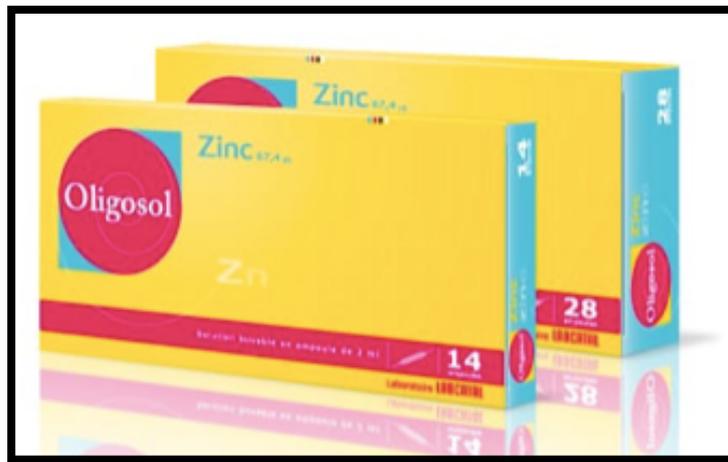


Figure 32 : Présentation de la forme Oligosol Zinc (97)

7. Le cuivre

De nombreuses précédentes études portant sur le cuivre permettent aujourd'hui d'affirmer que le cuivre est un oligoélément indispensable au fonctionnement du système immunitaire (Daniel KG, 2004). Une carence nutritionnelle en cuivre se traduit par une altération de l'immunité innée et acquise. (98)

Les premières études concernant la carence en cuivre démontrent une corrélation positive avec l'altération de la réponse immunitaire. (Regnault, 2000). Une carence en cuivre se traduit par une atrophie significative du thymus, une altération du nombre et de l'activité de cellules lymphoïdes de la rate et une diminution de la production d'IL-2 par les cellules mononucléaires de la rate chez les rats (Lukasewycz, 1990). L'étude de Pan (2000) émet une autre hypothèse et suggère qu'une carence en cuivre compromettrait le système de défense antioxydant des lymphocytes T en augmentant leur susceptibilité aux dommages oxydatifs envers l'ADN des cellules T. L'augmentation du stress oxydatif serait due à une diminution de l'activité des

enzymes antioxydantes cuivre dépendantes comme la superoxyde dismutase Cu/Zn. Regnault en 2000 nota que les lymphocytes B sont moins susceptibles à l'effet d'une carence en cuivre mais remarqua cependant une perturbation de la production des Immunoglobulines. (98)

Différentes études s'accordent pour dire qu'il existe une corrélation entre le statut en cuivre d'un organisme et la fonction phagocytaire des macrophages et des neutrophiles (Percival, 1998). L'étude de Huang en 2000 démontre qu'une carence en cuivre supprime la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires $TNF\alpha$, IL-1, IL-6. Gengelbach (1997) avait déjà démontré une diminution de la sécrétion de TNF lors de carence cuivrique. (98)

Antioxydant : le cuivre est l'un des constituants de la superoxyde dismutase qui catalyse la dismutation des anions superoxydes, ce qui permet donc de piéger les radicaux libres produits par le métabolisme. (99)

- Précautions d'emploi (99)

Les femmes enceintes ou allaitantes désirant prendre une supplémentation en cuivre devront demander un avis médical avant de le prendre.

Les personnes souffrant de troubles hépatiques ou rénaux devront être également vigilantes quant à la prise de cuivre.

- Contre-indications (99)

La prise de compléments de cuivre est contre-indiquée en cas de maladie de Wilson, une maladie génétique rare qui provoque l'accumulation du cuivre dans l'organisme.

- Effets indésirables (99)

A dose thérapeutique, aucun effet indésirable n'a été recensé. Cependant, à haute dose (un à plusieurs grammes pris en une fois), le cuivre est un poison qui provoque des vomissements, des hémorragies, de la diarrhée et des problèmes hépatiques. Pour cette raison, les compléments de cuivre doivent être tenus hors de portée des enfants.

- Interactions médicamenteuses (99)

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapporté.

- Posologie (99)

Le cuivre se présente sous forme de comprimés, de gélules ou de solutions contenant divers sels tels que gluconate, sulfate ou oxyde. La dose de cuivre recommandée est de 1,5 à 3 mg par jour, en tenant compte de celui contenu dans les aliments.

Le fer, le zinc et le molybdène diminuent l'absorption du cuivre par l'intestin. C'est pourquoi les compléments contenant ces substances ne doivent pas être pris en même temps.

Concernant les Oligosol de cuivre la posologie est d'une à deux ampoules par jour par voie orale en laissant la solution sous la langue pendant une à deux minutes avant d'avaler. Tout comme les Oligosol de zinc, il est conseiller de le prendre le matin à jeun ou 15 minutes avant un repas.



Figure 33 : Présentation de la forme Oligosol cuivre (100)

8. Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, ayant une capacité démontrée (par des essais cliniques) de produire des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Les souches les plus

courantes sont *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces*. Certains produits contiennent une seule souche et d'autres plusieurs. (101)

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du lactobacille dans la prévention et le traitement des diarrhées induites par les antibiotiques et semblent confirmer l'efficacité des probiotiques. Plus spécifiquement, des effets bénéfiques ont été prouvés dans la prévention des diarrhées infantiles aiguës, la réduction de la sévérité ainsi que de la durée de la diarrhée infantile associée au rotavirus et la réduction du risque de contracter la diarrhée du voyageur (ou tourista) (102)

De plus récents essais d'efficacité ont montré les effets bénéfiques des probiotiques sur le système respiratoire vis à vis de la prévention et la réduction de la sévérité des infections respiratoires, ainsi qu'une augmentation des cellules sécrétoires d'IgA dans la muqueuse bronchique.

Il a été rapporté que les probiotiques peuvent réduire l'incidence et la sévérité des infections respiratoires infantiles. (102)

Dans une autre étude, la prise de probiotiques n'a pas eu d'impact sur l'incidence des rhumes communs, bien qu'à la fois la sévérité des symptômes et la durée des épisodes aient été réduits (pour ce dernier, d'au moins 2 jours).

Cette étude a recherché l'efficacité de différentes préparations symbiotiques dans le rétablissement et le maintien de l'homéostasie intestinale, et la protection potentielle contre les maladies infectieuses des voies respiratoires au cours de 3 saisons d'hiver différentes consécutives. (102)

Leurs propriétés bénéfiques sur la santé sont le plus souvent arbitrées par une modulation qualitative et quantitative de la réponse immunitaire des muqueuses, qui sont assurées par quelques souches probiotiques. Les cellules de la réponse immunitaire innée, comme les macrophages et les cellules dendritiques, expriment des récepteurs membranaires, particulièrement de la famille des toll like (TLR2 et TLR4) qui sont capable de reconnaître des "motifs" moléculaires trouvés à la surface de beaucoup d'espèces bactériennes qui font parties du microbiote intestinal, incluant les probiotiques. Plus spécifiquement, du fait de la présence des récepteurs TLR spécifiques, les cascades d'activation à la surface des cellules dendritiques, la production et la sécrétion des IL10 ou IL12 peuvent être alternativement stimulées, induisant ainsi différents états fonctionnels les cellules dendritiques elles-même, qui à leur tour, entraînent différents phénotypes parmi les cellules T effectrices. Une telle

reconnaissance résulte typiquement en une augmentation considérable du nombre de médiateurs spécifiques de la réponse inflammatoire, comme les interleukines et les immunoglobulines particulièrement les IgA, améliorant en conséquence la réponse immunitaire au niveau des muqueuses. (102)

Une étude a été réalisée sur la complémentation en Lactibiane Référence® associée à la prise de Phytostandard® (complément alimentaire contenant de l'échinacée). (103)

Les résultats de cette étude ont été les suivants :

Les personnes n'ayant pas suivi la complémentation ont plus de risque d'avoir la grippe que celle qui l'ont suivie (10% vs 5%). Il en a été observé de même pour les rhinopharyngites (15% vs 9%). Enfin, pour le rhume, les conclusions sont encore une fois les mêmes et l'incidence de rhume chez les personnes ayant suivies la complémentation est largement diminuée (50% vs 29%). (103)

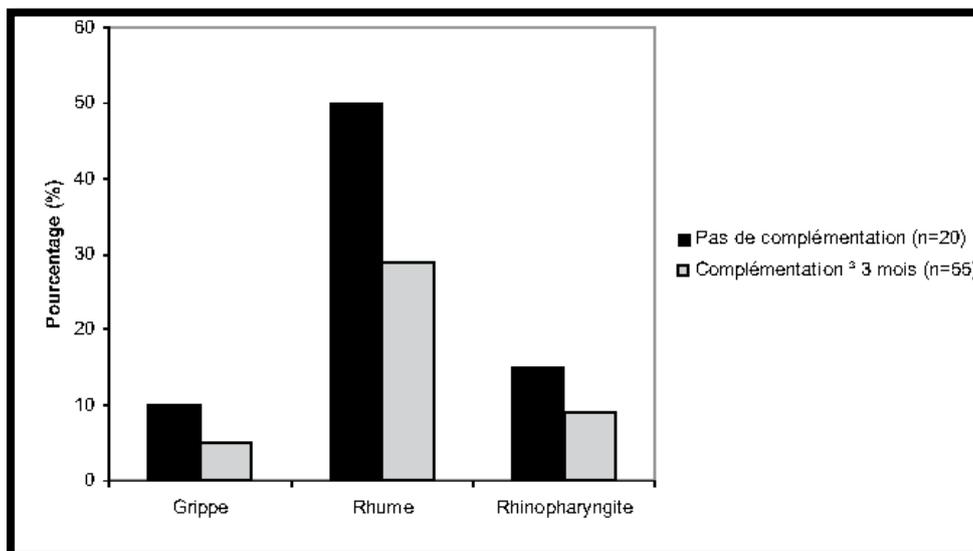


Figure 34 : Incidence des épisodes infectieux selon la complémentation (103)

Les souches présentes dans Lactibiane Référence® sont une souche de Bifidobacterium, une souche de Lactobacillus, une souche de Lactococcus et une souche de Streptococcus. La concentration est de 4.10^9 bactéries/g. Ces souches ont été sélectionnées à l'aide de tests in vitro montrant leur capacité à résister aux conditions physicochimiques de l'expérience, à se développer au niveau intestinal et à produire des substances renforçant l'effet barrière et modulant les fonctions du système immunitaire (sécrétion de cytokines). Les propriétés immunomodulatrices de ces souches ont été testées par le laboratoire Pileje en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille. L'objectif était de quantifier la production de cytokines (IL-10,

IL-12, IFN- γ) après incubation pendant 24 heures d'une souche probiotique ou d'un mélange de souches probiotiques avec des cellules mononuclées sanguines humaines. Les résultats ont permis de mettre en évidence la capacité des souches à stimuler principalement la production des cytokines IL-12 et IFN- γ). Cette capacité qu'ont les probiotiques à renforcer les barrières immunitaires muqueuses et/ou systémiques permet de conférer à notre organisme une meilleure protection vis-à-vis de certaines infections hivernales récidivantes. Ainsi, la consommation prophylactique de certaines souches (sur une période de quelques jours à plusieurs mois) permet de réduire la durée et la sévérité des infections respiratoires ou encore l'incidence des gastro-entérites. (103)

- Posologie des probiotiques

Trois formes différentes existent : soit en sachet, soit en gélule, soit en stick. Dans les trois cas il est conseillé de faire une prise par jour, de préférence le matin.

- Précautions d'emploi (104)

En l'absence d'études spécifiques, les compléments riches en probiotiques ne devraient ni être pris par les femmes enceintes ou qui allaitent, ni administrés aux enfants prématurés ou aux personnes souffrant d'un déficit immunitaire.



Figure 35 : Les deux présentations de Lactibiane Référence (105)

- Effets indésirables et tolérance des probiotiques

La tolérance et la sécurité d'emploi des traitements probiotiques sont excellentes. Les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des pathogènes, aussi le risque d'infection est particulièrement bas et plus bas que celui des souches commensales. Quelques cas cliniques d'infections par des levures ou des bactéries probiotiques ont été rapportés en présence de cathéters. Une aggravation de maladies auto-immunes ou de transfert de gènes par ingestion de probiotiques n'ont jamais été observés. La résistance des probiotiques aux antibiotiques n'est pas en elle-même un risque, sauf en cas d'infection ou si elle peut être transmise à des pathogènes. (101) Quelques ballonnements ou constipation ont pu être noté comme seuls effets indésirables possibles. (104)

- Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'est à signaler.

9. *Complexes vitaminiques*

Dans cette partie, trois produits ont été choisis de manière arbitraire et seront développés. Il existe cependant de nombreux produits associant plusieurs vitamines et minéraux, mais seuls ces trois seront développés dans cette partie.

a) *Bion 3 Défense*

- Composition

Analyse moyenne		p comprimé	% des VNR*
Souches : ferments Tri-Bion		10 ⁷ UFC	–
<i>Lactobacillus gasseri</i> PA 16/8			
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5			
<i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3			
Vitamine A	µg	800	100
Vitamine B1	mg	1,4	127
Vitamine B2	mg	1,6	114
Vitamine B3	mg	18	113
Vitamine B5	mg	6	100
Vitamine B6	mg	2	143
Vitamine B8	µg	150	300
Vitamine B9	µg	300	150
Vitamine B12	µg	3	120
Vitamine C	mg	120	150
Vitamine D	µg	10	200
Vitamine E	mg	10	83
Iode	µg	100	67
Chrome	µg	25	63
Manganèse	mg	0,4	20
Sélénium	µg	55	100
Zinc	mg	10	100
Fer	mg	5	36
Magnésium	mg	56,25	15

Peut contenir des traces de protéines de lait, de poisson, de soja et de phénylalanine.

Tableau 5 : Composition Bion3 défense (106)

Des vitamines, des probiotiques et des micronutriments sont présents dans la composition de ce complément alimentaire.

Bion 3 Défense apporte une quantité suffisante de zinc, de vitamine C et D qui vont agir sur la stimulation des défenses immunitaires.

Les vitamines du groupe B vont permettre de lutter contre la fatigue, en fournissant l'énergie nécessaire lors de toutes les réactions chimiques de l'organisme. Deux vitamines du groupe B ont un rôle plus important : la vitamine B6 qui est un cofacteur de nombreuses enzymes impliquées dans le système immunitaire, va favoriser la production d'anticorps, et la vitamine B12 qui va permettre d'assurer le fonctionnement normal du système immunitaire. Toutes ces vitamines du groupe B sont retrouvées en quantité suffisante dans le Bion 3 Défense.

Le sélénium est lui présent en quantité suffisante afin d'également stimuler le système immunitaire, d'éliminer les toxines ingérées et de neutraliser les radicaux libres. Il est également impliqué dans le processus de synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les différentes souches de probiotiques présents dans la composition vont également agir sur la stimulation des défenses immunitaires.

La présence du magnésium s'explique car il permet une réduction de la fatigue et contribue au bon fonctionnement du système nerveux et musculaire. Il est cependant en faible quantité. Il sera alors possible d'en rajouter une prise, ou bien de prendre un carré de chocolat noir.

Le fer, en agissant dans la synthèse de l'hémoglobine et de la myoglobine, va aider à réduire la fatigue.

La vitamine A est utilisée pour ces propriétés anti-oxydantes et ainsi préserver les cellules et les tissus du stress oxydatif.

- Posologie (106)

Il est conseillé de prendre un comprimé le matin avec un grand verre d'eau. La durée d'utilisation est de 30 à 60 jours plusieurs fois par an. Il faut être vigilant de ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

- Effets indésirables (106)

L'apparition d'effets indésirables est très rare. Cependant, on a noté quelques effets secondaires rares que sont des réactions allergiques se traduisant par des légères éruptions cutanées et des légers troubles gastro-intestinaux.

- Contre-indications

La présence d'iode et de sélénium implique une action sur la thyroïde et donc une contre-indication en cas d'hyper ou d'hypothyroïdie et d'hyperparathyroïdie.

Bion 3 Défense est également contre-indiqué en cas d'intolérance ou d'allergie à un des composants.

- Interactions médicamenteuses (106)

Il faut faire attention à ne pas associer un autre complément vitaminique afin d'éviter tout risque de surdosage. Notamment, d'autres produits avec de la vitamine A devront être évités.



Figure 36 : Présentation Bion 3 Défense (107)

b) *Alvityl Défense*

- Composition

Ingrédients	<i>Echinacea angustifolia</i>	<i>Echinacea purpurea</i>	Propolis	Vitamine C
Pour 1 comprimé	13,3 mg ¹	87,6 mg ¹	25 mg ¹	180mg (225% VNR*)

Ingrédients	Pour 10ml	Pour 20ml	Pour 30ml
<i>Echinacea angustifolia</i> ¹	60 mg	120 mg	180 mg
<i>Echinacea purpurea</i> ¹	440 mg	880 mg	1320 mg
Propolis ¹	500 mg	1000 mg	1500 mg
Vitamine C	60 mg (75% VNR*)	120 mg (150% VNR*)	180 mg (225% VNR*)

Tableau 6 et 7 : Composition des deux formes d'Alvityl Défense (108,109)

De la vitamine C, de l'échinacées et de la propolis sont présents dans la composition de ce deuxième complément alimentaire. Il existe pour ce médicament deux formes différentes : la forme comprimé et la forme sirop. L'avantage de la forme sirop est qu'elle peut être utilisé chez les enfants dès l'âge de trois ans et n'est donc pas réservée à l'adulte comme le Bion3 Défense précédemment exposé.

L'échinacée module la réponse immunitaire en diminuant l'expression des cytokines inflammatoires et ainsi augmenter la capacité du système immunitaire à se défendre contre les virus et autres agents pathogènes tout en réduisant les symptômes de la réponse immunitaire. L'échinacée a également un effet virucide.

La vitamine C intervient sur la stimulation des défenses immunitaires comme expliqué plus haut.

La propolis est présente ici pour ses propriétés anti bactériennes : en effet la propolis inhibe la division cellulaire des bactéries et agit au niveau de la paroi bactérienne en la détruisant. La propolis possède également des propriétés antioxydantes.

- Posologie (110)

- Concernant la forme comprimé, la posologie est un comprimé par jour à prendre avec un grand verre d'eau le matin. Cette forme concerne les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.
- Concernant la forme sirop, la posologie est, pour les enfants de 3 à 6 ans de prendre une cuillère mesure (5ml) deux fois par jour. Pour les enfants de 6 à 12 ans, la posologie est de deux cuillères mesures (10ml) deux fois par jour. Enfin, pour les enfants de plus de 12 ans et les adultes, la posologie est de trois cuillères mesures (15ml) deux fois par jour. Après ouverture de la bouteille, il faudra conserver le sirop au frais et l'utiliser dans le mois.

- Effets indésirables (110)

L'apparition d'effets indésirables est très rare. Cependant, on a noté quelques effets secondaires rares que sont des réactions allergiques se traduisant par des légères éruptions cutanées. Une consommation excessive peut entraîner des effets laxatifs.

- Contre-indications (110)

Alvityl Défense contenant de la propolis, il est contre-indiqué chez toute personne étant allergique aux produits de la ruche.

Il est également contre indiquée chez les femmes enceintes et allaitantes.

Enfin, en cas d'allergie à un des composants ou des excipients tels que le lactose ou le saccharose, la prise est interdite.

- Interactions médicamenteuses

La seule interaction rapportée est avec un des composants présents dans la formule d'Alvityl Défense. (110) Cependant, une prise de vitamine D qui n'est pas présente dans la formulation, pourra être conseillé afin d'encore mieux stimuler le système immunitaire.



Figure 37 : Les deux formes d'Alvityl Défense (108)

c) *Imunivair*

- Composition

Ingrédients actifs (par stick) :		
Ingrédients	Quantité à la fabrication	Quantité à péremption
Lactobacillus rhamnosus GG (LRGG)	3 milliards UFC*	1 milliard UFC* 12,5mg
Bifidobacterium lactis 04 (BL-04)	6 milliards UFC*	2 milliards UFC* 11,11 mg
Vitamine D ₃	7.5µg 150%AR**	7.5µg 150%AR**

* UFC: Unité Formant Colonie
** AR: Apport de référence

Tableau 8 : Composition d'Imunivair (111)

Imunivair contient des sources de probiotiques et de la vitamine D.

La vitamine D comme vu précédemment est utilisée pour la stimulation des défenses immunitaires et permet de prévenir les différentes pathologies hivernales. La dose est supérieure aux apports recommandés afin de créer un effet « boost ».

Les deux souches de ferments lactiques sont : Lactobacillus rhamnosus GG (LRGG) et Bifidobacterium lactis 04 (BL-04). Ces deux souches de probiotiques contribue au bon fonctionnement du système immunitaire en prévention d'une infection respiratoire. Imunivair peut être également utilisé dans des situations qui fragilise l'organisme tels que le manque de sommeil, la fatigue, le stress, une gastro-entérite, une grippe ou un voyage à l'étranger. (112)

- Posologie (113)

Imunivair est un produit conseillé chez l'adulte mais également chez l'enfant de plus de trois ans.

Il faut prendre un stick par jour, de préférence le matin pendant un mois avec possibilité de renouveler pendant trois mois.

Sa forme galénique un peu particulière est un stick qui se dissout directement sous la langue permet une dissolution et une absorption rapide du produit.

- Effets indésirables (113)

Le seul effet indésirable est un possible effet laxatif en cas d'utilisation prolongée.

- Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée.

- Contre-indications (113)

Aucune réelle contre-indication n'a été émise, cependant des précautions d'emploi sont à respecter :

- Éviter la prise de boisson chaude dans les 30 minutes suivant l'absorption du produit.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée
- En cas de grossesse, ne pas le prendre sans avis médical.



Figure 38 : Présentation d'Imunivair (111)

IV. Cas de comptoir

A. Cas 1 : Cas d'un chef d'entreprise qui ne souhaite pas être malade durant l'hiver

Début octobre, Mr X, chef d'entreprise d'une grande société vient dans votre officine pour vous demander conseil. En effet, durant tout l'hiver, il a planifié beaucoup de réunions et de rendez-vous importants, et il ne peut pas les manquer à cause d'une maladie de saison. Il cherche des produits afin d'éviter d'attraper ces diverses maladies hivernales. Il vous précise qu'il n'a aucune pathologie chronique, ni de traitement au long cours. Qu'allons-nous lui conseiller ?

Étant donné que Mr X s'est pris bien à l'avance, nous pourrons l'aider à prévenir les différentes pathologies.

Tout d'abord, nous lui conseillerons de réaliser la vaccination antigrippale au début de l'hiver qui permettra de prévenir contre la grippe. Même s'il l'attrape, elle sera largement atténuée et il pourra continuer à assurer ses responsabilités. De plus avec la nouvelle réglementation, Mr X pourra venir directement à la pharmacie afin de réaliser la vaccination ce qui lui évitera de repartir chez le médecin et lui fera gagner du temps.

En parallèle, il devra assurer quotidiennement un lavage de ses fosses nasales afin de nettoyer et d'éliminer les différents virus qui auraient pu se loger dans les voies nasales.

Ensuite, nous lui conseillerons de prendre un complément alimentaire à base de vitamines de probiotiques et d'oligo-éléments afin de stimuler son système immunitaire. Il faudra prendre un comprimé par jour le matin suivant le principe de cure : il prendra un comprimé le matin pendant vingt jours puis fera une pause de dix jours. Il recommencera ce cycle pendant trois mois.

Enfin, une solution hydro-alcoolique viendra compléter le conseil. Il faudra l'utiliser plusieurs fois par jour afin d'éviter la contamination des différents germes. En effet, il pourra notamment l'utiliser avant de manger, en sortant des transports en commun, ou après avoir été en contact avec une personne malade.

Mise à part cela, nous lui énoncerons quelques règles non médicamenteuses qu'il pourra suivre afin de diminuer le risque de tomber malade :

- Bien aérer les différentes pièces où il se rend
- Avoir une alimentation équilibrée
- Faire du sport une fois par semaine
- Respecter un rythme de sommeil normal (ne pas se coucher après minuit, garder un minimum de 7h de sommeil)
- Diminuer les facteurs de stress
- Bien se couvrir quand les températures sont basses ou que l'humidité est élevée

B. Cas 2 : Cas d'un étudiant qui ne souhaite pas tomber malade durant la période de révision de ces examens

Mr R, étudiant en 2^{ème} année de pharmacie vient vous voir car dans dix jours il a ses partiels du premier semestre et il a très peur de tomber malade pendant cette période et donc de ne pas pouvoir bien réviser et donc de finir aux rattrapages. Il vous signale également que son meilleur ami avec qui il révise a attrapé un rhume il y a deux jours. Il vous dit qu'il n'a aucune pathologie chronique ni de traitement particulier. Qu'allons-nous lui conseiller ?

Contrairement à Mr X, Mr R est inquiet de tomber malade sur une courte période d'une dizaine de jours et non pas sur tout l'hiver. Dans ce cas, la vaccination n'est pas utile, d'autant plus qu'il faut compter environ 15 jours pour que l'immunité se mette en place. Cela ne sert donc à rien de lui proposer la vaccination pour cette période.

Par contre, nous lui proposerons de prendre de la vitamine C associée avec du ginseng. Il aura ainsi une stimulation des défenses immunitaires mais également une action stimulante qui lui permettra d'être plus efficace dans ses dernières révisions. Il faudra faire attention de bien prendre le comprimé de vitamine C le matin et de ne pas prendre de jus d'orange ou d'agrumes afin d'éviter tout risque de surdosage de vitamine C.

Ensuite, tout comme Mr X, nous lui conseillerons de prendre un gel hydro-alcoolique et de bien se laver les mains régulièrement avec.

Enfin, si Mr R est vraiment inquiet d'attraper le rhume de son ami, il pourra porter un masque lorsqu'il révise avec son ami.

Tout comme Mr X, nous lui énoncerons les différentes règles non médicamenteuses à appliquer en insistant bien sur le fait de ne pas trop stresser malgré l'approche des partiels

car cela risque de diminuer son immunité et donc d'augmenter la probabilité de tomber malade. Nous lui dirons de bien faire des nuits d'au moins 7 heures car cela ne sert à rien de faire une nuit blanche ou de dormir seulement deux trois heures. Cela lui desservira plutôt qu'autre chose. Les autres règles sont :

- Bien aérer les différentes pièces où il se rend
- Avoir une alimentation équilibrée
- Faire du sport une fois par semaine
- Bien se couvrir quand les températures sont basses ou que l'humidité est élevée

C. Cas 3 : Cas d'une professeur des écoles en maternelles qui a plusieurs enfants atteints de gastro-entérite dans sa classe et ne souhaitant pas l'attraper

Mme L, professeur des écoles en maternelle, se rend dans votre officine pour vous demander conseils. Actuellement dans sa classe, plusieurs enfants sont atteints de gastro-entérite et elle veut éviter de l'attraper. Elle vous précise qu'elle n'a aucune pathologie chronique ni de traitement particulier. Sa collègue de travail lui a dit de prendre un comprimé d'Imodium® (lopéramide) avant son arrivée à l'école et dès qu'elle termine. Qu'allons-nous lui conseiller ?

Tout d'abord, nous lui dirons de ne surtout prendre d'Imodium® en préventif. En effet l'Imodium est le traitement curatif de la gastro-entérite mais ne doit surtout pas être utilisé en prophylaxie.

Afin de limiter le risque de contamination, nous lui conseillerons un gel hydro-alcoolique à utiliser le plus fréquemment possible. L'usage de lingettes hydro-alcooliques est également recommandée pour nettoyer les différents objets pouvant être contaminés. Il faudra également l'utiliser dès qu'elle est en contact avec un enfant malade. Pour renforcer son immunité, nous allons lui conseiller de prendre un comprimé de vitamine D et de probiotiques qui vont participer à la stimulation des défenses immunitaires. A côté de cela, Mme L pourra associer de la vitamine C. Elle prendra un comprimé par jour de 1000mg. Enfin, il faudra qu'elle suive attentivement les mesures d'hygiène suivantes :

- Bien aérer les différentes pièces où elle se rend
- Avoir une alimentation équilibrée

- Faire du sport
- Eviter toute source de stress
- Faire attention aux poignées des portes (en les nettoyant)
- Bien nettoyer son téléphone ou tout objet pouvant être contaminé par les enfants malades
- Un lavage des mains minutieux après être allé aux toilettes
- Désinfecter la cuvette des toilettes
- Ne pas se servir des couverts utilisés par des enfants malades

Nous pourrons enfin lui conseiller et lui proposer, si elle le souhaite, d'utiliser un masque protecteur quand elle est en contact avec des enfants malades.

Conclusion

L'hiver, cette période où les paysages revêtent leurs doux manteaux blancs, où on part au ski avec nos amis, et où on se retrouve avec la famille autour de la cheminée. Mais hiver peut également rimer avec fièvre, fatigue, nez qui coule et nausées. Pour éviter cela, le pharmacien d'officine reste le professionnel de santé le plus adapté de part sa proximité et de part de ses connaissances.

Différents produits pourront être conseillés par le pharmacien afin de réaliser une cure et donc de booster son système immunitaire. Le principe de cure est important à suivre car il permet une utilisation optimale de ce qui aura été conseillé par le pharmacien. Le schéma traditionnel d'une cure pour la prévention hivernale est de prendre le produit, selon la posologie indiquée par le pharmacien, le matin pendant trois semaines puis de faire une pause d'une semaine et de le répéter durant tout l'hiver.

Cependant, la prévention ne doit pas s'arrêter à prendre son comprimé le matin. En effet, en parallèle de ça, il faudra être extrêmement vigilant et suivre toutes les règles hygiéno-diététiques.

Il faudra faire attention à un autre point qui est très important : le lavage des mains. En effet ce geste doit être réalisé autant de fois que possible afin de limiter la propagation des virus et de diminuer le risque de tomber malade. Des nombreuses campagnes menées par le gouvernement sur ce sujet sont notamment réalisés tout au long de l'hiver.

Enfin, la vaccination antigrippale viendra compléter la prévention. De plus, à partir de la rentrée 2019, le pharmacien d'officine pourra pratiquer lui-même la vaccination dans son officine.

Une autre forme de prévention n'a pas été traitée dans cette thèse mais est également disponible. Il s'agit de l'homéopathie. Que ce soit en utilisant le vaccin homéopathique ou bien en suivant un traitement quotidien, cette possibilité existe et peut servir aux femmes enceintes, enfants, personnes ayant des contre-indications sur certains médicaments. Cette solution peut être utilisée en complément d'un produit, ou en association avec les règles d'hygiène. Néanmoins au moment de la rédaction de cette thèse, l'efficacité de l'homéopathie est remise en cause et une réévaluation de son utilité aura lieu en juin 2019. Cependant, même si la haute autorité de santé (HAS) rend un avis négatif sur l'efficacité, l'homéopathie dans la prévention des pathologies hivernales reste une alternative possible.

Il existe donc toute une panoplie de moyens de prévention, dans lequel il faudra choisir en fonction de l'état pathologique du patient, de son âge, ou d'éventuels traitements en cours.

Mon conseil de pharmacien, suivons le célèbre adage : mieux vaut prévenir que guérir.

Table des figures

Figure 1. Organisation structurale du virus de la grippe

Figure 2. Guide de l'acte vaccinal

Figure 3. Vaxigrip Tetra

Figure 4. Complications possibles d'un rhume

Figure 5. Schéma résumé de la réaction inflammatoire

Figure 6. Schéma résumé de la réponse immunitaire cellulaire

Figure 7. Dosettes de sérum physiologique

Figure 8. Proportions des différents oligo-éléments retrouvés dans l'eau de mer

Figure 9. Spray à base d'eau de mer Marimer

Figure 10. Spray nasale 7 actifs

Figure 11. Schéma d'un rotavirus

Figure 12. Évaluation de l'incidence de gastro-entérite de 1991 à 2017/2018

Figure 13. Vaccin Rotarix®

Figure 14. Vaccin Rotateq®

Figure 15. Méthodologie du lavage de main avec de l'eau et du savon

Figure 16. Méthodologie d lavage des avec une solution hydro-alcoolique

Figure 17. Exemple de gels hydro-alcooliques

Figure 18. Exemple de mousse hydro-alcoolique

Figure 19. Exemple de lingettes hydro-alcooliques

Figure 20. Affiche de ministère santé sur le lavage des mains

Figure 21. Affiche du ministère de la santé éternuer dans son coude

Figure 22. Affiche du ministère de la santé pour jeter son mouchoir à usage unique dans une poubelle

Figure 23. Affiche du ministère de la santé pour le port de masque

Figure 24. Courbe en J reliant intensité de l'activité physique et infections des voies respiratoires supérieures

Figure 25. Exemple de produit à base d'échinacée

Figure 26. Inhibition des différents virus de la grippe avec une prise d'échinacée

Figure 27. Vitamine D en forme ampoule buvable

Figure 28. Exemple de comprimés de vitamine C

Figure 29. Exemple de présentation du ginseng

Figure 30. Gelée royale en ampoule

Figure 31. Gelée royale en pot

Figure 32. Présentation oligosol du zinc

Figure 33. Présentation oligosol du cuivre

Figure 34. Incidence des épisodes infectieux selon la complémentation en probiotiques

Figure 35. Les deux présentations de Lactibiane Référence

Figure 36. Présentation de bion 3 Défense

Figure 37. Présentation des deux forme d'Alvityl Défense

Figure 38. Présentation Imunivair

Tableau 1. Principaux signes cliniques observés au cours de la grippe et leurs valeurs diagnostique

Tableau 2. Principaux virus impliqués dans les rhinites virales

Tableau 3. Principaux virus impliqués dans la gastro-entérite

Tableau 4. Composition des deux vaccins contre le rotavirus

Tableau 5. Composition de Bion 3 Défense

Tableau 6. Composition Alvityl Défense forme comprimé

Tableau 7. Composition Alvityl Défense forme sirop

Tableau 8. Composition Imunivair

Références bibliographiques

1. Ordre national des pharmaciens. *Développer la prévention en France*. Tous pharmaciens. Décembre 2018. n°8, pp 20-23
2. Pr Leophonte. *La grippe*. Cours de DCEM2 module 37 université de médecine de Toulouse
3. Pr Bruno Lina, *Grippe*, La revue du praticien, 2004 Partie 1 module 7 p.90
4. Pr M. Dupon. *Dossier : La grippe*. Respir. Décembre 2009 n°27 pp 225-228
5. Direction générale de la santé comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Dossier Varia. Edition 2012 pp 81-92
6. Pr. Colson, Pr Edouard, Pr Augier. *Certificat vaccination antigrippale*. Cours université pharmacie Marseille, nov. 2018
7. Agence régionale de la santé. *Grippe saisonnière, l'Occitanie expérimente la vaccination par les pharmaciens*. Disponible en ligne <https://www.occitanie.ars.sante.fr/grippe-saisonniere-loccitanie-experimente-la-vaccination-par-les-pharmaciens> (Consulté le 04/06/19)
8. Ameli. *Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2018-2019*. Disponible en ligne <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/vaccination-grippe-saisonniere>. Consulté le 04/06/19
9. La revue pharma.fr. *Vaxigrip tetra est disponible et remplace Vaxigrip* <https://www.revuepharma.fr/2018/09/vaxigriptetra-est-disponible-et-remplace-vaxigrip/> consulté le 3 juin 19
10. Jean-Michel Klossek. *Les sinusites et les rhinosinusites*. Masson, 2000 pp 11-21
11. Pr Augier. *Les pathologies ORL*. Cours université pharmacie Marseille Fév.2017
12. Publication message gouvernement, *L'hygiène respiratoire*. Disponible en ligne <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap4-hygiene-respiratoire.pdf> (consulté le 04/06/19)
13. Dr Marie-Claude Quintal, Dr Marianne Arsenault. *CHU Saint-Justine, l'hygiène nasale*. Brochure disponible en ligne https://www.chusj.org/getmedia/d81f7af6-a93c-4e86-9011-f523e13279a8/depliant_F-886_hygiene-nasale.pdf.aspx?ico=.pdf (Consulté en ligne le 04/06/19)

14. Apotex inc. *Comment utiliser un vaporisateur nasal ?* Vidéo. 30 mars 2015
15. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L et al. *Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine*. A review. Nov 2015; 132(5) : 281-5.
16. Eurékasanté, Vidal. *Serum physiologique*. Avril 2019 (Consulté le 04/06/19)
17. Marimer. *Sels retrouvés dans l'eau de mer*. Figure issue du Vidal 1975. Disponible en ligne : <https://www.marimer.fr/eau-de-mer> (Consulté le 04/06/19)
18. Eurékasanté, Vidal. *Produits d'hygiène et de soins pour le nez*. Avril 2019 (Consulté le 04/06/19)
19. Ecole Plantasanté. *Le lichen d'Islande, une belle aide pour passer l'hiver*. Disponible en ligne <https://www.plantasante.fr/fr/le-lichen-d-islande--une-belle-aide-pour-passer-l-hiver-114> (Consulté le 04/06/19)
20. Notice spray nasal 7 actif.
21. Laboratoire Les 3 Chênes. Spray nasal 7 actifs. Disponible en ligne <https://www.3chenes.com/produits/produits-3-chenes/sante-bien-etre/nasal-spray> (Consulté le 04/06/19)
22. Améli. *Les symptômes, les causes et l'évolution de la gastro-entérite*. Nov 2018. Disponible en ligne : <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/gastro-enterite-adulte/reconnaitre-gastro-enterite> (Consulté le 04/06/19)
23. Pr Pierre Pothier, Dr Davide Agnello. *Les gastro-entérites virales*. Cours du laboratoire de virologie de l'université de Dijon
24. Alexis de Rougemeont, Société française de microbiologie (SFM). *Rotavirus*. Disponible en ligne https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ROTAVIRUS.pdf (Consulté le 04/06/19)
25. Gouvernement du Québec. *Gastro-entérite*. Oct 2018. Disponible en ligne <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/grippe-rhume-et-gastro/gastro-enterite/> (Consulté le 04/06/19)
26. Letrilliart L, Desenclos JC, Flahault A. Risk factors for winter outbreak of acute diarrhoea in France: case-control study. 1997 Dec 20-27;315(7123): 1645-9
27. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de santé publique. Réseau Sentinelles : *Bilan annuel 2017*. Juillet 2018

28. Direction générale de la santé comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations*. Dossier Varia. Edition 2012 pp 192-200
29. Laboratoire GSK. *Rotarix®* . Disponible en ligne <https://gskpro.com/en-mt/products/rotarix/> (Consulté le 04/06/19)
30. ImmunizationInfo. *Rotateq®* . Disponible en ligne <https://www.immunizationinfo.com/rotavirus-vaccine-side-effects/> (Consulté le 04/06/19)
31. Santé publique France. *Le lavage des mains, un geste indispensable encore trop négligé*. Disponible en ligne <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/cp/13/cp131206-virus-hiver.asp> (Consulté le 05/06/19)
32. Sandrine Biangoma, Monique Brun, *Hygiène des mains et prévention du risque infectieux*. Journée de formation du printemps des correspondant en hygiène hospitalière CHU St-Etienne. Avril 2015. Disponible en ligne <http://www.chu-st-etienne.fr/ProfessionnelSante/Hygiene/JourneesInter/2015/11HygieneMains.pdf> (Consulté le 05/06/19)
33. Publication message gouvernement. *Hygiène des Mains*. Chapitre 4. Mars 2015. Disponible en ligne <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap4-hygiene-des-mains.pdf> (Consulté le 05/06/19)
34. Organisation Mondiale de la Santé. *Hygiène des mains, Quand et Comment*. Octobre 2006. Disponible en ligne <https://www.who.int/gpsc/tools/depliant.pdf?ua=1> (Consulté le 05/06/19)
35. Dr Maslo Caroline. *La désinfection des mains par friction hydro-alcoolique*. Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP). Mars 2002
36. Laboratoire Cooper. Gamme *Baccide*. Disponible en ligne <https://www.baccide.fr/> (Consulté le 05/06/19)
37. Bernard produits d'entretien, d'hygiène et fourniture de bureau. *Mousse hydro-alcoolique instant Foam*. Disponible en ligne <https://www.bernard.fr/deb-mousse-hydroalcoolique-instant-foam-flacon-pompe-de-400-ml/cbs/285070.html> (Consulté le 05/06/19)
38. Laboratoire Sanytol. *Lingettes désinfectantes mains*. Disponible en ligne <https://www.sanytol.fr/tous-les-produits-sanytol/lingettes-desinfectantes-mains-the-vert> (Consulté le 05/06/19)

39. Société française des infirmiers anesthésistes (SOFIA). *Les Produits Hydro-Alcoolique (P.H.A)* GRIHHN 2005. Disponible en ligne https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_produits_hydro_alcooliques.pdf (Consulté le 05/06/19)
40. Ministère des solidarités et de la santé. *Ne laissons pas les virus nous gâcher l'hiver.* Avril 2019. Disponible en ligne <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/pour-un-hiver-sans-virus/ne-laissons-pas-les-microbes-nous-gacher-l-hiver> (Consulté 05/06/19)
41. Ministère chargé de la santé. Affiche. *Pour combattre les virus de l'hiver il faut en venir aux mains.* Affiche disponible en ligne <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1605.pdf> (Consulté le 05/06/19)
42. Ministère chargé de la santé. Affiche. *Éternuer dans son coude.* Affiche disponible en ligne <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/pour-un-hiver-sans-virus/article/geste-2-eterner-ou-tousser-dans-le-pli-de-son-coude-plutot-que-dans-ses-mains> (Consulté le 05/06/19)
43. Ministère de la santé et du sport. Affiche. *Jette toujours ton mouchoir dans une poubelle.* Affiche disponible en ligne <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/910.pdf> (Consulté le 05/06/19)
44. Ministère chargé de la santé. Affiche. *Quand on est atteint par les virus porter un masque.* Affiche disponible en ligne <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/pour-un-hiver-sans-virus/article/geste4-quand-on-est-atteint-par-les-virus-de-l-hiver-porter-un-masque> (Consulté le 05/06/19)
45. Association internationale de pédagogie universitaire (AIPU) de rabat. *Introduction au système immunitaire.* Disponible en ligne http://aipu2010-rabat.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-1.-introduction-au-systeme-immunitaire.pdf (consulté le 03/06/2019)
46. Dr Emanuelle Boffi El Amari. *Infections des voies respiratoires supérieures et sport : qui joue ?* Revue Med Suisse 2010 ;6 :1499-503
47. Woods J, Davis J, Smith J, et al. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1999 ; 31: 57-66.

48. Moldoveanu AI, Shepard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001 ;13: 115-38.
49. Metz JP. Upper respiratory tract infections: Who plays, who sits? *Currents sports medicine reports* 2003; 2:84-90
50. Peters EM, Bateman ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections: An epidemiological survey. *South African Med J* 1983; 64: 582-4.
51. Heath GW, Ford ES, Craven TE, et al. Exercise and the incidence of upper respiratory infections. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23: 152-7.
52. Matthews DE, Ockene IS, Freedson PS, et al. Moderate to vigorous physical activity and risk of upperrespiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34 :1242-8.
53. Société française de recherche et de médecine du sommeil. *Sommeil et vigilance*. Nov 2006. N°20
54. Majde J.A., Krueger J.M., *Links between the innate immune system and sleep*. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6):1188-98. Epub 2005 Sep 28.
55. Mullington J. et all., *Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Apr; 278(4): R947-55.
56. Bryant P.A., Trinder J. and Curtis N., *Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system?* *Nat Rev Immunol*. 2004 Jun; 4(6): 457-67.
57. Toth LA, Tolley EA, Krueger JM. *Sleep as prognostic indicator during infections disease in rabbits*.1993 Jun ; 203 (2): 179-92
58. F. Kwiatkowski, F.Lévi. *Chronobiology and immunity*. Jun 2005; 53 (5): 251-254
59. Born J., *Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells*. *J Immunol*. 1997 May 1; 158(9): 4454-64.
60. Spiegel K., Sheridan J.F., Van Cauter E., Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002 Sep 25; 288(12): 1471-2.
61. Marcillat E. *Le conseil du pharmacien pour affronter l'hiver*. Thèse Pharmacie Marseille. 2016. 113p
62. Lanutrition.fr.*Booster naturellement son système immunitaire*. Décembre 2017 Disponible en ligne <https://www.lanutrition.fr/comment-booster-naturellement-son-immunite> (Consulté le 05/06/19)
63. Mascret Damien. *Comment le stress rend malade*. Le Figaro Santé. Avril 2012
64. Eurékavidal. *Les plantes de A à Z, échinacées*. Nov 2018 (Consulté le 05/06/19)

65. Laboratoire A.Vogel. *Echinaforce*. Disponible en ligne https://www.avogel.ca/fr/produits-naturels/echinaforce_tabs.php (Consulté le 05/06/19)
66. Sharma M, Anderson SA, Schoop R et al. *Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract*. Antiviral Res. 2009 Aug
67. Pleschka S, Stein M, Schoop R et al. *Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV)*. Virol J. 2009 Nov 13;6:197.
68. Wikipédia. *Vitamine D*. Mai 2019. Disponible en ligne https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_D (Consulté le 05/06/19)
69. Wang TT, Nestel FP Bourdeau V et al. *Cutting edge : 1,25-dihydrovitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J. Immunol. 2004 ; 173 : 2909-2912
70. Liu PT, Stenger S, Li H et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science 2006;311:1773-1774
71. Nelson CD, Renhardt TA, Beitz DC et al. *In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection* PloS ONE, 2010;5(11):e15469.
72. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM et al. *Vitamin D for treatment and prevention of infectious disease*. Pract. 2009;15:438-449
73. Thierry Souccar. *Prévenir la grippe*. Thierry Souccar éditions. Octobre 2009
74. Eureka Santé, Vidal. *Compléments alimentaires, Vitamine D*. Décembre 2016
75. Eureka Santé, Vidal. *Uvédose 100000UI*. Disponible en ligne: <https://eureka-sante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ouvedo01-UVEDOSE.html> (Consulté le 05/06/19)
76. Eureka Santé, Vidal. *Compléments alimentaires, Vitamine C*. Février 2016
77. Carr AC, Maggini S. *Vitamin C and immune function*. 2017 Nov 3;9 (11). Pii: E1211
78. Dr Corson Pierre. *La vitamine C et ses alliés indispensables à la santé*. 2014. Médicis. 283p
79. Laboratoire UPSA. Nos produits : *Vitamine C UPSA*. Disponible en ligne <https://www.upsa-nosproduits.com/forme-bien-etre/gamme-vitamine-c-upsa/vitamine-c-upsa-500-mg> (Consulté le 05/06/19)

80. Eureka Santé, Vidal. *Les plantes de A à Z, le ginseng*. Aout 2014
81. Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, et al. *Immunomodulatory effects of two extracts of Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs Exp Clin Res*. 1990; 16(10):537-42.
82. Srisurapanon S, Rungroeng K, Apibal S et al. *The effect of standardized ginseng extract on peripheral blood leukocytes and lymphocyte subsets: a preliminary study in young health adults*. *J Med*. 1997; 80(Suppl 1):81-5.
83. Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M et al. *Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold*. *Drugs Exp Clin Res*. 1996; 22(2):65-72.
84. Laboratoire Arkopharma. *Arkogélules ginseng*. Disponible en ligne <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-ginseng> (Consulté le 05/06/19)
85. Eureka Santé, Vidal. Complément alimentaire , la gelée royale. Août 2014
86. Flurin CB. *Miels et gelée royale : leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues*. *Phytothérapie*. Avril 2009 30 ;7(2) :87-90
87. S. Eshraghi, F. Seifollahi. *Antibacterial Effects of Royal Jelly on Different Strains of Bacteria*. *Iranian Journal of Public Health* 2003. 32(1) :25)30
88. *Revue Prescrire, Propolis: un produit naturel mais avec des effets indésirables grave* 30 (317): 190-191
89. Hyeulle C. *Introgénie et dispensation des antagoniste de la vitamine K à l'officine*. Thèse pharmacie Nancy 174p.
90. Laboratoire Arkopharma. *Arkoroyal gelée royale*. Disponible en ligne <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkoroyal-gelee-royale-1500-mg-bio> (Consulté le 05/06/19)
91. Laboratoire Arkopharma. *Arkoroyal gelée royale ampoule*. Disponible en ligne <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkoroyal-100-gelee-royale-bio> (Consulté le 05/06/19)
92. Claeysse R. *Zinc et brûlure : Étude du statut en zinc et de l'influence de la supplémentation sur un modèle animal de brûlure sévère. Approche métabolique et moléculaire*. Thèse pharmacie Grenoble I, 2009. 298p
93. Singh M, Das RR. *Zinc for the common cold*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD001364.

94. Hulisz D. *Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview*. 2004 Sep-Oct;44(5):594-60)
95. ANSM. *Thérasus des interactions médicamenteuses*. Mars 2018. Disponible en ligne https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf (Consulté le 05/06/19)
96. Eurékasanté, Vidal. *Complément alimentaire, Zinc*. Février 2014
97. Laboratoire Labcatal. *Zinc Oligosol*. Disponible en ligne <https://www.labcatal.com/produits/oligosol/10-produits/oligosol/53-zinc-oligosol.html> (Consulté le 05/06/19)
98. Balmont S. *Intérêt des micronutriments pour l'immunité des personnes âgées*. Thèse de Pharmacie Grenoble. 2006. 142p
99. Eurékasanté, Vidal. *Compléments alimentaires, Cuivre*. Août 2014
100. Laboratoire Labcatal. *Cuivre Oligosol*. Disponible en ligne <https://www.labcatal.com/produits/oligosol/10-produits/oligosol/41-cuivre-oligosol.html> (Consulté en ligne le 05/06/19)
101. Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: Un organe à part*. John Libbey Eurotext. 2017
102. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L et al. *A new chance of preventing winter diseases by the administration of symbiotic formulations*. 2008 Sept;42(3),2:225-32
103. Bieuvelet S, Seyrig C, Leclerc C. *Enquête préliminaire sur l'intérêt de consommer du cyprès des probiotiques et de l'échinacée en prévention des infections hivernales*. 2011 April. 9(2) :120-125
104. Eurékasanté, Vidal. *Compléments alimentaires, les probiotiques*. Août 2014
105. Laboratoire Pileje. *Lactibiane Référence*. Disponible en ligne <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/reference/> (Consulté le 05/06/19)
106. Eurékasanté, Vidal. *Bion 3 Défense*. Disponible en ligne <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14410n0-BION-3-DEFENSE.html> (consulté le 05/06/19)
107. Laboratoire Bion 3. *Bion 3 Défense*. Disponible en ligne https://www.bion3.com/fr_FR/accueil/produits/bion3-defense.html (Consulté le 05/06/19)

108. Laboratoire Urgo, Alvityl. *Alvityl Défense comprimés*. Disponible en ligne <https://www.alvityl.fr/alvityl-produits/alvityl-defenses-comprimés/> (Consulté le 05/06/19)
109. Laboratoire Urgo, Alvityl. *Alvityl Défense sirop*. Disponible en ligne <https://www.alvityl.fr/alvityl-produits/alvityl-defenses-sirop/> (Consulté le 05/06/19)
110. Eurékasanté, Vidal. *Alvityl defense*. Avril 2019
111. Laboratoire Thérabel Lucien Pharma. *Mon belhiver, Immunivair*. Disponible en ligne https://www.monbelhiver.com/wp-content/uploads/2017/08/THER0007Imunivair_NOTICE_HR.pdf (Consulté le 05/06/19)
112. Le quotidien du pharmacien. *Produits conseil, Immunivair*. 12/10/17. N°3379
113. Eurékasanté, Vidal. *Imunivair défense de l'organisme*. Avril 2019

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.