



Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire

Cindy Calmettes

► To cite this version:

Cindy Calmettes. Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03040322

HAL Id: dumas-03040322

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03040322>

Submitted on 4 Dec 2020

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

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire

**Présentée par
Cindy CALMETTES**

**Soutenue publiquement le 15 juin 2020
devant le jury composé de**

Mr Giard Jean Christophe	Professeur des universités (Bactériologie/Virologie)	Président du jury
Mme Biniguer Eva	Pharmacien d'officine	Directrice de thèse
Mme Dhalluin Anne	Maître de conférences des universités (Bactériologie, Virologie, Immunologie)	Examinatrice

Thèse dirigée par Eva Biniguer

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan Biophysique,
Chémoinformatique
COLLOT Valérie Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick Chimie médicinale
DAUPHIN François Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël Chimie analytique
FABIS Frédéric Chimie organique
FRERET Thomas Physiologie, Pharmacologie
GARON David Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019 Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019 Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François Toxicologie
SOPKOVA Jana Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire Pharmacie galénique

KIEFFER Charline Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – **HDR** Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre – HDR Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR Toxicologie

LEGER Marianne Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc Chimie analytique

VILLEDIEU Marie – HDR Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick Pharmacie officinale
RICHARD Estelle Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Merci à **Christophe**, pour son énorme soutien, son aide et sa patience durant tous ces mois de rédaction doctorale. Merci d'être là pour moi et de rendre ma vie plus belle.

A **Gipsy**, le chien de ma vie, qui a accepté que je passe moins de temps ensemble pour écrire cette thèse.

A **Trillian**, pour m'avoir accompagnée de très près (voir trop près) pendant cette rédaction.

A **ma mère**, pour écouter avec attention tous les conseils que je lui donne, et surtout les mettre en pratique.

A **mon père**, par sa philosophie particulière, qui me pousse et m'encourage à approfondir toujours plus.

A **mon frère**, pour avoir été un acteur indispensable dans la logistique de ces études.

A **ma nièce**, pour m'avoir inspirée et être mon cas clinique préféré.

A **ma belle-famille**, pour leurs encouragements ainsi que leur compréhension lors de mes absences aux repas de famille.

A **tata Ghislaine**, pour sa relecture attentive.

A ma meilleure amie **Céline**, qui fait partie de ma vie depuis le collège, merci pour sa gentillesse et sa bienveillance.

A **Anthony**, pour m'avoir soutenue et accompagnée dans cette reprise d'études.

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant ces longues études et particulièrement mes amis et camarades **Ben, Vincent et Pauline**, avec qui j'ai passé de merveilleuses années d'études de pharma.

Aux membres de **mon jury** et particulièrement à ma directrice de thèse, **Eva Biniguer**, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et de m'avoir donné de précieux conseils.

A **mes collègues** -du CHU, d'Evrecy, d'Octeville, de la Frenaye- qui m'ont guidée et conseillée dans ce cursus et dans ce choix rédactionnel.

A **David Bowie, Queen, Pink Floyd, The Beatles...** qui m'ont discrètement accompagnée pendant toutes mes recherches, lectures et rédaction de ce travail.

Merci à tous !

A mes grands-parents,
Qui me manquent tant

Sommaire

INTRODUCTION	1
---------------------	----------

PARTIE A – PRESENTATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	3
---	----------

<i>I. Les acteurs du système immunitaire</i>	3
1. Les tissus et organes du système immunitaire	3
a. Les organes lymphoïdes primaires	4
b. Les organes lymphoïdes secondaires	4
2. Les différentes cellules du système immunitaire	5
a. Les lymphocytes	6
b. Les phagocytes	8
c. Les autres cellules de l'immunité	11
d. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA)	12
3. Les molécules effectrices de l'immunité	14
Les cytokines	14
a. Les molécules de reconnaissance du non-soi	17
b. Les molécules d'élimination du non-soi	18
<i>II. Immunité innée</i>	22
<i>III. Immunité adaptative</i>	23
<i>IV. La réaction inflammatoire</i>	27
<i>V. Equilibre/déséquilibre</i>	29
1. Déficit immunitaire	29
2. Hypersensibilités	30
3. Auto-immunité	30
4. Les principales causes du déséquilibre	31

PARTIE B – LE MICROBIOTE INTESTINAL	35
--	-----------

<i>I. Généralités</i>	35
<i>II. Composition du microbiote</i>	36
1. Les bactéries	36
2. Les différents types de flores intestinales	37
a. La flore endogène résidente	38
b. La flore de transit	39
3. La répartition topographique de la flore intestinale	40
<i>III. Mise en place du microbiote</i>	42
<i>IV. Fonctions du microbiote</i>	49
1. Fonction métabolique	49

2.	Fonction de barrière	49
3.	Fonction immunitaire	51
a.	Système immunitaire intestinal	52
b.	Rôle immunitaire du microbiote	53
c.	Rôle d'activation et de modulation des réponses immunes	54
d.	Rôle de régulation : Tolérance orale	56
V.	Dysbiose	59

PARTIE C – PROBIOTIQUES ET PREBIOTIQUES 63

I.	Les probiotiques	64
1.	Définitions	64
2.	Compositions	68
3.	Critères de sélection	71
4.	Aliment probiotique et réglementation	73
5.	Effets et mécanisme d'action des probiotiques	78
a.	Immunomodulation	80
b.	Homéostasie des cellules épithéliales	84
c.	Effet neuromodulateur	85
d.	Action anti-microbienne	86
e.	Effets métaboliques	87
II.	Les prébiotiques	89
1.	Définitions, composition	89
2.	Mode d'action	90
3.	Effets cliniques	90

PARTIE D – ALIMENTATION SANTE ET MICRONUTRITION 93

I.	Modulation nutritionnelle du microbiote	93
II.	La micronutrition	96
1.	Généralités	96
2.	Définition de la micronutrition	97
3.	Les micronutriments	97
4.	Besoins nutritionnels	99
5.	Nutriments immunitaires	101
a)	La vitamine A ou rétinol	103
b)	La vitamine B6 ou pyridoxine	105
c)	La vitamine B9 ou acide folique	106
d)	La vitamine B12 ou cobalamine	107
e)	La vitamine C ou acide ascorbique	108
f)	La vitamine D ou calciférol	110
g)	Le cuivre	112
h)	Le fer	113
i)	Le Sélénium	115

j)	Le zinc	116
k)	Le magnésium	119
l)	La Glutamine	121
m)	L'arginine	122
n)	Les AGPI oméga 3	123
o)	Les polyphénols	126
III.	Alimentation et société	129
1.	PNNS	129
2.	Etudes d'alimentation	130
a)	Ancel Keys et l'étude des sept pays	130
b)	Expérience finlandaise	132
c)	Lyon Diet Heart Study	134
d)	Etude SU.VI.MAX	136
IV.	Le modèle alimentaire santé	138
1.	Régime méditerranéen	138
2.	Equilibre alimentaire	140
a)	Densité micronutritionnelle	142
b)	Equilibre sodium/potassium	142
c)	Equilibre oméga-6/oméga-3	143
d)	Equilibre acido-basique	146
PARTIE E - LES REPONSES EN OFFICINE		149
I.	Compléments alimentaires en micronutrition	149
1.	La vitamine C	150
2.	La vitamine D	151
3.	Vitamine B12	151
4.	Magnésium	151
5.	Fer	152
6.	Associations	152
7.	Acides gras poly-insaturés	154
8.	Probiotiques et prébiotiques	154
a)	Prébiotiques :	154
b)	Probiotiques :	155
II.	Phytothérapie	158
1.	Echinacée	158
2.	Panax Ginseng	159
III.	Aromathérapie	161
1.	Ravinstara	161
2.	Tea tree	163
IV.	Apithérapie	165
1.	La propolis	165
2.	La gelée royale	167

CONCLUSION	170
------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	171
---------------	-----

Liste des abréviations

µg : microgramme

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Ag : Antigène

AGCC : Acide gras à chaîne courte

AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : Acide alpha-linolénique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANC : Apports nutritionnels conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AVC : Accident vasculaire cérébral

BALT : Bronchus Associated Lymphoid Tissue

BCR : B Cell Receptor

CD : Cluster de différenciation

CID : Maladies infectieuses courantes

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

CRP : C-Reactive Protein

CSF : Facteur stimulant les colonies

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Acide docosahexaénoïque

DRO : Dérivé réactif de l'oxygène

EFSA : European Food Safety Authority

EGCG : Gallate d'épigallocatechine

EPA : Acide acide éicosapentaénoïque

EPS : Extrait de plante standardisé

ERO : Espèce réactive de l'oxygène
Fab : Fragment antigen binding
FAO : Food and Agriculture Organisation
Fc : Fragment cristallisable
Fc : Fragments constants
FDM : Fondation Du régime Méditerranéen
FOS : Fructo-oligosaccharide
g : gramme
g/j : gramme par jour
GALT : Gut Associated Lymphoid Tissu
GOS : Oligosides de galactose
GRAS : Generally Recognized As Safe
GSH-Px : Glutathion-peroxydase
HCSP : Haut conseil de la santé publique
HE : Huile essentielle
HLA : Human Leukocyte Antigen
IDM : Infarctus du myocarde
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukines
INCA : Etude Individuelle Nationale Consommations Alimentaires
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
ISAPP : Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques
K : Potassium
LPS : Lipopolysaccharide
MALT : Mucosal Associated Lymphoid Tissu
MAMP : Microbe-associated molecular pattern
MBL : Lectine liant le mannose
mg : milligramme
ml : millilitre
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Na : Sodium
NLR : NOD-like receptor
NO : Oxyde Nitrique (monoxyde d'azote)

NOD: Nucleotid-binding Oligomerization Domain
OMS : Organisation Mondiale de la santé
ORL : Oto-Rhino-Larynx
PAM : Peptides antimicrobiens
PAMP : Pathogen-associated molecular pattern
PCs : Cellules de Paneth
pH : Potentiel hydrogène
PNA : Programme national de l'alimentation
PNB : Polynucléaire basophile
PNE : Polynucléaire éosinophile
PNN : Polynucléaire neutrophile
PNNS : Plan National Nutrition Santé
PRAL : Potential Renal Acid Load
PRR : Pattern-recognition receptor
QPS : Qualified Presumption of Safety
SII : Système immunitaire intestinal
SU.VI.MAX : SUPplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-Oxydants
TCR : T Cell Receptor
TGF : Transforming growth factor
Th : T helper
TLR : Toll-like receptor
TNF : Facteur de nécrose tumorale
TOS : Transgalactoses
UFC : Unités formant colonies
UI : Unité Internationale
UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science, et la Culture

Liste des figures

Figure 1 - Tissus et organes lymphoïdes

Figure 2 - L'hématopoïèse

Figure 3 - La phagocytose

Figure 4 - Apprêtement de l'antigène et présentation antigénique

Figure 5 - Propriétés biologiques de l'IL-1 β

Figures 6 - Fonctions des défensines

Figure 7 - Réponse immunitaire à l'infection

Figure 8 - Les différentes phases de la réponse adaptative

Figure 9 - L'immunité humorale et l'immunité cellulaire

Figure 10 - Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte sain

Figure 11 - Répartition du microbiote dans le système digestif de l'Homme

Figure 12 - Etablissement de la flore chez le nouveau-né

Figure 13 - Effet barrière du microbiote intestinal

Figure 14 - Tissu lymphoïde associé à l'intestin

Figure 15 - Réponse immunitaire dirigée contre un micro-organisme pathogène

Figure 16 - Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou d'antigènes alimentaires

Figure 17 - Exemple d'image de produits probiotiques (médicament Mutaflor® et yaourt Actimel®)

Figure 18 - Position des aliments santé et produits probiotiques

Figure 19 - Image d'une bouteille d'Actimel® et son allégation « système immunitaire »

Figure 20 - Guide d'évaluation des probiotiques dans l'usage alimentaire

Figure 21 - Principaux mécanismes d'action des probiotiques

Figure 22 - Activation de l'immunité innée par les probiotiques

Figure 23 - Modulation à médiation probiotique de l'immunité innée

Figure 24 - Classification des polyphénols

Figure 25 - Activités biologiques des polyphénols

Figure 26 - Les recommandations du PNNS sur l'alimentation, l'activité et la sédentarité

Figure 27 - Répartition des 16 cohortes de l'étude des sept pays

Figure 28 - Nombre de décès en fonction du pays dans l'étude des sept pays

Figure 29 - Déclin de la mortalité coronarienne en Finlande de 1970 à 1990

Figure 30 - Déclin de la mortalité par cancer en Finlande de 1970 à 1990

Figure 31 - Courbes de survie (en % de la population initiale) dans les deux groupes

Figure 32 - Pyramide du régime méditerranéen

Figure 33 - Le bateau alimentaire. Représentation de la répartition des classes alimentaires selon l'Anses en utilisant les couleurs proposées par le Comité français d'éducation pour la santé

Figure 34 - La pyramide alimentaire : représentation des consommations conseillées

Figure 35 - Récapitulatif des acides gras par l'IEDM

Figure 36 - Logo charte « Bleu Blanc Cœur »

Figure 37 - Indices Pral de différents aliments

Figure 38 - Concept de la NCA du laboratoire Nutergia

Figure 39 - Corbeilles de l'abeille ouvrière remplies de propolis et récolte de l'apiculteur

Figure 40 - Jeunes larves de reine flottant dans de la gelée

Figure 41 - Logo du groupement GPGR

Figure 42 - Schéma des principaux éléments d'un « rayon immunité » à l'officine

Liste des tableaux

Tableau 1 - Origine et cibles des principales cytokines

Tableau 2 - Classification taxonomique d'Escherichia coli

Tableau 3 - Principales bactéries constituant le microbiote intestinal humain adulte sain

Tableau 4 - Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présent dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes

Tableau 5 - Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présent dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes

Tableau 6 - Récapitulatif des probiotiques ayant une AMM dans le « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée »

Tableau 7 - Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques

Tableau 8 - Récapitulatif des principaux critères de sélection d'une souche probiotique

Tableau 9 - Exemples d'aliments contenant des bactéries vivantes

Tableau 10 - Aliments riches en prébiotiques

Tableau 11 - Rôles des micronutriments reconnus par l'EFSA.

Tableau 12 - Apports nutritionnels conseillés

Tableau 13 - Teneur des aliments courants en vitamine B6

Tableau 14 - Teneur des aliments courants en vitamine B9

Tableau 15 - Teneur des aliments courants en vitamine B12

Tableau 16 - Teneur des aliments courants en vitamine C

Tableau 17 - Teneur des aliments courants en vitamine D

Tableau 18 - Teneur des aliments courants en cuivre

Tableau 19 - Teneur des aliments courants en Fer

Tableau 20 - Teneur des aliments courants en Sélénium

Tableau 21 - Corrélation entre la concentration en zinc et les cellules de l'immunité spécifique et non spécifique

Tableau 22 - Teneur des aliments courants en Zinc

Tableau 23 - Résumé des effets d'une carence en magnésium sur le SI

Tableau 24 - Teneur des aliments courants en Magnésium

Tableau 25 - Teneur des aliments courants riches en ALA

Tableau 26 - Teneur des aliments courants riches en EPA

Tableau 27 - Teneur des aliments courants riches en DHA

Tableau 28 - Comparaison entre les deux groupes

Tableau 29 - Tableau récapitulatif de la consommation lipidique et des ANC

Tableau 30 - Posologie de la propolis selon différentes formes

INTRODUCTION

Renforcer son système immunitaire est le point de rencontre entre la science et un mode de vie sain. Des règles hygiéno-diététiques permettront de développer une immunité équilibrée et d'améliorer l'état de santé.

Nous verrons que le rôle de l'intestin est primordial dans notre santé. La survenue de pathologies peut être en lien direct avec notre système digestif, notre flore intestinale et notre alimentation.

En effet, les 100 000 milliards de bactéries présentes dans notre tube digestif et qui forment le microbiote intestinal assurent des fonctions essentielles pour l'hôte. Ce microbiote, accompagné du système immunitaire intestinal et de l'épithélium intestinal, forme ce que l'on appelle l'écosystème intestinal.

Cet écosystème intestinal est continuellement en synergie. Chacun des éléments est en interaction permanente. Par exemple, le microbiote garantit la trophicité de la muqueuse, il permet la synthèse de mucus et la restauration des entérocytes en cas d'altération, ce qui maintient la fonction « barrière » de défense. Il va agir aussi sur la maturation et la différenciation des cellules immunitaires de l'intestin, en aidant à produire des immunoglobulines. Il exerce aussi une modulation de la réponse immunitaire et une tolérance vis-à-vis des bactéries et des aliments.

Le microbiote a d'autres fonctions très importantes comme un rôle nutritionnel, avec la synthèse de vitamines indispensables à l'organisme, et la conversion des aliments en nutriments et en énergie.

Les interactions symbiotiques entre cet écosystème et l'hôte témoignent d'une longue évolution mutuelle et reflètent les bénéfices dont tire profit chaque partie. Le microbiote intestinal est considéré comme un véritable organe fonctionnel du corps humain.

Comme pour la plupart des écosystèmes, la richesse et la biodiversité du microbiote intestinal sont des éléments favorisant stabilité, résistance et résilience. Cependant, cette symbiose peut être rompue et cette rupture peut amener à un état pathologique.

Nous verrons aussi que l'alimentation a un rôle très important dans l'équilibre de l'écosystème intestinal. La corrélation positive existant entre l'état nutritionnel des individus et leur état de santé est un fait établi.

C'est ainsi que nous trouvons important et intéressant de développer ce sujet que l'on peut qualifier d'actualité aujourd'hui : rester en bonne santé par la connaissance de son corps et les clés d'une alimentation santé.

Après avoir rappelé le principe de l'immunité dans une première partie, nous allons nous intéresser au microbiote intestinal dans un second temps, puis aux probiotiques et prébiotiques qui ont un rôle important dans la stabilité du microbiote.

Dans la quatrième partie, nous allons traiter de l'alimentation santé de manière générale et déterminer les relations entre les micronutriments et l'activité du système immunitaire.

Et enfin dans la dernière partie nous verrons les réponses proposées en officine, que ce soit en complémentarité ciblé en micro-nutriments ou alors une action en phytothérapie, aromathérapie ou apithérapie, afin d'optimiser son système immunitaire.

Partie A – Présentation du système immunitaire

Le système immunitaire a pour rôle de défendre notre organisme contre les éléments étrangers potentiellement nuisibles et contre les pathogènes. Il permet de distinguer le « soi » du « non-soi ». En d'autres termes, un système immunitaire sain reconnaît et tolère les cellules saines de l'organisme et il reconnaît et élimine les cellules étrangères telles que les bactéries, les virus, les parasites, ... mais aussi les cellules du « soi » altéré. Il est également crucial dans l'identification et la destruction des cellules tumorales.

Le système immunitaire est un ensemble d'organes, de tissus et de cellules organisé en réseaux, c'est un système en équilibre contrôlé.

I. Les acteurs du système immunitaire

1. Les tissus et organes du système immunitaire

Certains organes de l'organisme sont destinés à la fonction immunitaire (Figure 1).

Ce sont des organes spécialisés qui donnent naissance aux cellules impliquées dans la réponse immunitaire.

Les cellules participant à l'immunité sont soit isolées dans le sang ou les tissus, soit regroupées en organes et tissus lymphoïdes. La répartition de ces cellules à l'intérieur des organes est possible grâce à leur irrigation sanguine et lymphatique.

Les organes lymphoïdes primaires assurent la production et la maturation des cellules lymphoïdes et les organes lymphoïdes secondaires permettent la première interaction de ces cellules lymphoïdes avec leurs antigènes.

Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes secondaires

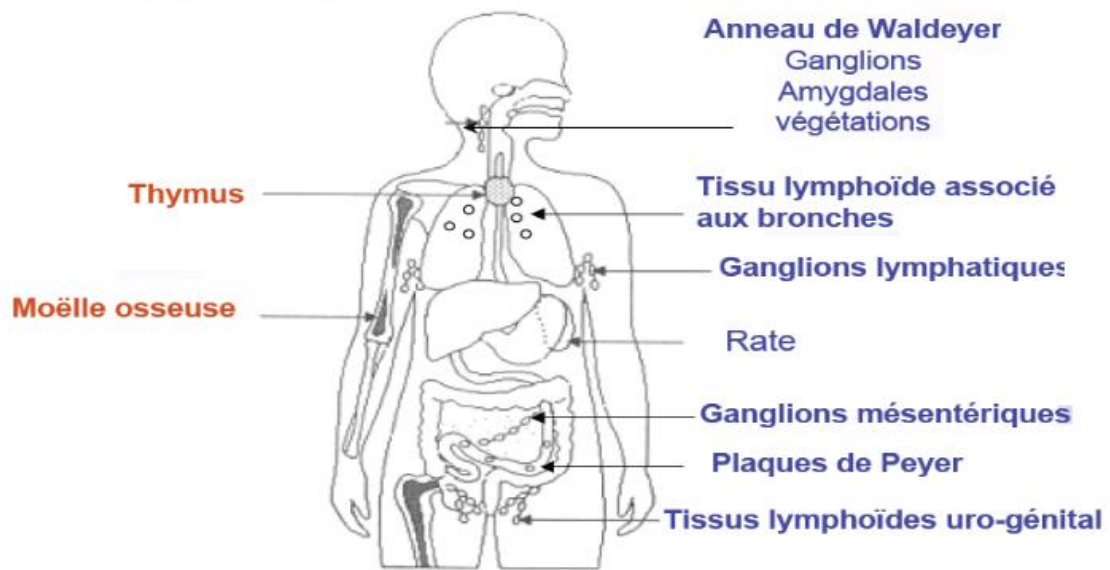


Figure 1 – Tissus et organes lymphoïdes (1)

a. Les organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires sont constitués de la moelle osseuse et du thymus.

Dans la **moelle osseuse** sont produites les cellules sanguines dont les lymphocytes, ils y acquièrent un récepteur de spécificité (BCR) et des marqueurs de surface.

Dans le **thymus**, les précurseurs des lymphocytes poursuivent leur maturation et sont sélectionnés en lymphocytes T. A l'issue de cette sélection thymique, les lymphocytes sont acheminés vers les organes et tissus lymphoïdes secondaires.

b. Les organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires se répartissent en organes systémiques : rate et ganglions lymphatiques et en organes muqueux : MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissu).

Les organes lymphoïdes secondaires sont peuplés de cellules venant des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu où s'effectuent les coopérations aboutissant à la réponse immunitaire spécifique.

La **rate**, située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, assure l'élimination des particules étrangères et des débris cellulaires véhiculés par le sang ainsi que la production des anticorps correspondant aux antigènes capturés.

Les **ganglions lymphatiques**, situés au niveau des ramifications des vaisseaux lymphatiques, assurent la filtration de la lymphe.

Le **tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)** représente la partie la plus étendue du système immunitaire de par la surface qu'il couvre représentant 400m² de muqueuses. Il comprend principalement :

- Le système lymphoïde du tube digestif : GALT
- Le système lymphoïde bronchique : BALT
- Le système lymphoïde uro-génitale

Il constitue une ligne de défense continue et assure une protection efficace des muqueuses par leur richesse en pré-plasmocytes producteurs d'IgA. Au niveau des amygdales, une production d'IgM et d'IgG complète la synthèse d'IgA.

(2)

2. Les différentes cellules du système immunitaire

La majorité des cellules immunitaires proviennent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes localisées dans la moelle osseuse. Ce phénomène est appelé l'hématopoïèse, cela correspond à la synthèse et au renouvellement permanent des cellules du sang (les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes).

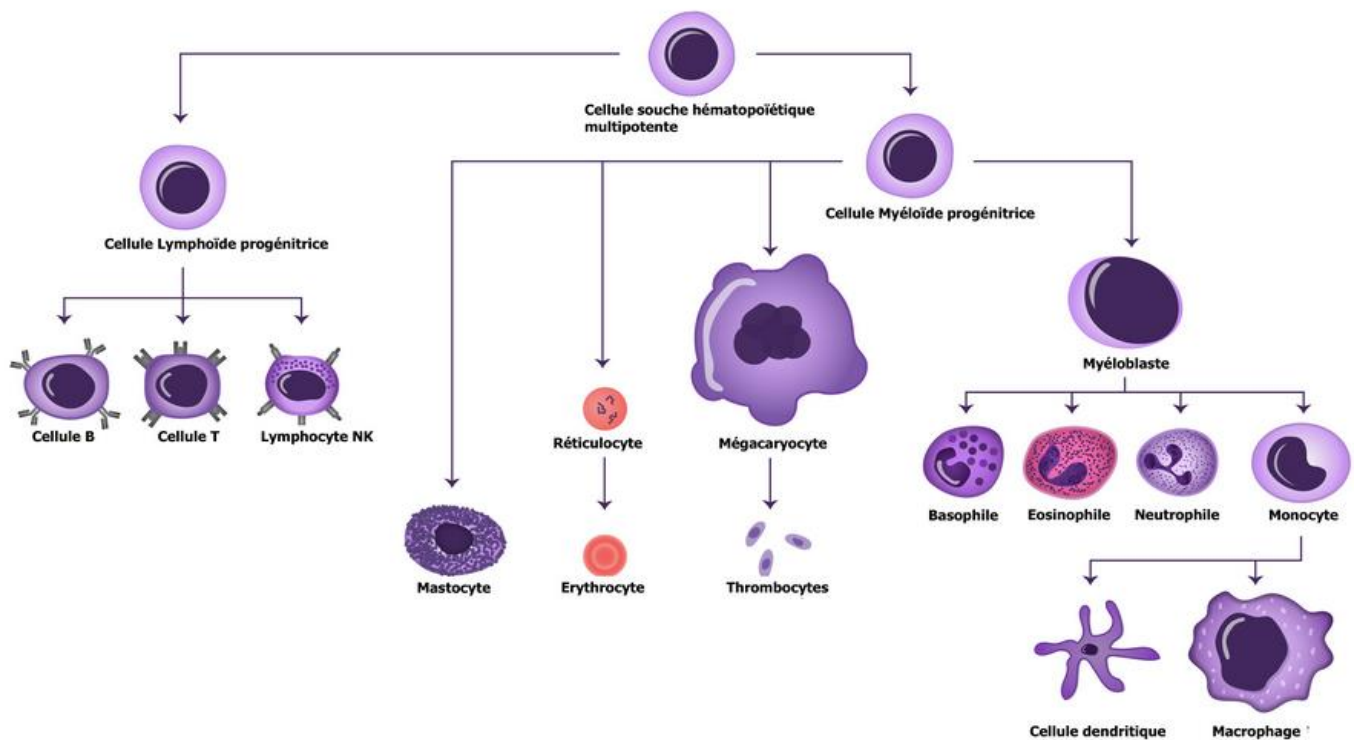


Figure 2 – L'hématopoïèse (3)

Sous l'effet des différents médiateurs, les cellules souches se différencient et nous distinguons deux lignées : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

- **La lignée myéloïde** génère les leucocytes (globules blancs) à l'exception des lymphocytes, ainsi que les érythrocytes (globules rouges) et les thrombocytes (plaquettes sanguines). Parmi les leucocytes nous avons les granulaires qui sont les polynucléaires neutrophiles (PNN), les basophiles (PNB) et les éosinophiles (PNE) et nous avons les non granulaires (= mononucléaires) qui sont les monocytes, appelés aussi macrophages dans leur forme tissulaire.
- **La lignée lymphoïde** concerne la synthèse des lymphocytes B, T et NK.

a. Les lymphocytes

Nous les retrouvons donc dans les organes lymphoïdes primaires tels que la moelle osseuse et le thymus et dans les organes lymphoïdes secondaires tels que la rate, les ganglions lymphatiques et les MALT.

Il existe deux types de lymphocytes : les petits lymphocytes lisses qui correspondent aux lymphocytes B et T et les grands lymphocytes granuleux qui correspondent aux lymphocytes NK. Ils se différencient aussi par leurs marqueurs de surface.

- **Les lymphocytes B**

Ils représentent 18 % des cellules lymphoïdes circulantes. Ils sont produits par la moelle osseuse (B = bone marrow). Ils gagnent le sang, puis les organes lymphoïdes périphériques. Ils peuvent se différencier en plasmocytes, cellules qui produisent de fortes quantités d'anticorps ou immunoglobulines (Ig). Ils deviennent progressivement matures et acquièrent des marqueurs de membrane.

- **Les lymphocytes T**

Ils représentent 80 % des cellules lymphoïdes circulantes. Ils sont produits par la moelle osseuse et leur différenciation s'effectue ensuite dans le Thymus, d'où leur nom. Leur maturation est caractérisée par l'acquisition de diverses molécules membranaires. Ces marqueurs membranaires sont pour la plupart désignés par le symbole CD suivi d'un chiffre. Il y a deux populations principales

- ✓ **Les CD8**, qui sont les lymphocytes T cytotoxiques ou tueurs.
- ✓ **Les CD4**, qui sont les lymphocytes T auxiliaires ou amplificateurs de la réponse immunitaire (ou aussi T helper).

Nous avons principalement les T helper 1 (Th1) qui favorisent l'activité des lymphocytes T cytotoxiques (immunité cellulaire), activent les macrophages et interviennent dans l'inflammation en produisant des molécules (IL-1, IFN gamma, TGF alpha) et les T helper 2 (Th2) qui stimulent l'immunité humorale (production d'Ac) et produisent des cytokines.

Les cytokines produites par les Th1 inhibent les lymphocytes Th2 et inversement.

Les Th1 et Th2 sont des lymphocytes CD4 effecteurs, il existe aussi des lymphocytes CD4 régulateurs. Les cellules régulatrices sont utilisées pour équilibrer l'activité entre les cellules Th1, Th2 et les cellules suppressives.

- **Les lymphocytes NK**

Ils représentent 2 % des cellules lymphoïdes circulantes, mais sont beaucoup plus abondants au niveau de l'épiderme et des muqueuses intestinales.

Ce sont les cellules lymphoïdes « tueuses naturelles » ou « natural killer ».

b. Les phagocytes

Ils regroupent les polynucléaires neutrophiles, les monocytes ainsi que les macrophages, et les cellules dendritiques. Ils capturent l'agent pathogène par phagocytose pour ensuite présenter les fragments internalisés qui sont à leur surface aux lymphocytes.

Ils font partie de notre immunité rapide et naturelle (immunité innée).

- **Les polynucléaires neutrophiles**

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant donc pour origine la moelle osseuse.

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes. Ils passent ainsi par diapédèse du vaisseau sanguin, où ils se situent en temps normal, vers les tissus conjonctifs cibles. Contrairement aux autres cellules phagocytaires, les polynucléaires neutrophiles meurent suite à la phagocytose.

- **Les monocytes/macrophages**

Le monocyte provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elle résidera et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques.

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe 2 du CMH que nous aborderons plus tard.

Un des rôles principaux des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont les corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Ils se doivent donc d'être ubiquitaires au sein de l'organisme. Ils présentent des morphologies variées en fonction de leur tissu de résidence et ils portent chacun une appellation caractéristique suivant le tissu dans lequel il se trouve : les cellules de Kupffer dans le foie, les cellules microgliales dans les tissus nerveux, les macrophages alvéolaires dans les poumons...

- **Les cellules dendritiques**

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées des dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Elle a deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde.

La cellule dendritique a différents rôles dans la réponse immunitaire :

- Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. En effet une fois l'antigène phagocyté et présenté, la cellule dendritique quitte son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de l'épiderme elle est capable de s'insérer entre les cellules épithéliales et ceci car elle exprime les mêmes molécules d'adhérences que celles présentes au niveau des jonctions intercellulaires (occludines, ...).
- Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

Les cellules dendritiques comprennent à leur surface des récepteurs nommés « pattern-recognition receptors » (PRRs). Ces récepteurs sont chargés de détecter l'invasion de microorganismes dans les tissus de l'hôte. Parmi eux nous avons deux groupes majeurs de récepteurs : Les « toll-like receptors » (TLRs) qui sont endosomales et les « Nucleotide binding domain, Leucine-rich Repeats » (NLRs) qui sont cytoplasmiques. Ils reconnaissent spécifiquement les « pathogen-associated molecular patterns » (PAMPs). Les PAMPs sont des

structures moléculaires conservées présentes dans de nombreux microorganismes pathogènes (bactéries et virus notamment). Pour regrouper des structures également présentes dans les microorganismes de la flore commensale, on parle de MAMPs pour « microbe-associated molecular patterns ». L'engagement des PRRs à la surface d'un macrophage entraîne l'activation du macrophage et la synthèse de cytokines pouvant déclencher la phagocytose qui engendre la destruction de l'élément pathogène rencontré. Se déroule alors une suite de signalements moléculaires qui a pour conséquence le déclenchement de l'immunité adaptative mais aussi l'induction à plus forte échelle de l'immunité innée. (4)

- **La phagocytose**

Toutes les cellules myéloïdes sont capables de phagocytose, mais ce sont surtout les phagocytes mononucléés (= monocytes, macrophages et cellules dendritiques) et les neutrophiles qui relèvent cette fonction.

La phagocytose commence par le chimiotactisme des phagocytes vers les antigènes. Puis s'en suit l'adhérence des antigènes à la membrane du phagocyte, ce qui induit la formation de pseudopodes autour des antigènes. La fusion des pseudopodes permet l'ingestion des antigènes dans les phagosomes. Ces structures fusionnent avec les lysosomes pour former les phagolysosomes au sein desquels s'effectue la digestion des antigènes. Les débris sont rejetés par un processus d'exocytose.

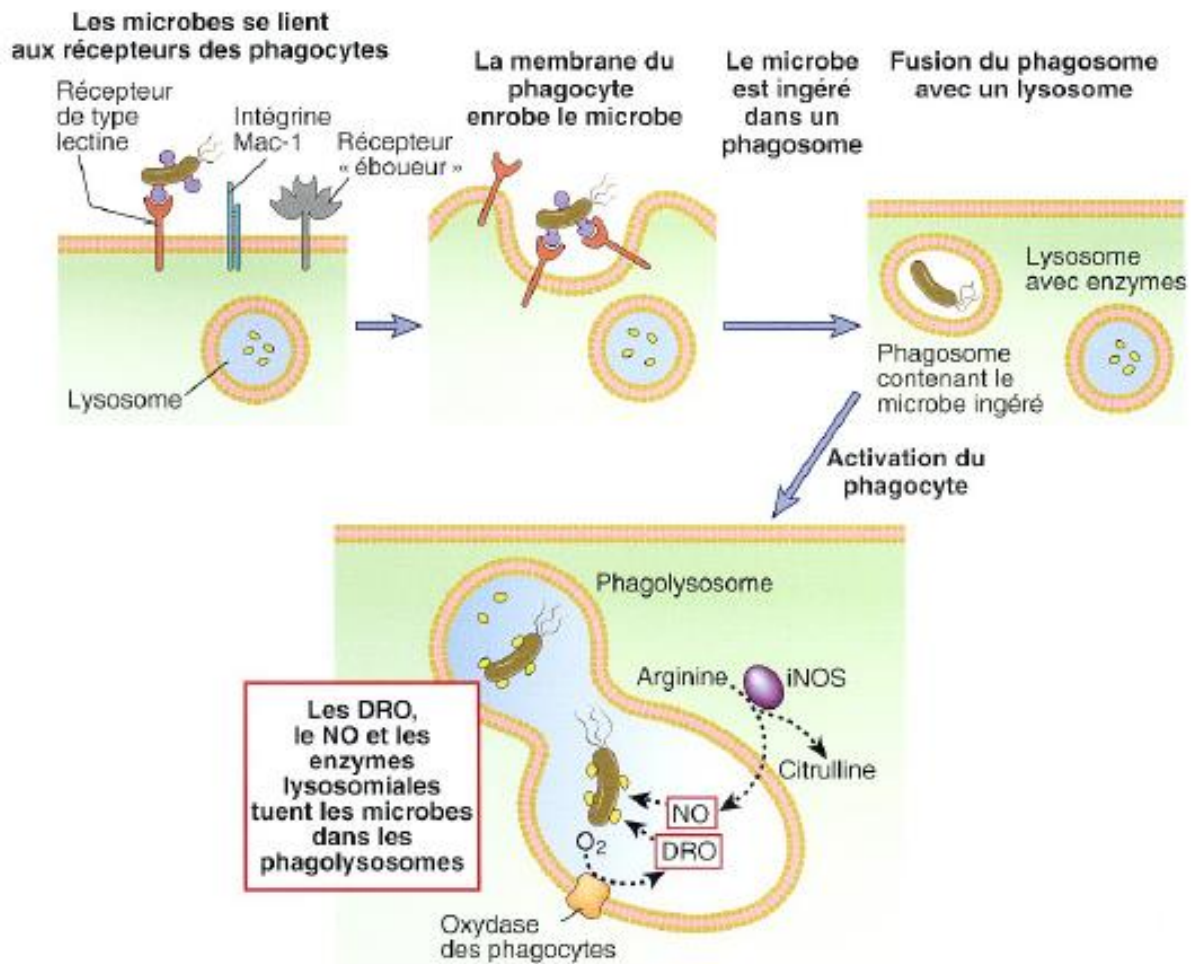


Figure 3 – La phagocytose (5)

c. Les autres cellules de l'immunité

- **Les polynucléaires basophiles**

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont l'histamine qui active la réaction inflammatoire. Dans leurs granulations on trouvera également de l'héparine qui empêchera la coagulation sanguine et qui augmentera la perméabilité des capillaires, augmentant la réaction inflammatoire et facilitant la diapédèse.

- **Les polynucléaires éosinophiles**

Les polynucléaires éosinophiles interviennent dans la défense anti-parasitaire en libérant de nombreux médiateurs.

- **Les mastocytes**

C'est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Il est habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses, il a donc plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.

Le mastocyte exprime des récepteurs membranaires aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines E (IgE) qui ont également un rôle caractéristique dans les allergies. Lorsque les mastocytes, complexés avec ces IgE dirigés spécifiquement contre un allergène, rentrent en contact avec cet allergène, il y a dégranulation, provoquant des réactions allergiques qui peuvent être très graves, entraînant même parfois des chocs anaphylactiques.

d. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA)

La présentation des antigènes :

A l'issue de la digestion des antigènes capturés lors de la phagocytose, de petits peptides et lipides sont associés respectivement à des molécules de présentation des antigènes et les complexes formés (CMH) sont exprimés à la surface des cellules immunitaires. Ce sont les cellules présentant l'antigène (CPA); nous pouvons distinguer deux groupes de CPA, les CPA qui présentent passivement l'antigène et les CPA qui présentent activement l'antigène.

Les cellules présentant passivement l'antigène, nous avons :

- ✓ Les cellules infectées par les virus (antigènes viraux).
- ✓ Les cellules transfusées ou greffées (antigènes du donneur).
- ✓ Les cellules cancéreuses (antigènes tumoraux).

Une réponse immunitaire normale est capable de détruire toutes ces cellules dangereuses afin de nous garder en bonne santé.

Les cellules présentant activement l'antigène :

Ces cellules peuvent aussi capter des antigènes extérieurs à elles, comme par exemple des bactéries, et en extraire des informations antigéniques sous formes de peptides. Dans ce groupe nous avons :

- ✓ Les cellules de Langherans de la peau.
- ✓ Les cellules endothéliales des vaisseaux.
- ✓ Les cellules folliculaires du thymus.
- ✓ Les cellules dendritiques.
- ✓ Les monocytes/macrophages.
- ✓ Les lymphocytes B.

Le **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) est un ensemble de gènes codant pour des protéines membranaires localisées sur les cellules présentatrices de l'antigène.

Les gènes constituant le CMH codent pour des protéines qui sont des Ag leucocytaires humains (HLA).

Les molécules de CMH de classe I sont des glycoprotéines membranaires chargées de présenter des Ag sous forme peptidique aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques. C'est la voie cytosolique d'élimination des antigènes endogènes étrangers à l'organisme. Cela concerne les virus vivants dans une cellule infectée, les microorganismes phagocytés et les cellules tumorales. Ces antigènes endogènes sont dégradés par des protéasomes en peptides qui sont ensuite assemblés aux molécules de CMH I avant d'être transportés vers la membrane plasmique de la cellule impliquée.

Les molécules de CMH de classe II sont chargées de présenter les Ag peptidiques aux lymphocytes T CD4 auxiliaires. Elles font partie de la superfamille des Immunoglobulines. Les molécules de classe II du CMH sont impliquées dans la voie endocytaire d'élimination des antigènes exogènes étrangers à l'organisme. Il y a d'abord internalisation de l'antigène par endocytose ou par phagocytose par une cellule présentatrice de l'antigène, ensuite assemblage des peptides antigéniques à une CMH de classe II avant un transport vers la membrane plasmique. (6)

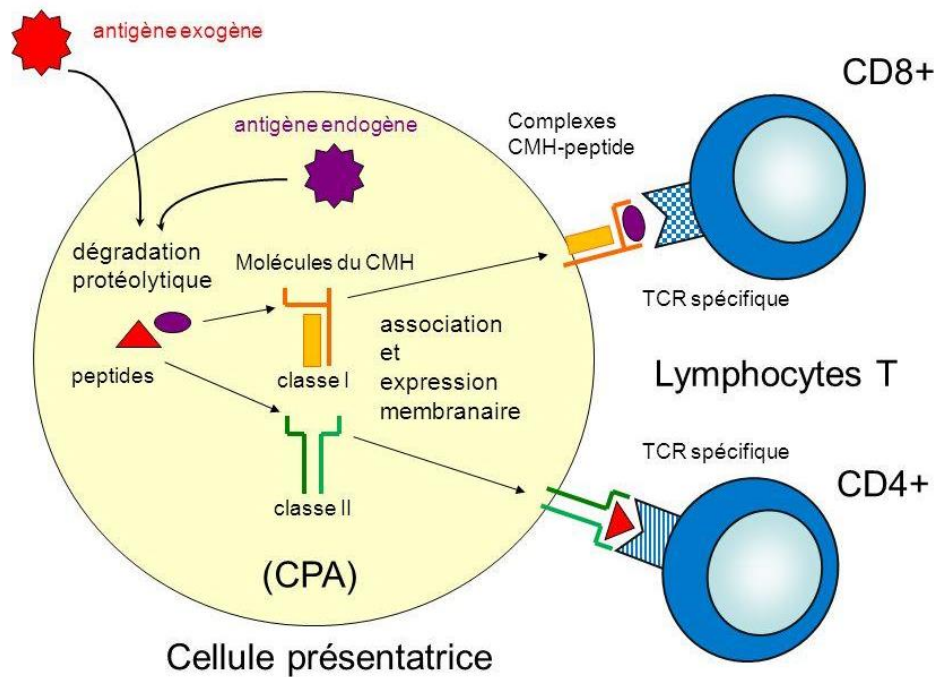


Figure 4 – Apprêtement de l'antigène et présentation antigénique (7)

3. Les molécules effectrices de l'immunité

L'immunité repose sur l'action de nombreuses molécules. En effet les cellules immunitaires sont présentes dans tout l'organisme et elles ont besoin d'un moyen de communication entre elles. Elles ont donc recours à un système de signaux moléculaires.

Les cytokines

Les cytokines sont des molécules protéiques servant de messagers chimiques intracellulaires, non spécifiques d'antigène. Elles permettent les communications intercellulaires impliquant le système immunitaire inné (réaction inflammatoire), la réponse immunitaire adaptative et aussi le système hématopoïétique.

Elles sont produites seulement par les cellules activées par différents signaux ; des régulations positives ou négatives peuvent intervenir à ce niveau.

Il existe plusieurs types de cytokines :

- ✓ Les hématopoïétines comprenant les interleukines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, ...).
- ✓ Les chémokines.
- ✓ Les interférons : IFN-alpha, IFN-gamma, IFN-béta, ...
- ✓ Les facteurs de nécrose tumorale dont TNF-alpha, TNF-béta, ...
- ✓ Les facteurs stimulant les colonies (CSF)

Les propriétés biologiques des cytokines:

- ✓ Elles agissent à très faibles concentrations (entre la nanomole et la picomole).
- ✓ Elles ont des origines multiples : les cytokines pro-inflammatoires sont produites par les cellules dendritiques et les macrophages alors que pratiquement toutes les autres sont produites par les lymphocytes T (voir tableau 1).
- ✓ Leurs cibles sont nombreuses et variées et leurs effets sont multiples (exemple figure 5 pour l'IL-1 β).
- ✓ Leur action se fait selon un mode autocrine (exemple IL-2), paracrine (exemple IL-4) ou endocrine (exemple IL-1).

NOM	PRINCIPALES SOURCES CELLULAIRES	PRINCIPALES CIBLES	PRINCIPAUX EFFETS
IL-1 α et β	CPA, cellules épi - et endo - théliales	Multiples	Inflammation, fièvre, activation L.T et L.B
IL-2	L.T	L.T, L.B et NK	Activation
IL-3	L.T	Cellules souches	Hématopoïèse
IL-4	L.Th2	L.Th2 et L.B	Induction L.Th2, réponse humorale, IgE
IL-6	CPA, L.Th2	L.B, CPA Hépatocytes	Différenciation plasmocytaire, inflammation
IL-10	L.Th2	CPA, L.Th1	Anti-inflammatoire
IL-12	CPA	L.Th1, NK	Induction L.Th1
IFN- α	Lymphocytes, M Φ	M Φ , L.T et L.B	Antiviral
IFN- γ	L.Th1, NK	CPA, L.B	Expression HLA, anti-L.Th2
CSF	L.T, M Φ	Cellules souches	Hématopoïèse
TNF- α	CPA, NK, L.T, cellules endothéliales	Multiples	Inflammation

L.T: lymphocyte T, L.B: lymphocyte B, NK: lymphocyte NK, M Φ : macrophage,

CPA: cellule présentatrice d'antigène, HLA : molécule de présentation de l'Ag

Tableau 1 – origine et cibles des principales cytokines (8)

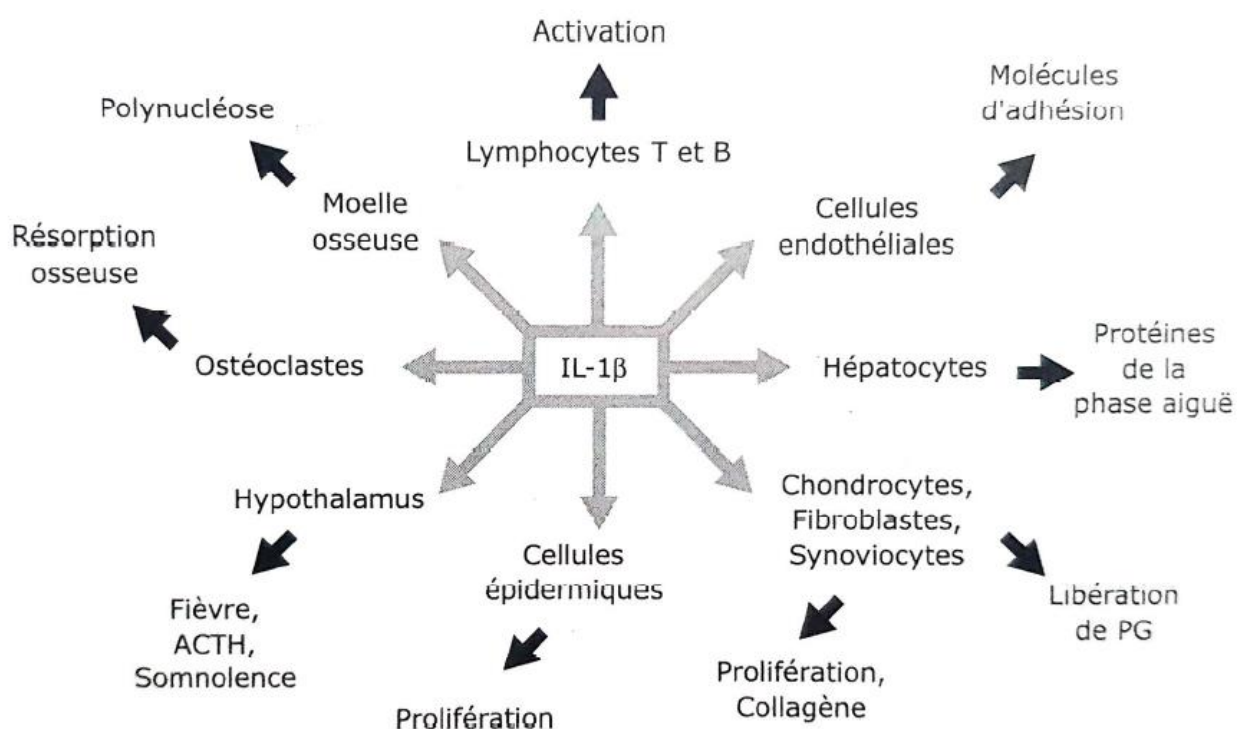


Figure 5- Propriétés biologiques de l'IL-1 β (8)

Elles agissent de façon conjointe en formant des réseaux de communication et des cascades de réactions. C'est la liaison de la cytokine à son récepteur spécifique qui permet la transduction d'un signal. Ce signal active l'expression d'un gène ou de plusieurs gènes particuliers permettant d'obtenir l'effet biologique voulu. Elles agissent en cascade et en réseau de régulation.

Les cytokines permettent le développement des réponses immunitaires à médiation cellulaire qui utilise les lymphocytes T cytotoxiques, et à médiation humorale qui utilise les lymphocytes B et les macrophages. En tout cas il s'agit bien ici de mettre en œuvre une réponse immunitaire spécifique, c'est-à-dire acquise.

Les cytokines ont la capacité d'induire une réaction inflammatoire et de contrôler la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire. Les cytokines régulent également l'hématopoïèse et participent au remodelage tissulaire.

Pour ce qui est de leur rôle dans le phénomène inflammatoire, il faut préciser qu'il existe des cytokines pro-inflammatoires (dont TNF-alpha, IFN-alpha et IFN-béta, IL-1 et IL-6), et anti-inflammatoires (TGF-béta, IL-10) de par les effets biologiques qu'elles engendrent.

a. Les molécules de reconnaissance du non-soi

Elles sont très diverses et très nombreuses de par leur nature biochimique, leur spécificité de reconnaissance et leur distribution tissulaire. Nous allons parler des deux grandes familles de ces molécules :

- **Les lectines :**

Ce sont des protéines qui reconnaissent des motifs polysaccharidiques rencontrés chez beaucoup de micro-organismes.

La fixation des lectines à leurs ligands microbiens se traduit par deux réponses :

- ✓ L'activation du complément qui permet la lyse des micro-organismes reconnus et le chimiotactisme des cellules phagocytaires.
- ✓ La phagocytose des micro-organismes reconnus (car les phagocytes possèdent des récepteurs à ces lectines). Ce mécanisme de facilitation de la phagocytose est appelé opsonisation et les lectines impliquées sont qualifiées d'opsonines.

- **Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps (Ac)**

Les récepteurs à l'antigène présents à la surface des lymphocytes B sont nommés BCR pour « B Cell Receptor », ce sont des immunoglobulines membranaires.

La reconnaissance d'un BCR pour un Ag entraîne une phosphorylation qui va activer les lymphocytes B. Cette activation provoque une prolifération de lymphocytes B avec différenciation en plasmocytes producteurs d'Ac et d'autres en lymphocytes B mémoire.

Les anticorps produits, encore nommés immunoglobulines, sont des glycoprotéines composées de chaînes lourdes et légères reliées entre elles par des ponts disulfures. Chacune de ses chaînes comporte une région constante C et une région variable V, qui sert de socle de reconnaissance pour la fixation de l'antigène.

Nous distinguons les cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Les IgM, d'affinité assez faible pour l'antigène, sont fabriquées lors de la réponse immunitaire initiale. Elles sont progressivement remplacées par les IgG, d'affinité forte pour l'antigène. Les IgA sont surtout abondantes au niveau des muqueuses respiratoires et digestives. Les IgE sont élaborées en grande quantité au cours des allergies. (La fonction biologique des IgD n'est pas connue précisément).

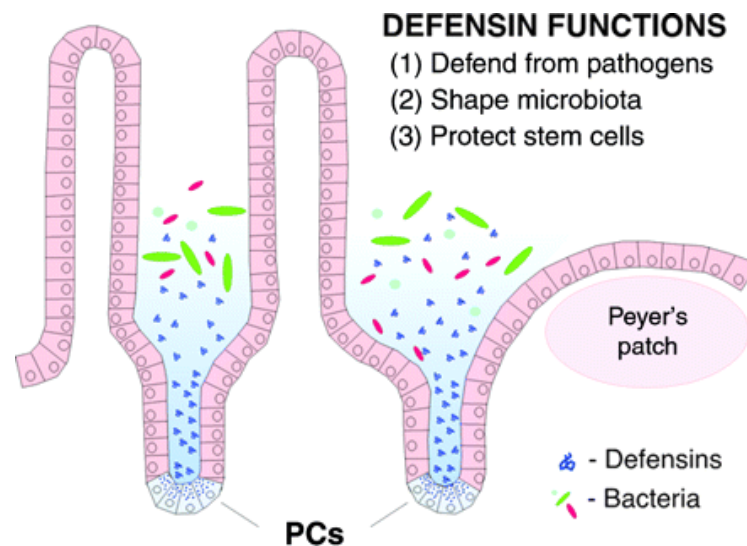
b. Les molécules d'élimination du non-soi

Comme pour les molécules de reconnaissance, un grand nombre de molécules circulantes sont dotées d'activités antimicrobiennes. Nous allons développer deux principaux groupes :

- **Les défensines**

Ce sont des peptides synthétisés essentiellement par les leucocytes (polynucléaires neutrophiles) et les cellules épithéliales, qui sont les cellules de Paneth (PCs) situées au fond

des cryptes intestinales. Ces molécules exercent leur effet létal en créant des pores dans les membranes. Elles exercent aussi un effet chimiotactique sur différentes cellules immunitaires, participent à la réparation tissulaire et limitent la réaction inflammatoire. Elles constituent la principale activité antimicrobienne au niveau des cryptes intestinales et un dysfonctionnement des cellules de Paneth peut induire une dysbiose.



Figures 6 – Fonctions des défensines (9)

- **Le système du complément**

Le système du complément est un ensemble de protéines enzymatiques solubles présentes dans le sérum sous forme inactive. C'est le principal effecteur de l'immunité humorale puisqu'il permet aux anticorps d'exercer leur action de défense (4). Il est constitué par une trentaine de protéines sériques, synthétisées par le foie, certaines cellules épithéliales et les monocytes/macrophages.

L'activation du complément est initiée par la reconnaissance d'une surface membranaire selon trois voies possibles :

- ✓ La voie classique qui est activée par des complexes Antigène-Anticorps, par des immunoglobulines agrégées, par la membrane des bactéries Gram négatif, par l'enveloppe des rétrovirus, par la protéine CRP (C-Reactiv Protein) importante dans l'inflammation et par d'autres molécules telles que l'ADN et certains lipides. Cette voie fait partie de l'immunité spécifique (ou adaptative) dont nous parlerons plus tard.

- ✓ La voie des lectines : la MBL (lectine liant le mannose) est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation. Cette voie est initiée lors de la fixation de cette MBL sur des résidus glucidiques de membranes microbiennes.
- ✓ La voie alterne est mise en jeu par de nombreuses structures polysaccharidiques (LPS), par la surface des bactéries, des levures...Elle fait partie de l'immunité innée (naturelle) et constitue une voie d'amplification de la réponse immunitaire.

Les rôles immunitaires du complément sont nombreux :

- ✓ Lyse de la plupart des virus enveloppés et des bactéries.
- ✓ Dégranulation des mastocytes et basophiles, ce qui permet le déclenchement de la réaction inflammatoire.
- ✓ Chimiotactisme des monocytes et des neutrophiles.
- ✓ Opsonisation pour favoriser la phagocytose.
- ✓ Elimination des complexes antigène-anticorps.

Le système immunitaire est donc présent dans tout le corps et assure ses différentes fonctions. Il est représenté par deux grandes réactions immunitaires, l'une constituant un bouclier pour les attaques immédiates, c'est l'immunité innée et l'autre s'occupant de la protection à long terme, c'est l'immunité adaptative.

L'immunité innée, ou naturelle, est constituée par des barrières anatomiques, physiologiques, phagocytaires et inflammatoires. Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme.

La réponse immunitaire adaptative, ou spécifique, est caractérisée par la reconnaissance spécifique d'antigène et la création d'une mémoire immunitaire.

Immunité innée	immédiate	0 - 4h	Reconnaissance de l'agent infectieux par des effecteurs préexistants
	induite	4 - 96h	Recrutement local d'effecteurs, activation et reconnaissance
Immunité adaptative		> 96h	Transport de l'antigène, reconnaissance par T et B naïves, prolifération

d'après P. Kourilskv. Collège de France. 2004

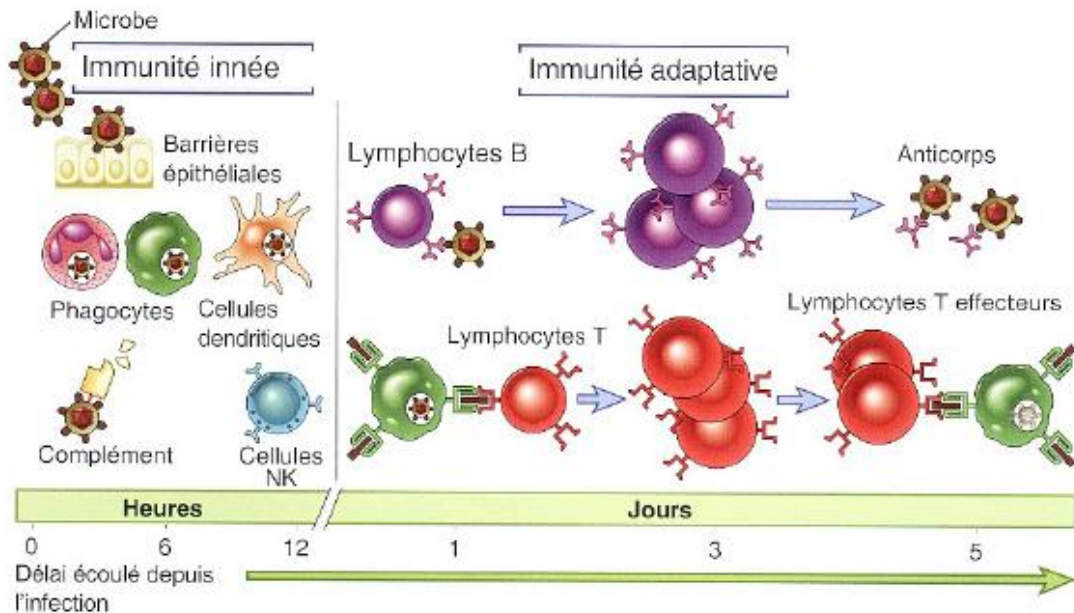


Figure 7 – Réponse immunitaire à l'infection (10)

II. Immunité innée

L'immunité innée est responsable de la protection initiale contre les infections. Elle bloque et élimine rapidement les pathogènes qui pénètrent dans les tissus de l'hôte. Cette défense est toujours présente chez les individus sains et permet de maintenir une bonne santé.

Elle comprend :

- ✓ La barrière mécanique, constituée par l'épithélium et le mucus qui se chargent de piéger et d'éliminer par péristaltisme les éléments pathogènes. Le mucus contient également des immunoglobulines A sécrétoires (10).
- ✓ La barrière chimique constituée des molécules anti microbiennes.
- ✓ Les facteurs solubles constitutifs que sont notamment les protéines du complément et les défensines, mais aussi de facteurs solubles issus de l'activation cellulaire tels que les cytokines.
- ✓ Les lymphocytes NK font partie intégrante de la défense immunitaire innée. Elles sont capables de sécréter rapidement un grand nombre d'effecteurs chimiques et d'entraîner une cytotoxicité par lyse cellulaire.
- ✓ Les phagocytes.

La flore bactérienne commensale constitue aussi une barrière contre les pathogènes puisqu'elle permet la sécrétion de substances antimicrobiennes qui empêchent la croissance de bactéries indésirables. De plus, ce microbiote commensal est en concurrence avec les envahisseurs pathogènes et empêche ainsi ces derniers de coloniser le tractus intestinal de l'hôte (11).

Cette immunité innée stimule la réponse immunitaire adaptative, il y a une véritable coopération entre les deux immunités.

III. Immunité adaptative

L'immunité adaptative, aussi appelée immunité spécifique ou acquise, fait appel aux lymphocytes T et aux lymphocytes B.

La réponse mise en jeu est ici plus **spécifique** qu'avec l'immunité innée vue précédemment. De plus, il y a une augmentation du nombre de lymphocytes spécifiques de l'antigène reconnu, ce phénomène s'appelle l'**expansion clonale**. Quelques jours après l'activation, les lymphocytes T commencent à proliférer. Les lymphocytes T naïfs deviennent des lymphocytes T effecteurs et quittent les organes lymphoïdes secondaires pour migrer vers le site de l'infection. En parallèle les lymphocytes B naïfs reconnaissent l'Ag, s'activent aussi et se différencient en cellules effectrices qui sont les plasmocytes sécréteurs d'Ac.

Il y a ensuite l'instauration d'une **mémoire** immunitaire sur le long terme qui persiste à l'arrêt de la réponse immunitaire déclenchée.

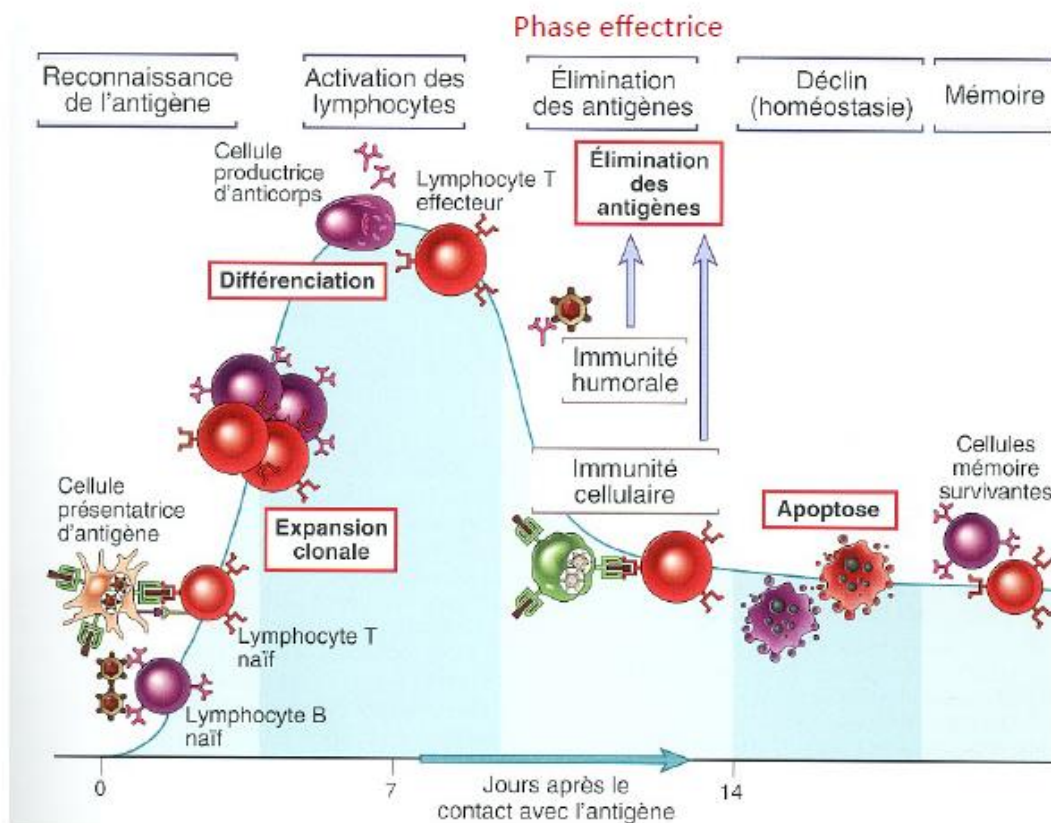


Figure 8 - Les différentes phases de la réponse adaptative (10)

L'immunité adaptative comprend l'immunité à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire. L'immunité à médiation humorale comprend le déploiement des lymphocytes B et donc de plasmocytes producteurs d'Ac, tandis que l'immunité à médiation cellulaire concerne les lymphocytes T et leur pouvoir de cytolyse.

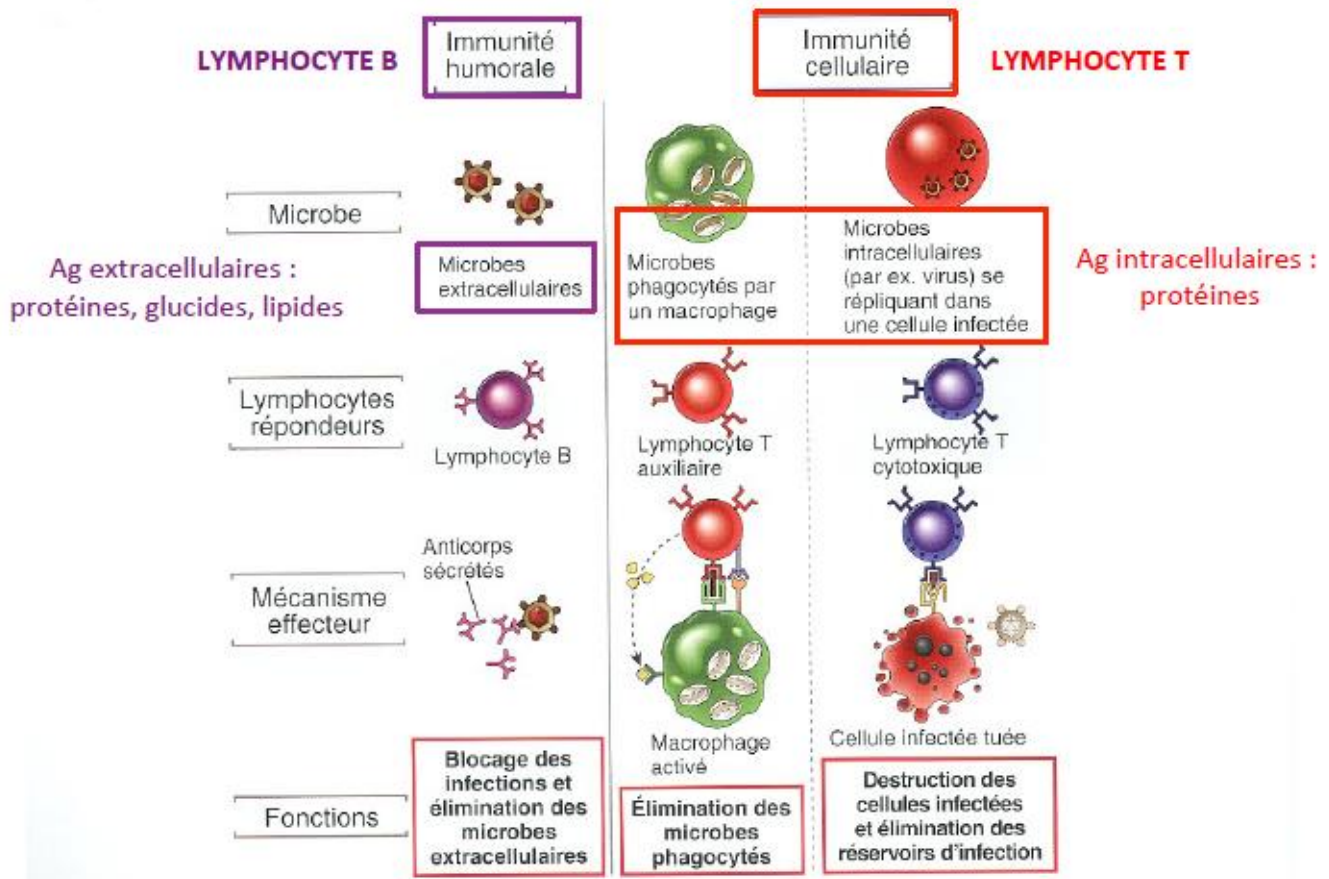


Figure 9 - L'immunité humorale et l'immunité cellulaire (10)

- **Immunité à médiation humorale :**

Elle fait intervenir les immunoglobulines qui sont sécrétées par les lymphocytes B. Chaque cellule sécrète un anticorps de spécificité unique. Nous avons déjà vu qu'il existait plusieurs classes d'immunoglobulines. Il faut distinguer les Ig transmembranaires (essentiellement IgM et IgD) et les Ig circulantes (IgM, IgG, IgA et IgE). Les IgA sont les plus importantes concernant le déploiement de l'immunité muqueuse. Les IgE ont un rôle important dans les phénomènes allergiques en se liant au fragment constant de leur récepteur présent à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette fixation entraîne une dégranulation des mastocytes et des basophiles. Le résultat de cette dégranulation est un phénomène inflammatoire. Les IgM et les IgG sont dominantes sur le plan de l'immunité systémique.

Le clivage d'une IgG par une enzyme, la papaïne, sépare deux fragments : Fab qui se lie à l'antigène (antigen binding) et le bloque et le fragment Fc qui active différents mécanismes effecteurs. En effet les anticorps ne détruisent pas directement l'agresseur, mais grâce à leur fragment Fc, ils vont entraîner l'accrochage de divers éléments qui vont s'accoler à l'agresseur et le détruire.

- **Immunité à médiation cellulaire :**

Les lymphocytes T sont spécialisés dans la destruction des cellules infectées ou des cellules cancéreuses. Ils reconnaissent l'antigène présenté par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) couplé avec les molécules du CMH.

Les lymphocytes NK sont spécialisés dans la destruction des cellules cancéreuses ayant perdu l'expression des molécules du CMH de classe I. En effet, les cellules NK peuvent, soit s'accrocher au fragment Fc des anticorps, soit reconnaître les peptides antigéniques tumoraux isolés.

Les lymphocytes T auxiliaire CD4 activent à la fois la réponse immunitaire humorale et cellulaire. Ils sécrètent les cytokines qui recrutent et activent d'autres leucocytes afin qu'ils phagocytent et détruisent les pathogènes. Il y a une augmentation de la perméabilité vasculaire, une attraction pour les polynucléaires et une activation pour les macrophages.

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques reconnaissent les peptides provenant d'Ag protéiques intracellulaires (cytosoliques) associés au CMH I et se différencient en lymphocyte T effecteur, ayant une activité cytotoxique majeure contre des cellules infectées par des microorganismes pathogènes ou contre des cellules cancéreuses.

Lors de cette réponse immunitaire, un phénomène de **tolérance au soi** se met en place. Il est prévu au niveau du thymus lors de l'éducation des lymphocytes T, où sont éliminées ou bien différenciées les cellules qui réagissent aux antigènes du soi. Cette tolérance au soi est très

importante, tout comme la tolérance envers certains antigènes étrangers, dont ceux de notre flore bactérienne commensale. Ceci dans le but de prévenir toute pathologie immune. C'est tout particulièrement le rôle tenu par les lymphocytes T régulateurs (LTreg) qui permettent de diminuer la réponse immunitaire engendrée par un stimulus qui n'est pas à risque.

IV. La réaction inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme de défenses contre certaines agressions, d'origines infectieuses ou non infectieuses. C'est une réaction des tissus vascularisés, permettant l'accumulation de plasma et de cellules spécialisées au site de l'agression. Interviennent principalement les polynucléaires neutrophiles, les macrophages/monocytes, et de nombreux médiateurs.

Il est classique d'opposer la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire. La première n'est pas spécifiquement dirigée contre un antigène et ne possède pas de mémoire. Elle est considérée comme un mode de défense précoce. La seconde, spécifique et pourvue de mémoire, est considérée comme un mode de défense plus tardif.

La réaction inflammatoire dispose de ses propres cellules : les polynucléaires neutrophiles et de médiateurs particuliers comme les kinines, le système de la coagulation, la fibrinolyse, histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes, la cytokine IL-1 et les TNF...

La réponse immunitaire a aussi ses propres cellules : lymphocytes T et B, cellules NK, avec une action effectrice guidée vers la cible par la fixation de l'anticorps sur l'antigène, et une cytokine, l'IL-2 exclusivement impliquée dans la réponse immunitaire.

Mais nous relevons aussi beaucoup de points communs :

- ✓ Les macrophages/monocytes jouent un rôle dans les deux réactions. Ils participent à l'inflammation par leur action de phagocytose, par leur émission de cytokines et par leur transformation en barrage et ils participent à l'immunité par leur présentation de l'Ag aux lymphocytes, par l'émission de cytokines aussi et par leur activation qui les transforme en cellules effectrices.
- ✓ Les anticorps et le système du complément interviennent aussi dans l'inflammation car le fragment Fc de certains Ac et les facteurs du complément permettent l'accrochage des polynucléaires neutrophiles et des macrophages à l'agresseur. Les IgE

sont les principales responsables de la dégranulation massive des polynucléaires basophiles et des mastocytes.

- ✓ La majorité des cytokines ont un impact à la fois sur l'immunité et sur l'inflammation.

Parfois l'inflammation précède l'immunité, c'est le schéma classique, mais parfois l'immunité précède l'inflammation, comme dans certaines maladies auto-immunes.

V. **Equilibre/déséquilibre**

Pour dire que ce système immunitaire si complexe soit en équilibre, nous pouvons retenir que tant que les différentes cellules sont présentes en quantités suffisantes et dans un équilibre de leurs fonctions, l'harmonie régnera dans ce système. La théorie de la régulation immunitaire implique l'homéostasie entre les cellules tueuses cytotoxiques et les cellules auxiliaires (Th1, Th2 et Th3). Le rôle de régulation de la réponse est largement tenu par les lymphocytes T auxiliaires et il est très important que l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2 soit maintenu. (12)

Le typage lymphocytaire permet d'évaluer l'équilibre du système immunitaire. Il s'agit d'un bilan qui donne une vue d'ensemble des différentes populations lymphocytaires et de l'état global du système. Il permet de mettre en évidence des hyper ou hypo activités et des anomalies dans la communication entre les différentes voies de l'immunité adaptative.

La perte de l'état d'équilibre peut être due à un déficit immunitaire, à des hypersensibilités ou plus simplement à une hyper ou hypoactivité du système.

1. Déficit immunitaire

Les déficits immunitaires sont des situations pathologiques liées à une insuffisance d'une ou plusieurs fonctions immunologiques (15). Ils peuvent être primitifs ou acquis. Le déficit primitif est un ensemble de pathologies héréditaires ou génétiques lié à une insuffisance primitive des moyens de défense. Le déficit acquis est secondaire à une pathologie affectant le système immunitaire et entraînant son dysfonctionnement par la suite, comme par exemple une chimiothérapie, une brûlure, la malnutrition...

Le déficit peut porter sur l'immunité humorale ou cellulaire. Dans le déficit humoral, nous observons une diminution voire une absence d'anticorps. Le déficit cellulaire peut être spécifique (lymphopénie) ou non spécifique (neutropénie).

2. Hypersensibilité

L'hypersensibilité est une réaction immunitaire inappropriée, exagérée et excessive du système immunitaire vis-à-vis d'un antigène qui ne représente pas de danger pour l'organisme.

La classification de Gell et Coombs (1975) répartit l'hypersensibilité en quatre types selon la forme d'action et le temps de réponse. Les trois premiers sont médiés par des anticorps, le quatrième par les cellules T et les macrophages.

(13)

- Type 1 : immédiate avec production d'IgE, c'est le cas de l'allergie
- Type 2 : cytotoxique
- Type 3 : à complexes-immuns
- Type 4 : hypersensibilité retardée à médiation cellulaire

L'allergie est une réaction immunitaire humorale avec production exagérée d'anticorps IgE. Les affections allergiques telles que l'asthme, l'eczéma, et quelques allergies alimentaires, montrent un déséquilibre et une certaine prédominance du système Th2. (14)

3. Auto-immunité

Une maladie auto-immune apparaît lorsque le système immunitaire s'attaque à ses propres cellules. Ces maladies sont multifactorielles : facteurs génétiques, infectieux, endocriniens, médicamenteux...Elles peuvent être spécifiques d'un organe : muscle et nerf (sclérose en plaques), glandes endocrines (diabète de type 1), ou systémiques (polyarthrite rhumatoïde).

Elle témoigne de la présence d'anomalies dans la régulation de la réponse immunitaire habituellement assuré par l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2. Lorsque les cellules Th2 deviennent dominantes, elles favorisent l'auto-immunité.

4. Les principales causes du déséquilibre

La malnutrition est une des principales causes de déséquilibre ou de faiblesse du système immunitaire. En effet, en raison de sa complexité et de son importance, le système immunitaire exige la participation de tous les éléments nutritifs pour se maintenir dans un bon état de fonctionnement et d'équilibre. Notre « armée » de globules blancs est très sensible à l'apport qualitatif et quantitatif des micronutriments. Quantitatif car l'apport d'énergie influe sur le fonctionnement du système immunitaire et les nutriments sont nécessaires à la synthèse et à la sécrétion des molécules de l'immunité. Qualitatif car les lymphocytes ont besoin d'acides aminés essentiels pour se construire. (15)

En effet il y a donc beaucoup de micronutriments nécessaires, en voici les principaux :

- Le magnésium active les lymphocytes.
- Le sélénium maintient l'intégrité des cellules immunitaires.
- Le manganèse participe à la synthèse des anticorps.
- Le cuivre lutte contre l'inflammation.
- Le zinc permet la maturation des lymphocytes et les protège de l'apoptose.
- La glutamine est nécessaire pour la prolifération des lymphocytes T et pour la production des cytokines par les lymphocytes et les macrophages.
- L'arginine contrôle la réponse immunitaire en contrôlant les voies de signalisation dans les macrophages et stimule la réactivité immunitaire des lymphocytes.
- L'acide folique et les autres vitamines du groupe B sont également considérés comme essentiels dans la réponse immunitaire.
- La vitamine D exerce une influence sur les cellules T régulatrices qui modulent l'équilibre des cellules Th1/Th2. Le récepteur membranaire de la vitamine D régule le nombre de cellules immunitaires mises en circulation. L'activation du récepteur augmente la synthèse des peptides antimicrobiens dans les réponses immunitaires innées et adaptatives.
- La vitamine A est importante pour les barrières épithéliales et pour la production des lymphocytes.
- Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont à l'origine de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires puissants (résolvines et protectines).

Une alimentation déséquilibrée est une source de carences micronutritionnelles. Les carences en lipides essentiels, en vitamines ou en minéraux affaiblissent l'immunité.

Une alimentation de mauvaise qualité, comme lors de l'utilisation des huiles transformées et chauffées, riche en acide gras trans, induisent une dominance Th2 et déséquilibre le système immunitaire.

Globalement, la malnutrition sera à l'origine de réponses immunitaires inadéquates liées à des perturbations fonctionnelles ou organiques, qu'elles portent sur les organes, les cellules ou les médiateurs de l'immunité.

L'alimentation a une place très importante, un chapitre y sera consacré dans ce travail plus tard.

Les polluants environnementaux, en particulier les pesticides, sont le deuxième responsable du déséquilibre de l'immunité.

Le mode de vie comme **la sédentarité, le manque de sommeil** et en particulier **le stress** sont d'autres facteurs de déséquilibre. Un stress trop long ou trop intense dérègle l'équilibre immunitaire et renforce les réactions allergiques. En effet le taux de cortisol est mis en jeu dans l'équilibre des deux stratégies Th1 et Th2.

L'utilisation de **médicaments** comme les corticoïdes qui, à fortes doses, diminuent le nombre de lymphocytes circulants et la production des Th1 au profit des Th2. Les corticostéroïdes, les oestrogènes et les hypocholestérolémiants épuisent l'organisme en vitamines et minéraux abaissant ainsi les résistances naturelles et augmentant la vulnérabilité aux infections.

Pour maintenir l'équilibre immunitaire il est donc nécessaire de maintenir une alimentation équilibrée quantitativement et qualitativement et d'avoir une bonne hygiène de vie. Une activité physique régulière exerce une action bénéfique en augmentant la production de lymphocytes T, des polynucléaires neutrophiles et de l'IL-2.

La flore intestinale joue un grand rôle dans l'immunité. Nous allons en parler dans le chapitre suivant.

Partie B – Le microbiote intestinal

Nous savons aujourd'hui que notre organisme contient des milliards de bactéries et que ces bactéries sont non seulement non pathogènes mais aussi indispensables au bon fonctionnement de celui-ci.

Au niveau intestinal elles forment le microbiote intestinal, c'est l'organe le plus colonisé avec 99 % des micro-organismes de l'ensemble du corps humain (16), et qui joue un rôle clé dans la digestion et dans l'immunité.

Cet écosystème se met en place dès la naissance et durant nos premières années. Il se stabilise ensuite et nous vivons avec lui en symbiose tout au long de notre vie.

Cependant, son équilibre est fragile et des pathologies, aussi bien digestives (syndrome du côlon irritable...), que non digestives (allergies, eczéma...) peuvent apparaître. Il s'agit de dysbiose.

I. Généralités

Le microbiote intestinal correspond donc à l'ensemble des microorganismes qui vivent dans le tractus digestif. Le nombre de cellules bactériennes composant la flore intestinale est estimé à 100 000 milliards, soit plus de dix fois le nombre total de cellules constituant notre corps. (17)

Les espèces bactériennes qui la composent appartiennent à plus de 1000 espèces différentes et chaque individu en héberge en moyenne 160. La flore subit des variations importantes quantitatives et qualitatives tout au long du tube digestif. C'est au niveau du côlon que la population est la plus abondante, constituée de façon dominante de genres anaérobies stricts. Cela représente une biomasse de 1 à 2 kg et 40 % du poids fécal. (18)

L'étude du microbiote intestinal a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale, comme un véritable « organe caché » dont les activités sont multiples et ne cessent d'être explorées et découvertes. (19)

II. Composition du microbiote

1. Les bactéries

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes dépourvus de noyau et d'organites spécifiques (mitochondries, chloroplastes). Elles possèdent une membrane entourée par une paroi plus ou moins épaisse et à l'intérieur de ces cellules se trouve le matériel génétique constitué d'une seule molécule d'ADN circulaire et de plasmides. (20)

Les bactéries qui composent le microbiote sont, au même titre que tous les autres organismes vivants, classées selon plusieurs niveaux taxonomiques qui sont : le domaine, le règne, le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et enfin l'espèce. Exemple d'*Escherichia coli* :

TAXON	Exemple
Domaine	Bacteria
Règne	Procaryotae
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Famille	Enterobacteriaceae
Genre	Escherichia
Espèce	Escherichia coli

Tableau 2 : Classification taxonomique d'*Escherichia coli*.

Les bactéries qui composent le microbiote intestinal humain peuvent aussi être classées en fonction de leur besoin en oxygène comme suit:

- Les aérobies strictes ne peuvent se développer qu'en présence d'oxygène.
- Les anaérobies strictes ne peuvent se développer qu'en absence d'oxygène.
- Les aérobies-anaérobies facultatives vivent en présence d'oxygène mais peuvent survivre sans.

- Les anaérobies-aérobies facultatives vivent en absence d'oxygène mais peuvent le tolérer. (20)

•

2. Les différents types de flores intestinales

Après la colonisation bactérienne du tube digestif chez le nourrisson, la composition du microbiote intestinal est unique à chaque individu. Des approches culture-indépendantes et, plus récemment, l'avènement du séquençage haut débit ont permis de décrire précisément la structure et la diversité du microbiote intestinal. (19)

Plus de 95 % des bactéries qui le composent peuvent être réparties en 4 phylums majeurs : **firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria.**

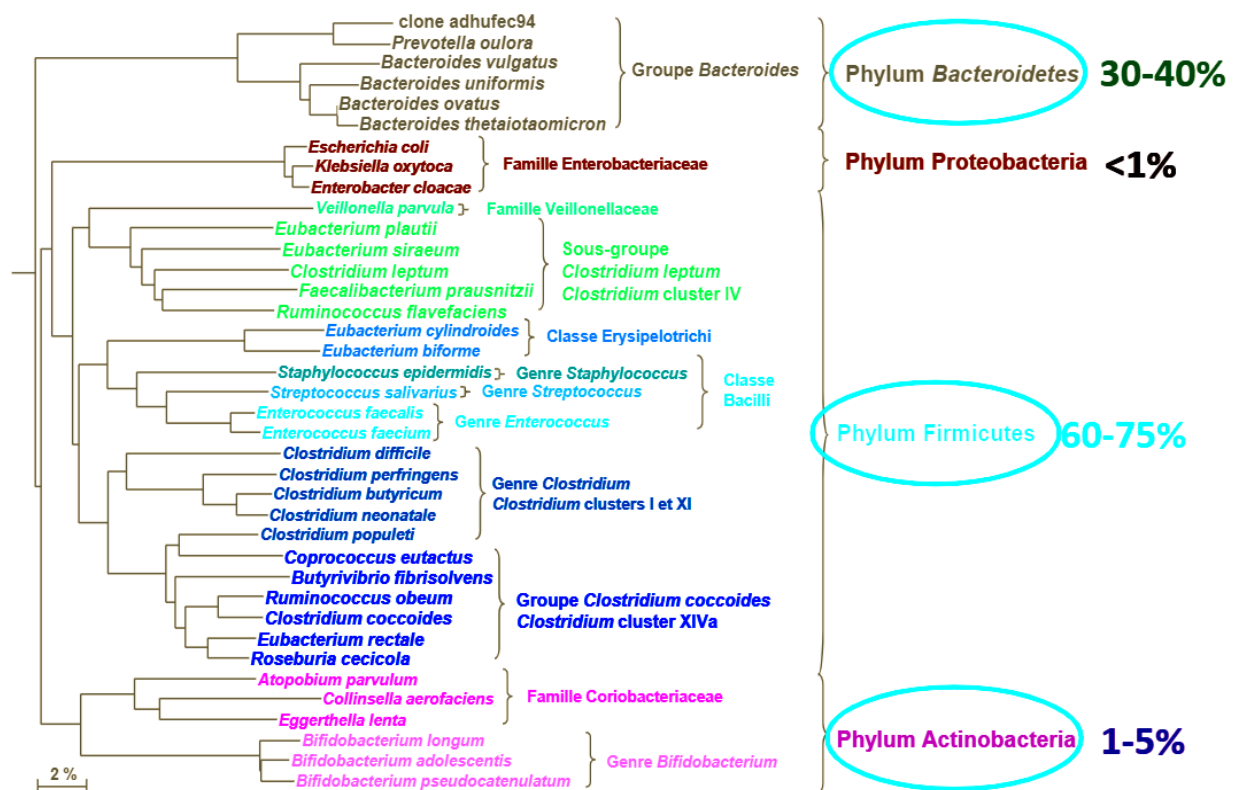


Figure 10 - Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte sain. (21)

Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phylums dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60-75 % et 30-40 %.

Le phylum des Firmicutes contient notamment les genres *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Eubacterium*.

Le phylum des Bacteroidetes contient entre autres les genres *Bacteroides* et *Prevotella*.

Le phylum des Actinobacteria contient le genre des *Bifidobacterium*.

Le phylum des Proteobacteria contient le genre *Escherichia*, *Klebsiella* et *Enterobacter*.

Phylum	Bactéries principales (genres)
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i>
Firmicutes	<i>Eubacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>

Tableau 3 : Principales bactéries constituant le microbiote intestinal humain adulte sain (22)

De plus, nous pouvons distinguer 2 types de flores dans la flore digestive colique, une flore endogène résidente et une flore de transit.

a. La flore endogène résidente

La flore autochtone est également appelée flore endogène ou résidente. Elle comprend l'ensemble des espèces bactériennes qui sont présentes en permanence dans

l'écosystème intestinal d'un individu. Elles ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement. Cette flore est caractéristique d'un individu et comprend une flore dominante et sous dominante :

- La flore dominante est constituée de bactéries dont la concentration est importante (entre 10^9 et 10^{11} UFC/g de contenu colique). Ce sont essentiellement des bactéries anaérobies strictes. Elle comprend une flore de fermentation composée par les germes saccharolytiques des genres *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Lactobacillus*, mais aussi une flore de putréfaction retrouvée par les bactéries protéolytiques : *Bactéroides*, *Clostridium*, ...

C'est cette flore dominante qui contribue le plus significativement aux fonctions de l'écosystème intestinal. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence la stabilité de la diversité de cette flore. En effet, elle possède la capacité de revenir progressivement à sa diversité d'espèces initiale après une perturbation comme un changement de régime alimentaire, une infection intestinale ou une prise d'antibiotiques par exemple. Cette faculté à résister aux modifications est la résilience. (23)

- La flore sous dominante est constituée de bactéries dont la quantité est minoritaire (entre 10^6 et 10^8 UFC/g de contenu colique). Ce sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives dont les *Lactobacillus* mais aussi d'autres espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* comme *E. coli* et les genres *Streptococcus* et *Enterococcus*. (24) Une multiplication excessive et non contrôlée de ces dernières peut être à l'origine de conséquences pathologiques. La flore sous dominante est beaucoup moins stable que la flore dominante sur le plan qualitatif. (25)

b. La flore de transit

La flore allochtone est une flore de transit constituée d'espèces bactériennes qui ne sont présentes qu'un laps de temps court dans le système digestif, elles le traversent sans pouvoir le coloniser (sauf en cas de situation pathologique). Elles proviennent surtout de l'alimentation et ne persistent pas, elles ne jouent aucun rôle. Certaines de ces bactéries sont potentiellement pathogènes mais leur toxicité ne s'exprime pas car elles sont réprimées par le microbiote autochtone. Il est représenté par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, mais aussi par des *Pseudomonas*, des *Staphylococcus* et

des levures essentiellement du genre *Candida*. Leur quantité est toujours inférieure à 10^6 UFC/g de fèces. (24)

Malgré des similitudes entre les individus concernant les phylums et genres majoritaires, chaque flore intestinale est une composition unique d'espèces bactériennes qui s'est habilement adaptée à son hôte. Le profil du microbiote est spécifique à chaque individu, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Ainsi, il est impossible de définir une flore « idéale », riche en « bonnes bactéries » et graciée de « mauvaises bactéries », qui serait valable pour tous les individus. (25)

Il faut rappeler que les analyses qui mènent à ces données sont réalisées sur des prélèvements fécaux. Ces derniers donnent une bonne image du microbiote présent dans la partie distale du côlon mais ne représente pas réellement la composition du microbiote intestinal humain, on parle d'un reflet imparfait du microbiote colique.

3. La répartition topographique de la flore intestinale

La répartition de la flore intestinale en fonction du site digestif est très complexe à étudier et suppose la collecte d'échantillons intra-intestinaux des différents compartiments du tube digestif. (26)

Le microbiote intestinal n'est pas distribué de façon homogène. Sa répartition dépend de la teneur du milieu en oxygène, des sécrétions du tube digestif haut, des nutriments disponibles et de la vitesse du transit. Sa composition va donc varier tout au long du tractus digestif, mais aussi transversalement entre la lumière et la muqueuse intestinale. (18)

La densité et la composition de la flore microbienne varient selon les segments du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal.

La bouche, dont le muscle le plus puissant du corps se trouve être celui de la mâchoire, va jouer son rôle dans la digestion grâce à la mastication, mais aussi grâce aux sucs digestifs et aux bactéries présentes.

Dans l'estomac, il y a très peu de bactéries en raison de l'acidité gastrique. Les premiers segments de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) sont pauvres en bactéries aussi. Seuls quelques espèces aérobies-anaérobies facultatives (*Streptococcus* et *Lactobacillus*) y vivent (Cf figure 11). Le péristaltisme intestinal, important à ce niveau, induit des temps de transit courts et empêche les bactéries de s'y maintenir. Au fur et à mesure que nous descendons vers l'extrémité terminale de l'intestin grêle, le microbiote devient de plus en plus abondant et diversifié. Il atteint 10^8 bactéries/g de contenu au niveau de l'iléon terminal et 10^{12} au niveau du côlon. Le temps de rétention long favorise la colonisation et la croissance bactérienne. A ce niveau, le pH est neutre et le potentiel d'oxydo-réduction est bas ce qui explique le développement majoritaire d'une population bactérienne anaérobie. Le côlon est la zone où la flore est la plus riche et la plus diversifiée.

Le microbiote intestinal varie également transversalement de la lumière à la muqueuse intestinale. Les bactéries peuvent être associées à la muqueuse intestinale et former un biofilm. D'autres sont localisées au niveau de la lumière intestinale sous forme libre ou fixée aux particules alimentaires. (18)

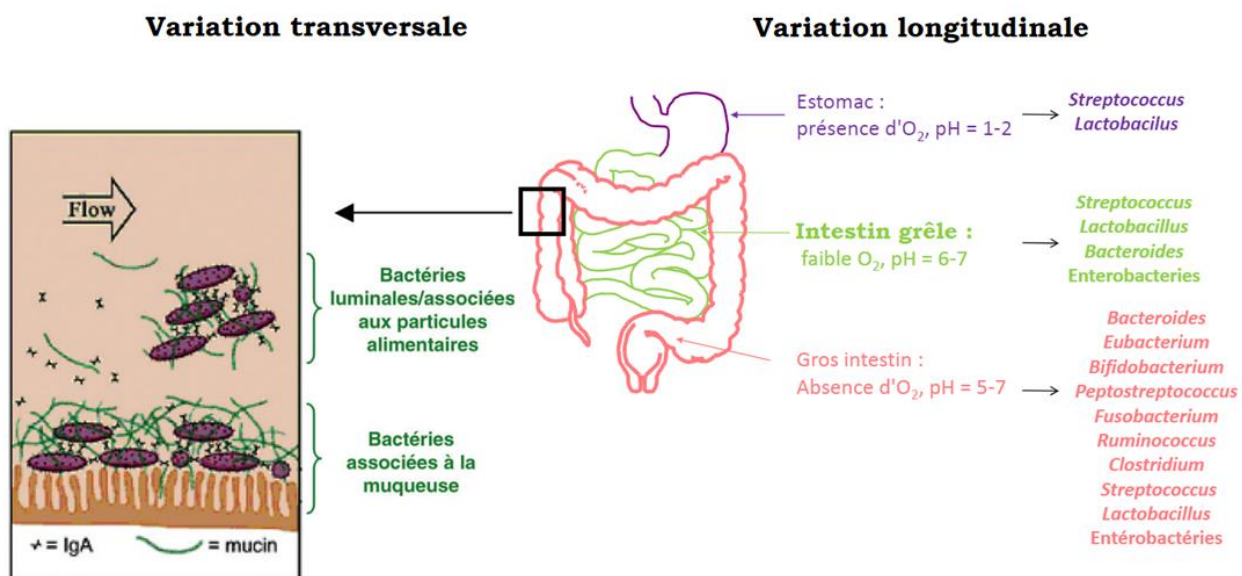


Figure 11 – Répartition du microbiote dans le système digestif de l'Homme (18), (21)

III. Mise en place du microbiote

L'établissement de la flore digestive est un phénomène complexe, mais relativement bien connu aujourd'hui.

Le tube digestif du nouveau-né, stérile *in utero*, est aussitôt colonisé au moment de la délivrance par des bactéries provenant de la flore fécale (entérobactéries et bifidobactéries) et vaginale (lactobacilles) de la mère et aussi de l'environnement. (27)

La composition du microbiote montre une grande variabilité interindividuelle, toutefois, un schéma d'implantation initial en quatre phases se dégage : les bactéries aérobies-anaérobies facultatives sont les premières colonisatrices. Ces bactéries vont consommer l'oxygène du milieu entraînant une diminution du potentiel d'oxydo-réduction de la lumière du tube digestif. Cela permet l'implantation, dans un deuxième temps, des bactéries anaérobies strictes qui domineront ensuite.

Voici le schéma d'implantation résumé en quatre phases, pour un enfant né à terme et allaité :

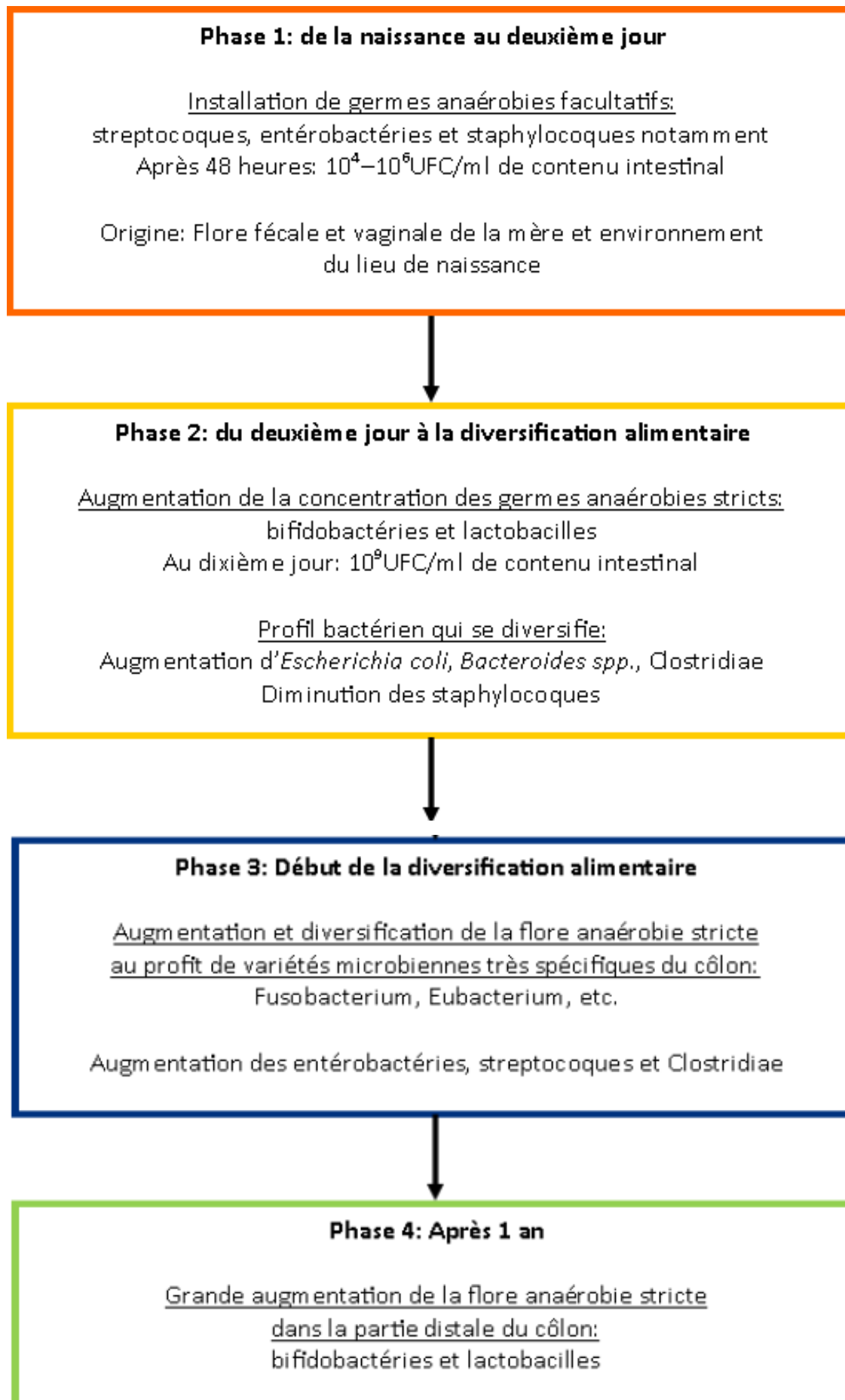


Figure 12 - Etablissement de la flore chez le nouveau-né (28)

Au moment de la diversification alimentaire, qui a lieu vers le quatrième mois, les bactéries doivent s'adapter à la dégradation de fibres alimentaires, ce qui entraîne une diversification du microbiote. La composition de cette flore est spécifique d'un individu, constituant une véritable « carte d'identité ». Cette flore complexe et stable n'est obtenue qu'entre 2 et 4 ans.

Une perturbation des schémas de colonisation microbienne au début de la vie peut avoir des effets à long terme sur l'hôte et éventuellement la survenue de maladie. En effet des aberrations dans ces schémas ou une distorsion de l'écologie microbienne au début de la vie pourraient prédisposer le nourrisson au développement de maladies à médiation immunitaire. Le microbiote intestinal a été associé à des maladies de type Th2 telles que l'allergie, la respiration sifflante et l'asthme, ainsi qu'à des maladies de type Th1, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, le diabète et l'obésité. De même, dans les maladies à médiation non immunitaire, telles que les coliques infantiles ou le syndrome du côlon irritable, la composition du microbiote fécal était différente de celle des témoins sains. (29)

Un grand nombre de facteurs sont impliqués dans la mise en place de la flore intestinale. Notamment le **mode de délivrance**, **l'alimentation** et **la charge bactérienne environnante**.

Pour exposer cette partie, nous nous sommes basée sur plusieurs études sur les influences externes de la composition microbienne de l'intestin. Une des études comporte un échantillonnage composé de 1032 matières fécales de nourrissons de 1 mois, c'est l'étude de cohortes KOALA aux Pays-Bas. (30)

- **Influence du mode d'accouchement :**

Les enfants nés par voie vaginale sont colonisés en premier lieu par les bactéries fécales et vaginales de leur mère, tandis que les enfants nés par césarienne ne sont exposés qu'aux bactéries de l'environnement hospitalier et des personnels soignants.

Dans l'étude KOALA, les nourrissons nés par césarienne avaient un nombre inférieur de bifidobactéries et de *Bacteroides*, mais la colonisation par des bactéries d'origine cutanée ou de l'environnement (*Clostridium* par exemple) sera en revanche plus élevée que chez les nourrissons nés par voie vaginale. Le taux de colonisation de *Clostridium perfringens* est de

57 % chez les nouveau-nés venus au monde par césarienne contre 17 % pour une naissance par voie vaginale. (31)

De plus, a été constaté une hausse de 20 % de la prévalence d'asthme et de phénomènes allergiques chez les enfants nés par césarienne (32). Ceci est le résultat de la proportion diminuée en microorganismes à vocation protectrice que sont les *Bifidobacterium* et les *Bacteroides*.

- **Influence de l'alimentation**

Le mode d'alimentation du nouveau-né est l'un des facteurs les plus étudiés. En effet, différentes études ont démontré les divergences de composition du microbiote intestinal chez des enfants nourris au sein comparé à ceux nourris au lait infantile. Les nouveau-nés allaités ont une flore moins diversifiée mais plus protectrice par rapport aux nouveau-nés nourris au lait artificiel.

Dans l'étude KOALA, la différence la plus notable est la colonisation dominante par les bifidobactéries et les lactobacilles chez le nouveau-né allaité. Parallèlement l'implantation des entérobactéries (telle que *E.coli*), et surtout des *Clostridium difficile* et des *Bacteroides* est retardée et moins importante.

De nombreux autres travaux ont recherché les composants du lait responsables de cette colonisation dominante du genre *Bifidobacterium*. L'hypothèse retenue est que le lait maternel contient plus de facteurs bifidogènes que le lait artificiel. Ce qui signifie une plus grande capacité à augmenter le niveau de population de bifidobactéries au sein de la flore bactérienne. Ces facteurs sont :

- ✓ Une plus faible teneur en protéines et en phosphore.
- ✓ Une concentration élevée en lactose.
- ✓ Une capacité tampon réduite : ce qui abaisserait le pH en inhibant ainsi le développement d'une flore putréfactive, au bénéfice d'une flore fermentante essentiellement composée de bifidobactéries. La sécrétion importante par cette flore d'acide acétique et d'acide lactique entretiendrait le développement des bifidobactéries.
- ✓ Des protéines particulières telles que le lysozyme, la lactoferrine, les immunoglobulines (IgA surtout).

- ✓ La présence d'oligosaccharides : ils ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives humaines et ne sont donc pas assimilés au niveau de l'intestin grêle, constituant ainsi les véritables facteurs bifidogènes du lait maternel. (33)

Il a aussi été observé que les enfants nourris avec du lait infantile sont plus touchés par les troubles gastro-intestinaux tels que les diarrhées infectieuses et ont un risque plus élevé de développer des allergies, notamment alimentaires. L'absence d'allaitement représente donc un risque important de dysbiose.

De plus, le lait maternel est une source importante de bactéries pour le nourrisson. Un apport de 800 ml de lait par jour équivaut à une ingestion de 10^5 à 10^7 bactéries commensales. Ces bactéries sont notamment des staphylocoques, des streptocoques et des bifidobactéries. Il a été démontré une hypothèse de voie dite « entéro-mammaire », c'est-à-dire que les bactéries commensales présentes dans l'intestin de la mère rejoindraient la glande mammaire par voie endogène à l'aide des cellules dendritiques et des macrophages. Cet apport est un élément important puisqu'il est bénéfique au développement du système immunitaire de l'enfant. (34)

En effet, à la naissance le système immunitaire de l'enfant est immature et le rend vulnérable aux infections. Le lait maternel n'est pas qu'une source de nutrition, il renferme effectivement de nombreuses cellules immunitaires afin de procurer à l'enfant de quoi renforcer ses défenses. Le colostrum, qui est le lait produit dans les premiers jours suivant l'accouchement, contient environ 4 milliards de cellules par litre. De ce nombre, 5 à 10 % sont des lymphocytes.

La plupart des lymphocytes du lait maternel sont des cellules T (83 %) et, une petite portion, des cellules B (6 %). Certaines de ces cellules sont déjà activées et disposent d'une mémoire immunologique. Elles sont donc prêtes à agir pour défendre l'enfant contre une infection potentielle.

Ainsi, les lymphocytes T présents dans le lait maternel compensent pour l'immaturité de ceux du nouveau-né mais aussi pour l'inefficacité de ses macrophages. De plus, ils favorisent la maturation de ces mêmes cellules. (35) Le lait maternel favorise donc le développement du système immunitaire ainsi que le développement d'une flore intestinale dominée par les Bifidobactéries qui sont bénéfiques pour la santé.

- **Influence de l'environnement**

L'environnement joue un rôle important dans la colonisation intestinale.

Un enfant né dans un pays développé, où les conditions d'hygiène sont strictes, a une colonisation intestinale par les bifidobactéries moins importante. De la même façon, il existe aussi une différence significative entre les flores d'enfants nés à domicile et ceux nés en milieu hospitalier dans un même pays. (10) Ce retard de colonisation est très probablement lié à l'excès d'hygiène mis en place à l'hôpital et qui se poursuit parfois à domicile. Ce syndrome d'« hyper hygiène » influe sur l'établissement du microbiote et constitue un facteur clé dans l'augmentation des infections néo-natales à germes résistants et des allergies. (36) (34)

Les résultats de l'étude KOALA ont montré que l'hospitalisation était associée à une prévalence et à un nombre de *C. difficile* plus élevés.

D'après une autre étude sur la microflore intestinale chez des enfants allergiques de Suède et d'Estonie âgés de deux ans, on a noté une possible corrélation entre une hygiène trop stricte lors de l'accouchement ainsi qu'une flore vaginale perturbée avec une diminution de la proportion de *Lactobacillus*. L'augmentation des phénomènes allergiques tels que l'asthme ou la dermatite atopique est probablement liée à une stimulation microbienne réduite durant la petite enfance. (32)

- **Influence d'une antibiothérapie**

L'influence de l'exposition aux antibiotiques au début de la période postnatale sur le développement du microbiote intestinal a été surveillée chez 26 nourrissons lors d'une étude au Japon (37). Les résultats ont montré une diversité moins grande avec atténuation de la colonisation de certains groupes bactériens, en particulier chez *Bifidobacterium* et une colonisation inhabituelle d'entérocoques au cours de la première semaine par rapport aux nourrissons témoins exempts d'antibiotiques.

Et d'après l'étude KOALA, nous avons pu voir aussi que l'utilisation d'antibiotiques par le nourrisson est associée à une diminution du nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides*.

Les effets microbiens du traitement antibiotique au début de la vie, qui est devenu courant dans les pratiques obstétricales et néonatales modernes, peuvent être démontrés grâce aux nombreuses études.

Une méta-analyse de 2011 sur les effets de l'utilisation d'antibiotiques chez les nourrissons a révélé un risque plus élevé de survenue d'asthme. (38)

D'autres résultats peuvent être importants car il a aussi été prouvé lors de certaines études que la manipulation du microbiote du nourrisson à l'aide de pré- ou de probiotiques peut restaurer l'équilibre écologique du microbiote et peut atténuer les effets négatifs potentiels sur le système immunitaire en développement, lorsque l'utilisation d'antibiotiques ne peut être évitée. (39)

Pour conclure, les déterminants les plus importants de la composition du microbiote intestinal chez les nourrissons sont le mode d'accouchement, le type d'alimentation du nourrisson, l'hospitalisation du nourrisson et l'utilisation d'antibiotiques par le nourrisson. Les nourrissons nés à terme, à la maison, par voie vaginale et qui ont été nourris au sein semblent avoir le microbiote intestinal le plus « bénéfique », avec le plus grand nombre de bifidobactéries et le plus faible nombre de *C difficile* et de *E. coli*.

IV. Fonctions du microbiote

Les fonctions du microbiote sont multiples. On lui en confère trois principales qui sont : une fonction métabolique, une fonction de défense et une fonction immunitaire.

1. Fonction métabolique

La flore intestinale a une fonction digestive, elle est capable de digérer certains aliments que l'être humain est incapable de digérer, comme certaines fibres alimentaires. Elle a donc un **rôle métabolique** car elle va produire des métabolites par la fermentation au niveau colique de ces substrats d'origine exogènes ou d'autres substrats endogènes. Les métabolites produits à partir de la fermentation des glucides sont principalement des acides gras à chaîne courte (AGCC). Ces métabolites sont en grande partie absorbés et ont des effets physiologiques bénéfiques. (40)

Les bactéries intestinales ont aussi un potentiel considérable dans la production de vitamines indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Il est reconnu que le microbiote constitue une source importante de vitamines, particulièrement les vitamines B et K.

2. Fonction de barrière

À côté de ce rôle métabolique, la microflore intestinale joue un rôle majeur de **défense** dans la résistance à la colonisation des bactéries exogènes qu'elles soient à potentialité pathogène ou non. (41)

Cet effet barrière (Cf. figure 13) s'exerce de différentes façons, plusieurs mécanismes semblent être impliqués et agissent séparément ou ensemble, ils comprennent :

- L'épuisement ou la compétition pour le même substrat. Les bactéries commensales monopolisent les substrats disponibles ;
- La compétition pour les sites récepteurs de l'adhérence de la mucine ;

- La production d'un environnement physiologiquement restrictif, par exemple en ce qui concerne le pH, le potentiel d'oxydoréduction, la production de sulfure d'hydrogène ou la production de métabolites toxiques pour d'autres bactéries ;
- La production *in vivo* de substances antimicrobiennes telles que des bactériocines. Ce sont des peptides qui possèdent une activité bactéricide. Elles sont notamment fabriquées par les bactéries lactiques. *Lactobacillus reuteri* produit, par exemple, la reuterine qui inhibe les *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridia* et *Listeria* ;
- Les AGCC produits par la flore résidente peuvent aussi inhiber la croissance d'agents pathogènes tels que *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Bacillus cereus* et *Clostridium difficile*. Le butyrate induit, par exemple, la libération du peptide antimicrobien cathelicidine responsable de l'élimination de *Shigella spp in vitro* ;
- La production d'une molécule de signal qui agit sur les gènes codant pour la survie. Ce mécanisme n'a pas encore été étudié, mais son potentiel est considérable compte tenu des recherches menées sur la détection du quorum et sur le séquençage des génomes bactériens ;
- La production partielle de mucus : en l'absence de microbiote intestinal, le nombre et la taille des cellules calciformes est réduit et l'épaisseur de la couche de mucus est diminuée. (50)

Cette fonction de barrière est essentielle car elle maintient un équilibre relativement stable dans la microflore du tube digestif.

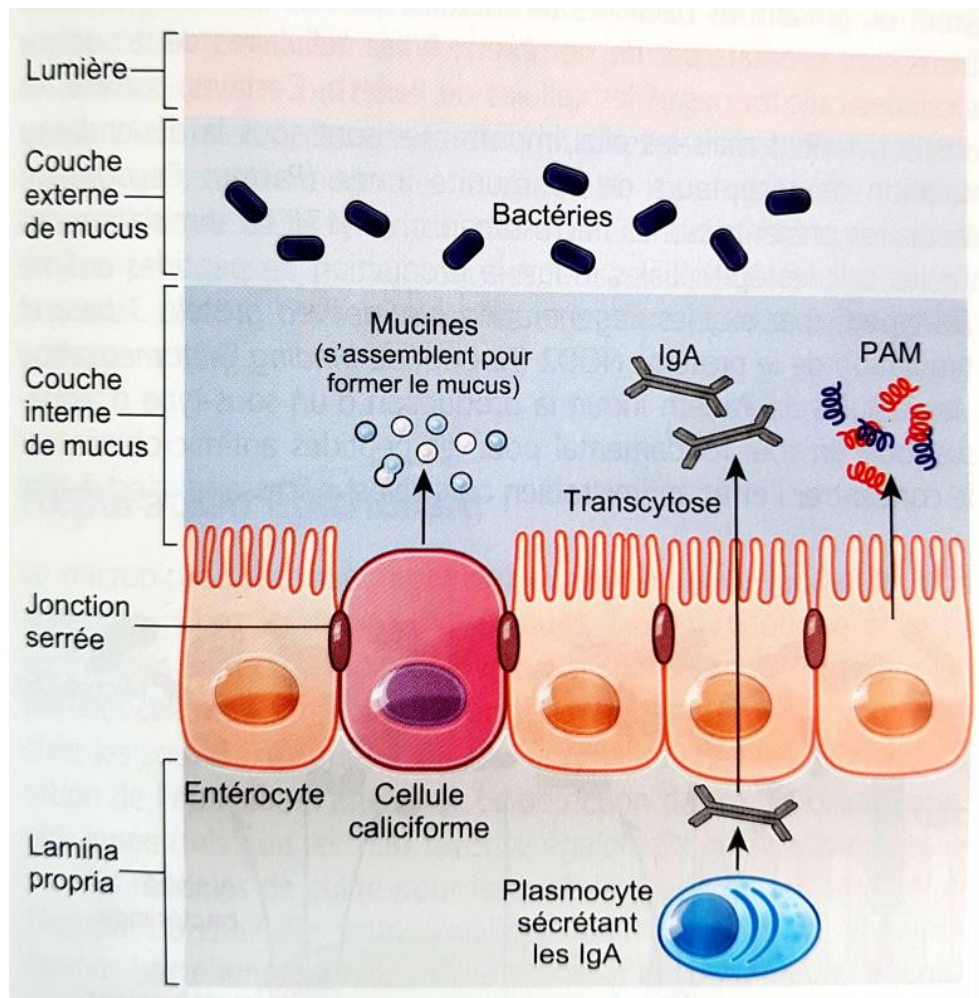


Figure 13 - Effet barrière du microbiote intestinal (50)

3. Fonction immunitaire

Il est maintenant reconnu que la flore soit impliquée dans la **maturation du système immunitaire intestinal (SII)**. (42).

En effet l'intestin représente le site clé de l'éducation du système immunitaire puisqu'il représente un grand nombre de cellules immunitaires ainsi qu'une importante flore microbienne.

a. Système immunitaire intestinal

Le système de défense intestinal s'organise au niveau des compartiments inducteurs et effecteurs de la réponse immunitaire, qui forment le système lymphoïde associé à l'intestin, nommé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue).

Le GALT constitue une grande partie du système immunitaire muqueux, qui est le composant immunitaire le plus important du corps. (34) Le GALT, organisé dans une matière complexe, comprend :

- Des sites inducteurs comprenant les plaques de Peyer constituées par les follicules lymphoïdes. Des cellules de transport spécialisées, appelées cellules M, et des cellules dendritiques (type macrophage) se trouvent dans la couche épithéliale (figure 14). Les cellules M sont des cellules épithéliales spécialisées qui permettent le transport des antigènes à travers l'épithélium vers le tissu lymphoïde situé dans la *lamina propria*. Ces cellules effectuent une endocytose, il y aura ensuite une présentation antigénique par les cellules dendritiques.

Ces sites inducteurs sont donc essentiels pour le prélèvement et la reconnaissance de l'antigène afin d'induire des réponses immunitaires spécifiques.

- Les sites effecteurs, constitués par le tissu conjonctif (la *lamina propria*) et les compartiments épithéliaux. Dans la *lamina propria* se trouve un nombre important de cellules immunitaires activées et matures telles que les CPA, les lymphocytes T dont les lymphocytes T CD4 effecteurs (Th1, Th2 et Th17) et régulateurs et les lymphocytes T CD8 (cytotoxiques) et les lymphocytes B, parmi lesquels 70 à 90 % produisent des immunoglobulines de type A. Celles-ci sont sécrétées dans la lumière intestinale, où elles résistent à la protéolyse par les enzymes digestives et jouent un rôle défensif important en bloquant les organismes potentiellement nuisibles. La fonction induite par les anticorps IgA est appelée immuno-exclusion. Les anticorps sécrétoires empêchent la colonisation épithéliale par des agents pathogènes et inhibent la pénétration de matières étrangères nocives. (41)

Dans l'épithélium intestinal, les jonctions serrées, le mucus, ainsi que la présence de lymphocytes T et de cellules NK ont aussi un rôle essentiel dans la fonction immunitaire de l'intestin.

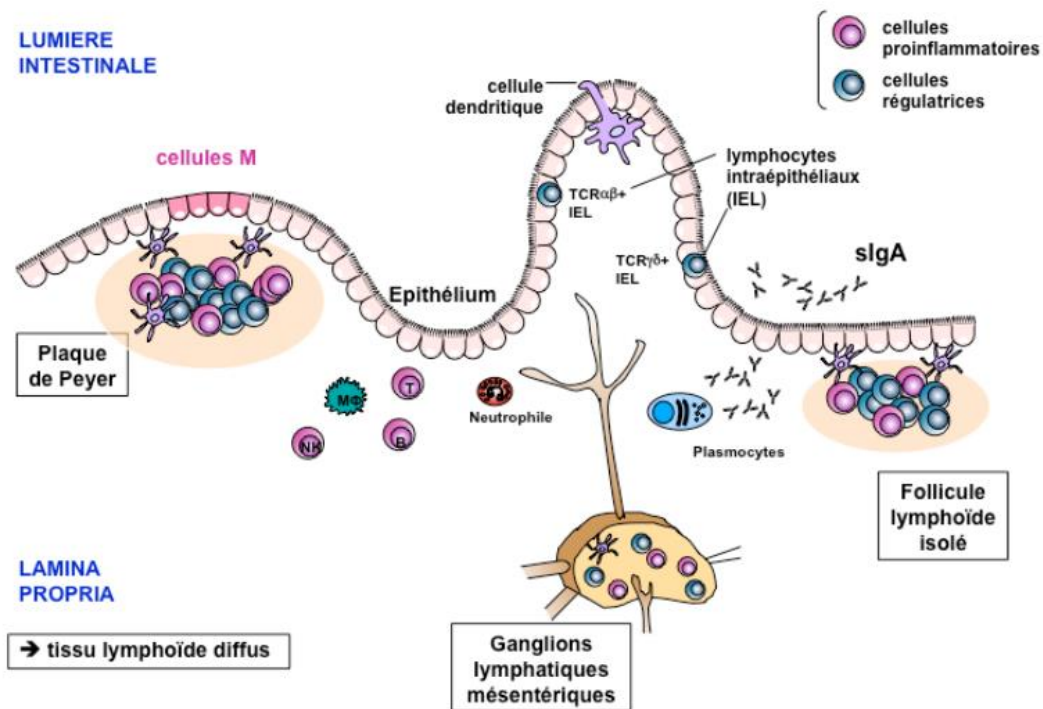


Figure 14 – Tissu lymphoïde associé à l'intestin (26)

b. Rôle immunitaire du microbiote

L'interaction entre le tractus gastro-intestinal et le microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire est essentielle.

Il est clair que le système immunitaire est différent lorsqu'une flore intestinale est présente que lorsqu'elle est absente. Des études ont été réalisées sur des souris sans germes, ou axéniques, et ont permis de mettre en évidence que la présence ou l'absence de flore microbienne a bien un effet dans le développement du système immunitaire. (43) Ces animaux axéniques sont des modèles animaux expérimentaux très intéressants, car on peut coloniser leur tube digestif avec des flores fécales humaines, obtenant ainsi des souris "à flore humaine" appelées "souris gnotoxéniques".

Le système immunitaire des souris sans germe est immature et incomplet, les résultats de l'étude montrent chez ces souris :

- Une hypoplasie des plaques de Peyer.
- Un nombre réduit de cellules plasmiques productrices d'IgA.
- Un déficit de certaines populations lymphocytaires T.

- Une rate et des ganglions lymphatiques mal formés.
- Un déséquilibre de la balance Th1/Th2 (en faveur des Th2).
- Un sérum hypogammaglobulinique en raison de la réduction des IgG.

Lorsqu'un microbiote de souris classiques est inoculé aux souris sans germes, ces anomalies régressent puis disparaissent en quelques semaines. Il faut compter trois semaines pour avoir une activation complète du SII. (43)

Les souris axéniques permettent aussi, en colonisant le tube digestif avec cette fois une seule bactérie isolée de la flore intestinale étudiée, d'analyser *in vivo* le rôle particulier joué par cette bactérie sur un paramètre immunitaire précis.

A partir de ces résultats, nous avons donc caractérisé trois principaux effets de la flore sur l'immunité dont l'**activation** du système immunitaire, sa **modulation** et la **régulation** des réponses.

La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote est nécessaire, non seulement pour son développement et sa maturation, mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro- et anti-inflammatoires. (44)

c. Rôle d'activation et de modulation des réponses immunes

La flore joue donc un rôle important dans le développement du système immunitaire intestinal et elle représente un stimulus important et un des premiers signaux pour la maturation postnatale du SII, jouant un rôle dans l'activation des lymphocytes T. Cette stimulation permet la mise en place de la réponse de type inducteur impliquée dans la protection vis-à-vis des pathogènes, mais aussi de type suppresseur pour le développement de la tolérance orale que nous allons expliquer ensuite.

La composition de la flore intervient vraisemblablement dans la stimulation des T helper (Th) afin d'établir un équilibre Th1/Th2/Treg. (36) Car le nouveau-né naissant avec un profil Th2 nécessaire au non-rejet du fœtus pendant la période périnatale, mais aussi propice à la survenue de réponses allergiques, il faut alors moduler ce profil vers un profil Th1. C'est cette

exposition précoce à certaines bactéries de la flore qui serait essentielle pour rétablir un équilibre en stimulant la réponse Th1 justement.

Par ailleurs, l'équipe de M-C Moreau a étudié chez des souris gnotoxéniques l'effet immunomodulateur de deux flores différentes : celle d'un enfant nourri au sein et celle d'un enfant nourri au lait de vache adapté (45). Ces souris sont infectées par un rotavirus et la réponse immunitaire par les IgA est étudiée. Les résultats (Cf tableau 4) montrent que le nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présent dans la muqueuse intestinale est plus important chez les souris hébergeant la flore du bébé nourri au sein que chez celles hébergeant la flore du bébé nourri au lait de vache adapté. La flore de l'enfant nourri au sein a un effet stimulant sur la synthèse d'IgA.

Groupes de souris	Genres bactériens présents	Nombre de cellules sécrétrices d'IgA antirotavirus/10 ⁶ cellules
Souris hébergeant une flore de bébé nourri au sein	<i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Escherichia coli</i>	156 ± 40 **
Souris hébergeant une flore de bébé nourri au lait de vache adapté	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides</i>	29 ± 9

Expression des résultats : moyenne des nombres trouvés chez dix souris ± écart-type à la moyenne ;

** différence significative à 1 %

Tableau 4 - Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présent dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes (45)

En effet, les deux flores ne sont pas composées des mêmes bactéries.

Ils se sont ensuite intéressés spécifiquement à *Bifidobacterium* et *E. coli* en comparant l'effet immunomodulateur de ces bactéries, seules ou en association, par rapport à une souris axénique (Tableau 5).

Flore intestinale des groupes de souris	Nombre de cellules sécrétrices d'IgAs antirotavirus/10 ⁶ cellules
Axénique (sans germes)	447 ± 198
Bifidobacterium	5486 ± 2670 **
Escherichia coli	48 ± 11 **
Bifidobacterium + Escherichia coli	500 ± 250 NS

Expression des résultats : moyenne des nombres trouvés chez dix souris ± écart-type à la moyenne.

Comparaison avec le groupe axénique : ** différence significative à 1 %, NS non significativement différent.

Tableau 5 - Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présent dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes (45)

La présence de *Bifidobacterium bifidum* était responsable d'un effet adjuvant sur le nombre d'IgA antirotavirus et a multiplié par 10 le nombre de cellules sécrétrices présentes dans la muqueuse, alors qu'à l'inverse, la présence d'*Escherichia coli* a un effet suppresseur. La présence de *Bifidobacterium bifidum* modère l'effet suppresseur d'*Escherichia coli* lorsque ces deux espèces sont présentes au sein du microbiote.

Ces résultats montrent le rôle important que pourraient jouer les bifidobactéries chez l'enfant et l'éventuel effet de leur présence dans les préparations lactées infantiles mais les mécanismes d'action ne sont pas encore totalement élucidés.

d. Rôle de régulation : Tolérance orale

Notons que l'alimentation et la microflore intestinale sont les sources majeures d'apport en antigènes étrangers au niveau de l'intestin. Chaque aliment ingéré contient des protéines différentes de celle du « soi ». Une certaine tolérance permet de ne pas générer de réponse immunitaire pour chacun de ces antigènes. Le système immunitaire intestinal, ainsi que le microbiote, permettent de freiner la réponse immunitaire contre les éléments inoffensifs, et de promouvoir celle contre les éléments pathogènes.

La **tolérance orale** est donc un état de non réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes exogènes d'origine alimentaire ou microbienne. C'est un système actif, qui est indispensable à la survie. Les lymphocytes T régulateurs, spécifiques des antigènes commensaux ou alimentaires, sont les effecteurs principaux de la tolérance orale, en collaboration avec les CPA

résidentes qui expriment un niveau bas en TLR, ce qui rend inerte les MAMP de la flore intestinale commensale.

Il y a un transport par des cellules dendritiques dites tolérogènes de l'antigène vers les ganglions lymphatiques mésentériques, principal lieu d'induction de la tolérance orale. Cette présentation particulière de l'antigène génère l'induction de lymphocytes T régulateurs dans un environnement cytokinique anti-inflammatoire et suppressor. Ce processus aboutit à un effet suppressif sur les lymphocytes T effecteurs. (46)

La figure 15 présente la réponse immunitaire lors d'une infection par un pathogène, la réaction inflammatoire associée conduit à la différenciation des cellules dendritiques matures. Elles activent alors les lymphocytes T CD4 naïfs via le CMH de classe II et induisent leur différenciation en cellules effectrices (Th1, Th2). IL y aura alors une production d'anticorps et une amplification de la réponse immunitaire innée via la sécrétion de diverses cytokines.

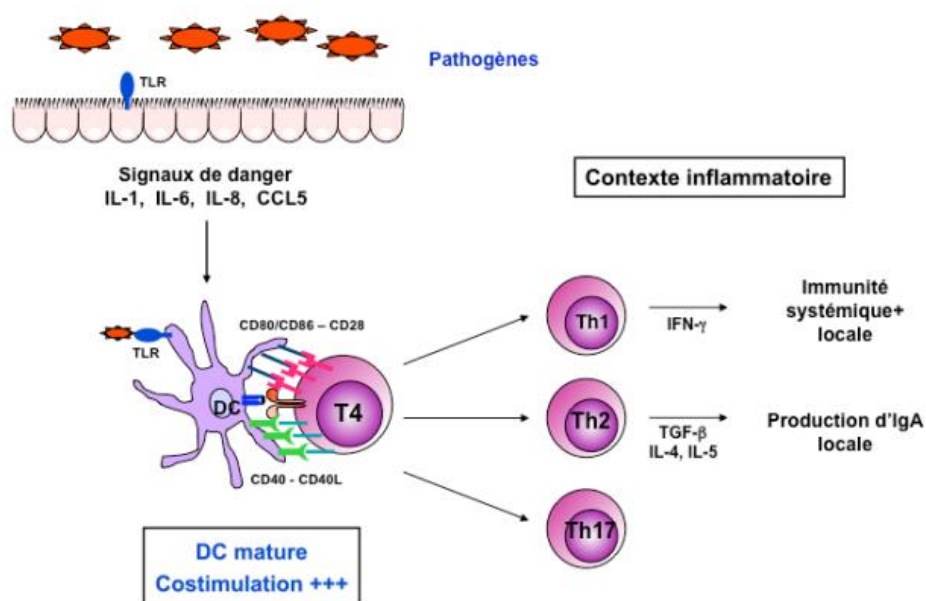


Figure 15 – Réponse immunitaire dirigée contre un micro-organisme pathogène (47)

Alors que dans un contexte non inflammatoire, la reconnaissance de bactéries commensales ou de protéines alimentaires conduit à une différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytes T régulateurs (Treg) capables d'inhiber la réponse immunitaire des lymphocytes T effecteurs. (Cf. figure 16)

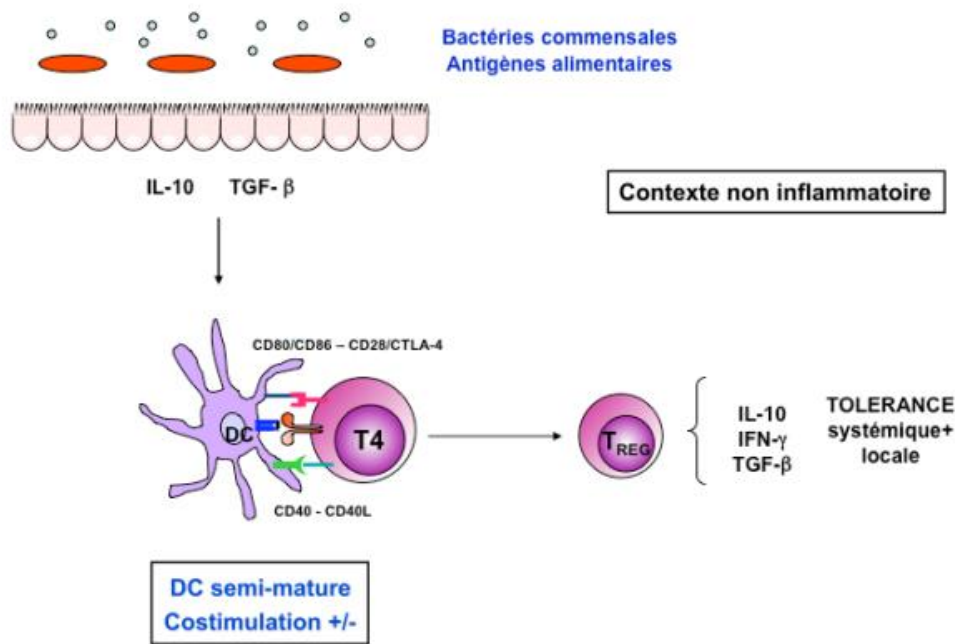


Figure 16 – Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou d'antigènes alimentaires (47)

En l'absence de ce processus ou en cas de défaillance, les hypersensibilités alimentaires et les maladies inflammatoires de l'intestin apparaissent.

En résumé, nous pouvons constater qu'un lien entre un microbiote intestinal de qualité et un système immunitaire efficace est bien établi. A la naissance, le système immunitaire est immature, puis les sollicitations bénéfiques rencontrées impactent sur le bon développement de l'immunité. Une faiblesse dans la mise en place de cette immunité pourrait avoir pour conséquence la survenue de pathologies.

V. Dysbiose

Par rapport aux autres constituants de l'écosystème intestinal, comprenant d'une part la muqueuse intestinale et d'autre part le GALT, le microbiote intestinal a la responsabilité de leur mise en place, de leur maturation, de leur éducation et de leur équilibre. Si le microbiote est altéré, le processus de renouvellement de la muqueuse se trouve perturbé. Le nombre de cellules diminue et certaines peuvent développer des anomalies. On parle de dysbiose lorsque le microbiote est déséquilibré. Il n'est plus capable d'assurer correctement ses fonctions et cela peut engendrer la survenue de pathologies.

La composition du microbiote intestinal peut être modifiée par divers facteurs parmi lesquels figurent l'âge, l'état de santé, l'hygiène de vie (sédentarité, stress...), la consommation de médicaments et l'alimentation. Ce sont les mêmes facteurs qui provoquent un déséquilibre du système immunitaire que nous avons vu précédemment, puisque le système immunitaire est corrélé au microbiote intestinal.

- **Le régime alimentaire** est un facteur important qui peut contribuer à des changements dans le microbiote intestinal. Les interactions entre nutrition et microbiote sont complexes et l'alimentation peut affecter la survie et le métabolisme des bactéries. Il existe deux facteurs importants responsables de ces modifications :
 - ✓ La présence de composants alimentaires non digérés qui sont utilisés comme source d'énergie pour le microbiote.
 - ✓ Et l'état nutritionnel qui influe sur la quantité et le type de substance sécrétée par l'intestin.

Aujourd'hui l'alimentation occidentale est un facteur de dommages de l'intestin et du microbiote intestinal. Elle est trop souvent constituée d'aliments à « calories vides » dépourvus de vitamines et minéraux nécessaires à leur digestion. Elle est aussi riche en viandes, ce qui augmente la proportion des bactéroïdes et provoque un déficit des bifidobactéries. La charcuterie et les fromages fermentés renferment la bactérie *Enterococcus faecalis* qui sécrète la gélatinase. Chez les individus sains, cette sécrétion n'a pas de conséquences, mais chez les individus sensibles aux inflammations

intestinales, la gélatinase attaque l'épithélium de l'intestin et provoque une rupture de la barrière intestinale qui devient alors perméable aux agents pathogènes, c'est l'inflammation. (48)

D'une façon générale, cette alimentation occidentale, pauvre en fruits et légumes et riche en viandes, favorise l'activité des bactéries pathogènes. L'interaction entre l'alimentation et la flore intestinale est importante, elle peut devenir un facteur de déséquilibre. Nous allons approfondir le sujet de l'alimentation santé dans une prochaine partie.

- **L'âge** : au cours du vieillissement, les bonnes bactéries diminuent au profit des bactéries indésirables.
- **L'état de santé** : si l'organisme n'est pas en état d'équilibre (pH optimal, équilibre minéral et vitaminique...), il est difficile de maintenir un microbiote intestinal approprié.

Les maladies peuvent épuiser les ressources cellulaires.

- Le **stress** : lors de stress chronique, il y a une régression du nombre de bifidobactéries et des lactobacilles.
- Les **médicaments** : la prise d'antibiotiques détruit les bactéries pathogènes responsables de l'infection, mais détruit aussi les bonnes bactéries de notre flore intestinale, ce qui permet à d'autres bactéries moins bénéfiques, aux virus, aux levures et aux parasites de se développer dans le tractus digestif. Un des indésirables les plus fréquents d'un traitement antibiotique est la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). C'est pourquoi le médecin prescrit en association des probiotiques pour pallier à cet effet.

D'autres médicaments, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-diarrhéiques, les laxatifs, les traitements hormonaux... peuvent modifier le microbiote. L'apparition de troubles du transit au cours d'un traitement médicamenteux est souvent liée à un déséquilibre du microbiote.

Ce déséquilibre des populations du microbiote intestinal ou dysbiose a des conséquences fonctionnelles importantes et est impliqué dans de nombreuses pathologies digestives

(maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancer colorectal, etc.) mais aussi dans l'obésité, le diabète, l'allergie, l'autisme... Ces observations ont conduit à l'émergence de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal comme les probiotiques ou la transplantation du microbiote fécal.

Les microbiologistes et les nutritionnistes ont cherché à mieux connaître cet écosystème pour le protéger et le renforcer.

Parmi les espèces dominantes de la microflore intestinale, les lactobacilles et les bifidobactéries ont attiré l'attention car ils sont connus pour leurs effets bénéfiques chez l'homme. Actuellement deux approches sont utilisées pour moduler le nombre de ces bactéries dans le côlon et essayer d'influencer le développement de l'immunité :

L'approche **probiotique** consiste à augmenter le nombre de ces micro-organismes grâce à un apport dans l'alimentation ou par des compléments alimentaires.

L'approche **prébiotique** repose sur la consommation de produits alimentaires qui favorisent la multiplication de ces bactéries dans l'intestin, il s'agit généralement d'oligosaccharides.

Partie C – Probiotiques et Prébiotiques

Le microbiote idéal doit être riche et diversifié. Les bactéries de notre flore intestinale pourront exercer leurs multiples fonctions. Elles nous aident à digérer, elles fabriquent des vitamines et des acides gras à chaîne courte, elles nous protègent et elles développent notre immunité.

Les personnes nées par césarienne, qui n'ont pas été allaitées ou qui ont dû prendre plusieurs cures d'antibiotiques dès leur plus jeune âge ont vraisemblablement acquis un microbiote plus pauvre. Ainsi que les personnes confrontées aux facteurs de dysbiose comme le stress, la malnutrition, le vieillissement...ont aussi un microbiote de moins bonne qualité. Et nous savons maintenant que cette moindre diversité bactérienne va favoriser le risque de développer certaines maladies.

Le déséquilibre de cette flore, de plus en plus important depuis les deux derniers siècles en raison des évolutions du mode de vie et de l'alimentation, a fragilisé notre système immunitaire et a favorisé le développement de maladies dites « de civilisation » que sont les intolérances alimentaires, notamment aux protéines de lait de vache et au gluten, les phénomènes allergiques telle que la dermatite atopique, et les maladies inflammatoires chroniques que sont par exemple la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. C'est pour pallier ces évolutions néfastes que les chercheurs scientifiques se sont penchés sur l'étude des probiotiques et des prébiotiques.

Si nous arrivons à prévenir ou à corriger la dysbiose en augmentant la diversité du microbiote et en améliorant ainsi ses rôles, nous préserverons notre capital santé.

Une des particularités de notre microbiote , nous l'avons vu précédemment , c'est qu'il est influençable par divers facteurs. Nous pouvons donc agir aussi bénéfiquement sur nos bactéries, par exemple en modifiant notre alimentation ou en utilisant des prébiotiques ou des probiotiques.

Ainsi l'équilibre intestinal, indispensable à notre santé, peut être retrouvé via leur utilisation en permettant la restauration de la barrière intestinale et un développement efficace du système immunitaire. Mais il faut bien savoir que cette action est moindre si les autres facteurs de dysbiose ne sont pas corrigés non plus. (49)

I. Les probiotiques

1. Définitions

La notion de probiotique se développe avec Ilya Ilitch Metchnikov (francisé en Élie Metchnikoff), professeur de microbiologie à l'institut Pasteur et lauréat du prix Nobel de médecine en 1908. Son ouvrage « *The Prolongation of Life: Optimistic Studies* » parle de la longévité de certaines populations en Bulgarie qui serait liée à l'absorption de produits laitiers fermentés qui aurait pour effet de maintenir un équilibre adéquat entre la flore digestive pathogène et bénéfique. Il attribua ce bénéfice aux bactéries lactiques présentes en grande quantité dans le lait fermenté des yaourts consommés.

Les probiotiques sont redéfinis en 1989 par le microbiologiste Roy Fuller comme des « préparations microbiennes vivantes utilisées comme suppléments alimentaires et qui affectent de façon bénéfique l'hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale ». (50)

Un groupe d'experts a été convoqué en octobre 2013 par l'Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques (ISAPP) et trois éléments ont depuis contribué à modifier encore la définition :

- Le fait que certains microorganismes pouvaient avoir des effets sur l'hôte sans nécessairement modifier son microbiote (effets directs enzymatiques ou par une immunomodulation) ;
- L'intérêt des industriels à ne pas labelliser « probiotiques » des microorganismes « génériques », tout particulièrement ceux du yaourt standard, pour réserver ce label à des produits d'apparence et goûts voisins, mais contenant des microorganismes dont la valeur ajoutée justifie un coût supérieur ;
- Le désir de nombreux chercheurs et industriels d'exclure de la définition les microorganismes tués, car en effet, si certains microorganismes morts peuvent exercer certains effets bénéfiques pour l'hôte, des travaux ont montré que ces effets étaient souvent moins marqués que ceux des microorganismes ingérés vivants. (51)

Ainsi, la définition donnée en 2001 par la Food and Agriculture Organisation (FAO) des Nations Unies et l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) a été renforcée comme étant pertinente et suffisamment adaptée aux applications actuelles et futures. La définition du terme « probiotiques » est officialisée afin d'éviter des abus de langage et des dérives, ceux ci sont donc définis comme des « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ».

Ils peuvent être intégrés dans différentes sortes de produits tels que les aliments, les substances médicamenteuses et les compléments alimentaires. Une fois ingérés, ils doivent rester vivants pour avoir des effets physiologiques bénéfiques, en s'implantant ou non. Cependant ils ne colonisent pas durablement le tube digestif, contrairement aux bactéries résidentes.

Les principales souches utilisées sont issues des genres *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*...), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. thermophilum*, *B. infantis*, *B. adolescentis*...) et des coques à gram positif telles que *Streptococcus thermophilus* et *Enterococcus faecium*.

De nombreux travaux cliniques soutiennent que certains probiotiques pourraient rétablir l'équilibre du microbiote intestinal et corriger ainsi les phénomènes de dysbiose.

Dans tous les cas, leurs effets bénéfiques sont « souches et doses-dépendantes ». (52) Dans les études sur les probiotiques, les résultats décrits ne sont attribués qu'aux souches testées. Les propriétés des probiotiques et leurs effets sur la santé varient considérablement d'une souche à l'autre et de nombreuses études seront encore nécessaires pour vraiment maîtriser leurs usages. De plus, il n'existe pas de dosage standard, la dose optimale est fonction de la souche et du produit. Egalement, une même souche peut avoir des effets différents et opposés en fonction de la dose, comme par exemple certaines *Lactobacillus acidophilus* qui, en fonction de la quantité, ont un effet promoteur ou suppresseur de la réponse immunitaire. (53)

Dans la communauté scientifique, une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, et par des caractères alphanumériques (54), par exemple : *Escherichia coli* Nissle 1917, commercialisée sous le nom Mutaflor® par le laboratoire Ardeypharm ou *Lactobacillus casei* DN114-001 retrouvée dans le yaourt Actimel du groupe Danone.



Figure 17 – Exemple d’image de produits probiotiques (médicament Mutaflor® et yaourt Actimel®)

En pharmacie, nous pouvons trouver des probiotiques dont l’effet thérapeutique est certifié par l’obtention d’une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ces probiotiques sont alors des médicaments. Par exemple, quatre spécialités ont une AMM en tant que « traitement symptomatique d’appoint de la diarrhée » (55):

- **Lenia®** (*Lactobacillus casei var rhamnosus*) indiqué lors d’une diarrhée aiguë.
- **Ultra levure®** (*Saccharomyces boulardii*), indiqué dans la prévention des diarrhées post-antibiotiques et les colites à *Clostridium difficile*.
- **Carbolevure®** (*Saccharomyces cerevisiae*), composé d’une association entre une levure et du charbon activé, il a en plus une indication dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
- **Lactéol®** (*Lactobacillus LB*) mais il est à noter qu’il ne répond pas à la définition actuelle des probiotiques car il contient des bactéries qui sont inactivées (tuées par la chaleur).

Spécialité	Composition	Indications
Lenia® (anciennement Bacilor®)	<i>Lactobacillus casei variété rhamnosus</i> (LCR 35)	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.
Ultra-levure®	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.
Carbolevure®	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
Lactéol®	<i>Lactobacillus acidophilus LB</i> (<i>Lactobacillus fermentum</i> et <i>Lactobacillus delbrueckii</i>) inactivés	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques

Tableau 6 – Récapitulatif des probiotiques ayant une AMM dans le « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée » (55)

Une multitude d'autres spécialités à base de probiotiques est actuellement sur le marché, ayant le statut de complément alimentaire. Nous en verrons quelques-uns dans une future partie.

2. Compositions

Les probiotiques sont des bactéries lactiques, des bactéries non lactiques ou des levures.

Voici un tableau récapitulatif des principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques :

Groupe	Bactéries lactiques			Bactéries non lactiques	Levures
Genre	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres		
Espèces	<i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. delbrueckii subsp.bulgaris</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsonnii</i> <i>L. lactis</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i>	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>Streptococcus lactis</i> <i>S. thermophilus</i> <i>Lactococcus lactis</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Nissle 1917</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>

Tableau 7 - Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques. (56)

Les bactéries lactiques regroupent les genres capables de fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. C'est un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Pediococcus*.

Les souches les plus utilisées sont celles appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les bifidobactéries et les coques. (57)

- **Les lactobacilles** : appartenant au phylum des *Firmicutes*, sont très utilisées en tant que probiotiques en particulier les espèces *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* et *L. rhamnosus* car elles ont une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales.
- **Les bifidobactéries** : appartiennent au phylum et à la classe des *Actinobacteria*. Ce sont des bactéries commensales de la bouche, des bronches, du vagin et surtout de l'intestin. Elles colonisent le tube digestif des nourrissons et deviennent dominantes. Leur implantation est aussi favorisée par l'allaitement maternel. La population de *Bifidobacterium* diminue ensuite avec l'âge chez les adultes, mais constitue le microbiote dominant tout au long de la vie. De par leurs caractéristiques chimiques et leurs propriétés, de nombreuses espèces de *Bifidobacterium* sont employées comme probiotiques.
- **Les coques** : Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*. L'espèce *Streptococcus thermophilus*, largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques. Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, et surtout dans les produits végétaux qui constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* est utilisée pour ses effets probiotiques.

D'autres **bactéries non lactiques** ont également un intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit par exemple de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 utilisée dans de nombreux troubles gastro-intestinaux et plus particulièrement dans la colite ulcéreuse (commercialisé en Allemagne sous le nom Mutaflor®) (58).

La souche *Bacillus subtilis* CU1 a récemment suscité de l'intérêt auprès de la communauté scientifique. C'est une bactérie sporulée qui a prouvé qu'elle contribuait au maintien de la santé immunitaire. Une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo sur 100 sujets âgés a été réalisée pendant 4 mois (59). Cette étude visait à évaluer les effets de la consommation de *Bacillus subtilis* CU1 sur la stimulation immunitaire et la résistance aux épisodes de maladies infectieuses courantes (CID) chez des personnes âgées en bonne santé. En conclusion, les résultats ne se sont pas montrés significatifs sur le CID dans l'ensemble de la population, mais cette étude a montré que la consommation de *B. subtilis* CU1 augmentait de manière significative les niveaux d'IgA intestinale et salivaire et d'interféron sérique chez un sous-groupe de personnes âgées. Cela suggère qu'une supplémentation quotidienne de *B. subtilis* CU1 pendant les mois d'hiver pourrait être un moyen efficace et sans danger de stimuler les réponses immunitaires chez les personnes âgées. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'effet de la supplémentation en *B. subtilis* CU1 sur la CID. D'autres essais cliniques plus importants doivent être menés pour confirmer ces résultats cliniques.

Enfin, **les levures** utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*, nommées aussi levure de bière, et des souches de *Saccharomyces boulardii*, commercialisées sous le nom d'Ultra-levure®.

Depuis 1970, de nombreuses recherches ont été effectuées sur *Saccharomyces boulardii* et lui ont permis d'évoluer. De multiples mécanismes d'actions et de propriétés biologiques ont pu être démontrés, dont :

- Des effets anti-sécrétoires et anti-inflammatoires de la muqueuse intestinale.
- Une inhibition de l'adhérence de bactéries pathogènes sur les cellules épithéliales.
- Une activité protéolytique sur les bactéries entéropathigènes.
- Une stimulation du système immunitaire par une augmentation de la production des IgA et une modulation de la signalisation cellulaire. (60)

Une étude en 2010 a été faite sur 2 groupes de souris auxquels on a administré *Saccharomyces boulardii* et dont un des deux groupes subit un traitement antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique). Les résultats montrent que *Saccharomyces boulardii* a tendance à restaurer plus rapidement l'équilibre du microbiote intestinal après perturbation par le traitement et suggèrent aussi que *Saccharomyces boulardii* a des effets modulateurs de la réponse immune spécifique vis-à-vis des antigènes microbiens. L'ultra-levure® fait partie des probiotiques en tant que médicament, ses effets thérapeutiques sont certifiés par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché, il est aujourd'hui largement utilisé pour prévenir et traiter diverses diarrhées infectieuses et post-antibiotique.

3. Critères de sélection

Une grande variété de produits probiotiques a été développée et mise sur le marché ces dernières années. Cependant, les effets attribués à un bon nombre de ces produits ne sont pas toujours soutenus par des preuves scientifiques suffisantes et discréditent ceux dont l'efficacité a été scientifiquement documentée. Par conséquent, il est nécessaire d'établir des critères rationnels pour la sélection des microorganismes candidats, sans oublier d'évaluer l'efficacité des souches sélectionnées chez l'Homme avec des essais cliniques contrôlés.

La sélection des souches se fait en fonction de critères de sécurité, de critères de fonctions et de critère de technologie, voici un tableau récapitulatif de ces principaux critères :

Critères de sécurité	- Origine, identification taxonomique précise - Pathogénicité et infectiosité - Facteurs de virulence et de toxicité - Activité métabolique - Résistance aux antibiotiques
Critères technologiques	- Souches génétiquement stables - Viabilité souhaitée pendant le traitement et le stockage - Bonnes propriétés sensorielles - Résistance aux phages - Production à grande échelle
Critères fonctionnels	- Tolérance à l'acide gastrique et aux sucs - Tolérance biliaire - Adhésion à la muqueuse - Effets sur la santé validés et documentés
Critères physiologiques souhaitables	- Immunomodulation - Activité antagoniste vers les pathogènes gastro-intestinaux, c.-à-d. <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Candida albicans</i> - Métabolisme du cholestérol - Métabolisme du lactose - Propriétés antimutagènes et anticarcinogènes

Tableau 8 – Récapitulatif des principaux critères de sélection d'une souche probiotique. (61)

Cependant, il est difficile, voire même impossible, de sélectionner une souche probiotique idéale remplissant la totalité des critères énoncés ci-dessus. Dans la pratique, il est recherché un bon compromis entre les différentes propriétés bénéfiques, l'efficacité et la production des souches testées.

4. Aliment probiotique et réglementation

Nous avons vu qu'ils existaient quelques médicaments probiotiques, mais ce n'est pas leur statut majoritaire. Il y a un fort intérêt existant entre l'alimentation et les effets bénéfiques pour la santé, c'est pourquoi les probiotiques sont utilisés principalement en tant qu'aliments fonctionnels ou compléments alimentaires, ils font alors partie des « aliments santé ». Ils se trouvent entre le médicament et l'aliment traditionnel, et sont régis par la législation alimentaire. (CF figure 18)

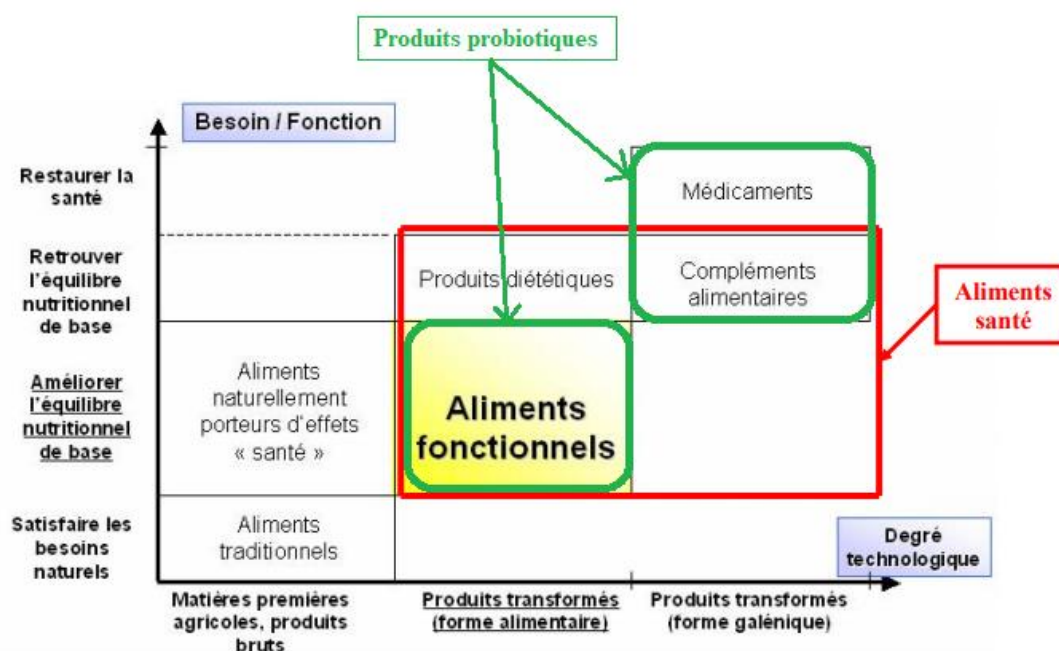


Figure 18 - Position des aliments santé et produits probiotiques (62)

En Europe, les **compléments alimentaires** sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité» (d'après l'article 2 de la directive 2002/46 et le Décret n°2006-352). (63)

Les **aliments fonctionnels**, aussi appelés alicaments, ne sont pas juridiquement définis. Ils sont considérés comme des aliments courants faisant partie d'une alimentation équilibrée et variée. Ce sont des « aliments ou nutriments présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines » (64). Ils ressemblent en apparence à un aliment qui peut être naturel ou modifié (ajout, retrait, augmentation de la concentration ou modification de la biodisponibilité d'un composant). Les aliments probiotiques font partie des aliments fonctionnels. Beaucoup d'aliments couramment consommés contiennent des bactéries, c'est notamment le cas des aliments fermentés, comme les produits laitiers, et plus particulièrement les yaourts, qui sont les aliments probiotiques les plus nombreux, avec en tête de file les produits Activia® et Actimel® de Danone. En effet de nombreux yaourts contiennent des lactobacilles vivantes et sont considérés comme des produits alimentaires fonctionnels mais, la plupart ne sont pas considérés comme des probiotiques en tant que tels. Ce terme est réservé aux produits contenant un nombre suffisant de micro-organismes au moment de la consommation, et dont il a été démontré qu'ils conféraient des avantages pour la santé lors d'essais contrôlés sur des humains. Les yaourts enrichis d'un nombre suffisant de bactéries viables, qui ont démontré leur utilité dans des essais contrôlés sont classés dans la catégorie des probiotiques, c'est justement le cas de Activia® (*Bifidus actif essensis*) et Actimel® (*Lactobacillus casei DN114-001*) par exemple, qui sont des produits probiotiques testés cliniquement et dont la production est contrôlée par la qualité et qui sont commercialisés par une société de bonne réputation. (65)

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'entrée sur le marché des aliments fonctionnels et des compléments alimentaires est réglementée par la réglementation n°258/97 datant du 27 janvier 1997 des nouveaux aliments. Ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché, mais doivent faire l'objet en France d'une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui examine leur composition, après évaluation initiale du produit réalisé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

En tant que produits alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente.

En effet des dispositions réglementaires encadrant ces allégations existent au niveau européen par le règlement CE 1924-2006 du 20 décembre 2006. Et depuis 2007, elles imposent aux industriels de contrôler et justifier les allégations avancées avant la mise sur le marché. Concernant les probiotiques, l'une de ces principales dispositions exige des fabricants de soumettre toute allégation de santé à la Commission européenne de sorte que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA, du terme anglais : EFSA pour European Food Safety Authority) puisse procéder à une évaluation scientifique en vue de son approbation ou de son rejet. D'ailleurs, c'est en février 2010 que les experts de l'AESA ont rejeté les demandes d'allégations concernant les probiotiques estimant le niveau de preuves scientifiques insuffisant, ou par un manque d'informations permettant d'identifier la substance. Ensuite, depuis le 14 décembre 2012, l'AESA s'est prononcée et toutes les allégations de santé et le terme « probiotique » ne figurent plus sur les produits probiotiques.

Néanmoins, depuis 2013, la commission européenne a ouvert la possibilité d'utiliser, sous certaines conditions et après autorisation, des « descripteurs génériques » comme dérogations à l'application de la réglementation sur les allégations, de ce fait les industriels demandent maintenant que le terme « probiotiques » soit considéré comme une allégation générique. (66 ; 67 ; 68)

Par exemple en 2011, Danone a dû retirer ses allégations de santé liées à ses deux produits Activia® et Actimel®, censé « booster les défenses immunitaires ».

Aujourd'hui nous pouvons voir par exemple les inscriptions figurant sur l'Actimel® : « système immunitaire soutenu par les vitamines D, B6 ». La stratégie ici est d'ajouter dans l'aliment santé des vitamines et/ou minéraux reconnus par l'AESA ce qui permet de bénéficier d'allégations. Autre alternative utilisée par Danone est de substituer l'allégation de santé par un sentiment, une émotion : on parle alors d'allégation émotionnelle, retrouvée dans une des publicités pour le yaourt Actimel « protéger est le plus naturel des gestes ».



Figure 19 – Image d’une bouteille d’Actimel® et son allégation « système immunitaire ».

Un intérêt grandissant pour les aliments contenant des probiotiques a vu le jour grâce au soutien donné à l’avancement de ces produits alimentaires ayant un effet bénéfique sur la santé et au progrès considérable sur les connaissances du microbiote intestinal.

Face à ce développement, une démarche scientifique a été mise en place pour évaluer les probiotiques en utilisation alimentaire.

Ainsi, en 2002, la FAO et l’OMS ont établi les lignes directrices à suivre pour commercialiser un produit probiotique (Cf. Figure 20).

Nous remarquons quand même une certaine contradiction avec la réglementation des allégations qui dénonce un manque de preuves d’efficacité et les critères de sélection d’une souche probiotique qui mettent en évidence les effets bénéfiques sur la santé, documentés par des essais cliniques chez l’homme.

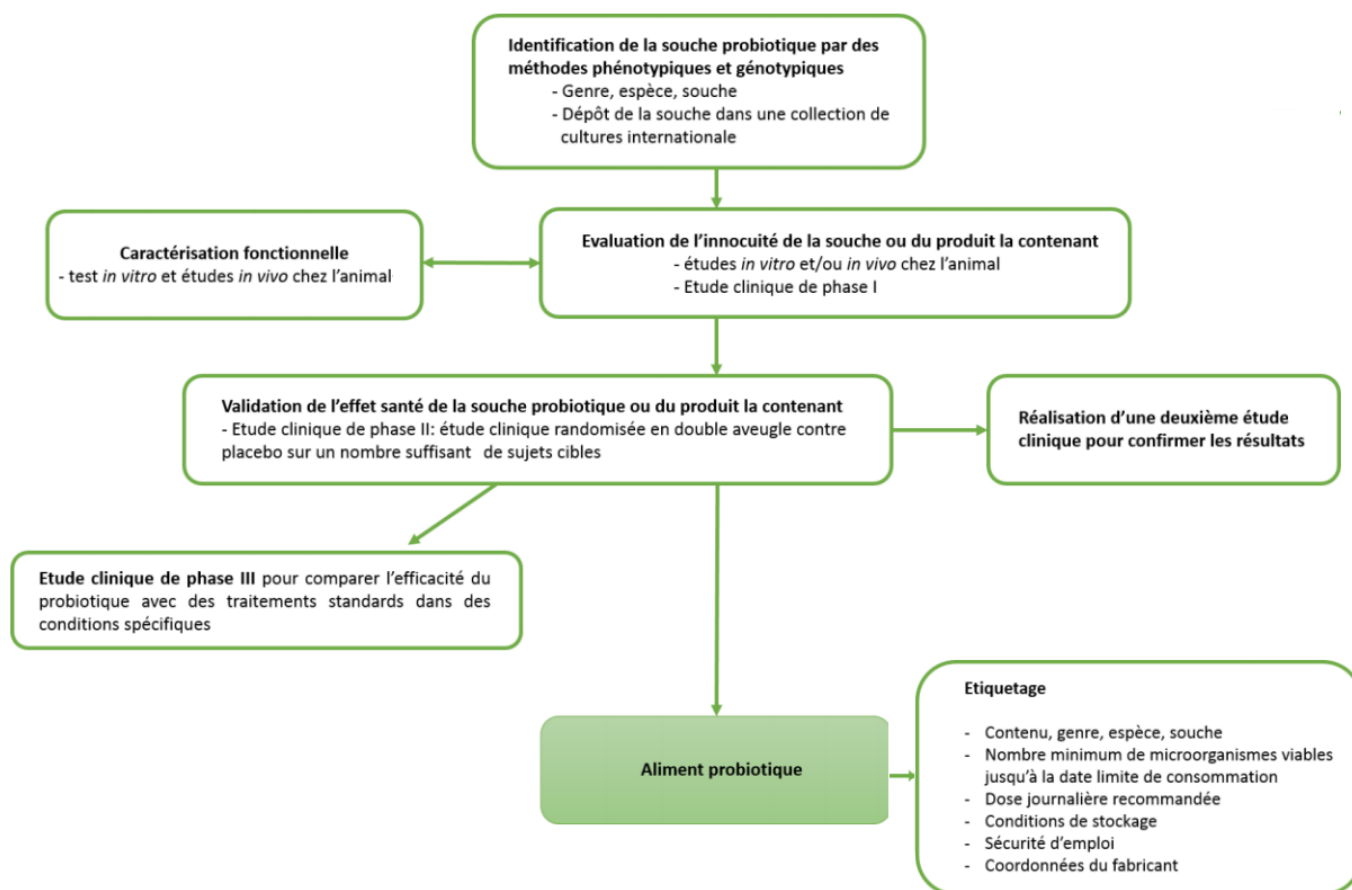


Figure 20 - Guide d'évaluation des probiotiques dans l'usage alimentaire. (69)

Dans notre quotidien, nous pouvons trouver des aliments fermentés, donc composés de bactéries. La fermentation est un moyen traditionnel de conservation des aliments. Les bactéries lactiques, souvent utilisées pour ces fermentations, acidifiaient le milieu en produisant de l'acide lactique ce qui empêchait le développement de microorganismes pathogènes. Aujourd'hui, la fermentation intervient encore dans le processus de fabrication de certains produits. En revanche, très souvent, les bactéries sont tuées lors de la cuisson, de la torréfaction ou de la stérilisation. Alors ces aliments ne constituent pas des probiotiques au sens strict du terme. Néanmoins, d'autres aliments fermentés contiennent encore leurs bactéries vivantes. Voici dans le tableau ci-dessous quelques exemples d'aliments fermentés qui sont vendus et consommés avec leurs bactéries.

Aliments	Espèces
Yaourt	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>
Olives	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Saucisson	<i>Lactobacillus sakei</i>
Fromage	<i>Lactobacillus</i> et levures
Choucroute	<i>Lactobacillus plantarum</i> et <i>L. cucumeris</i>
Bière blanche	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Levure de bière « vivante »	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Kombucha	<i>Lactobacillus</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 6086
Miso (dérivés du soja)	<i>Pediococcus halophilus</i> et <i>Lactobacillus delbrueckii</i>
Kéfir de fruits	<i>Lactobacillus caucasicus</i> , <i>Streptococcus lactis</i>
Kéfir de lait	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus caucasicus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus casei</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetylactis</i> , <i>Leuconostoc citrovorum</i> , <i>Saccharomyces kefi</i>

Tableau 9 - Exemples d'aliments contenant des bactéries vivantes. (53)

5. Effets et mécanisme d'action des probiotiques

Il est évident que les fonctions des probiotiques vont de pair avec celles de la flore commensale vu précédemment. D'ailleurs, un des premiers rôles des probiotiques est de restaurer et repeupler la flore afin de normaliser le microbiote intestinal.

Une approche pharmacologique permet de comprendre de mieux en mieux le mode d'action des probiotiques et les hypothèses existantes. Pendant longtemps, le manque de fondements scientifiques et l'ignorance des mécanismes mis en jeu ont entretenu des doutes. Mais devant l'enjeu économique grandissant pour les probiotiques, des études cliniques plus sérieuses ont

Ci-dessous une figure résumant les principales fonctions qu'apportent les probiotiques. (65)



a. Immunomodulation

Nous avons vu que la flore bactérienne présente dans le tube digestif module le système immunitaire de l'hôte, il en serait de même pour les probiotiques.

Les probiotiques administrés transitent à travers l'intestin et sont confrontés à la barrière épithéliale et sont alors séparés du système immunitaire local. Mais ils arrivent à communiquer avec les cellules de la *lamina propria*. Cette communication se fait de deux façon, soit indirectement grâce aux signaux envoyés aux entérocytes via des cytokines, soit directement par contact en cas de translocation vers la *lamina propria* et les ganglions mésentériques. Les probiotiques peuvent aussi libérer des métabolites dans la lumière intestinale qui seront ensuite absorbés par l'épithélium intestinal. (70)

L'effet immunostimulant des probiotiques touche à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative :

- **Activation de l'immunité innée**

La plupart des études cliniques menées chez l'Homme évoquent un renforcement de l'immunité par différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries. Dans une étude, réalisée par Turchet et al. (71), de 360 personnes âgées qui ont été divisées en deux groupes recevant ou non pendant trois semaines un lait fermenté contenant *S. thermophilus*, *L. bulgaris* et *L. Casei* DN 114001. Le même taux d'infections hivernales était observé dans les deux groupes, mais la durée des épisodes infectieux était plus courte (7 jours *versus* 8,7 jours soit une diminution de 20 % de la durée) chez les individus supplémentés. Cette notion d'effet positif des probiotiques sur la durée de l'infection plus que sur la résistance semble être actuellement confirmée.

Plus de 40 études ont déjà été menées pour montrer les bénéfices santé du probiotique réputé *Lactobacillus Casei* DN 114 001. (72) Et plusieurs autres études éclairent cette corrélation entre probiotiques et immunité innée. Arunachalam K et al., ont montré une augmentation de la phagocytose après la prise pendant 6 semaines de *Bifidobacterium lactis* HN019, et une sécrétion accrue d'IFN α . (73)

Dans une autre étude réalisée sur 52 volontaires sains, l'ingestion *via* deux types de lait contenant *Lactobacillus rhamnosus* HN001 entraîne une augmentation de l'activité

phagocytaire (15 % et 19 %) et une augmentation de l'activité des cellules NK (71 % et 147 %).
(74)

La figure 22 nous montre plus en détail comment se fait l'activation de l'immunité innée. La stimulation par les probiotiques est semblable à celle donnée par le microbiote local, elle débute lorsque les motifs bactériens appelés MAMPs sont reconnus par les récepteurs PRRs (TLR ou NOD) des cellules épithéliales voire des cellules immunitaires locales de l'hôte. Leur reconnaissance induit la création d'un complexe membranaire entre les MAMPs et les récepteurs, ce qui active les facteurs de transcription (NF-kappaB). Une fois libérés, ils se dirigent vers le noyau, c'est la translocation nucléaire, et vont permettre la transcription de nouveaux gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la sécrétion de messagers moléculaires (cytokines et/ou chimiokines).

Quelques probiotiques peuvent aussi passer à travers la couche épithéliale et migrer vers les ganglions mésentériques, c'est la translocation. A partir de là, ils activent directement l'immunité de l'hôte.

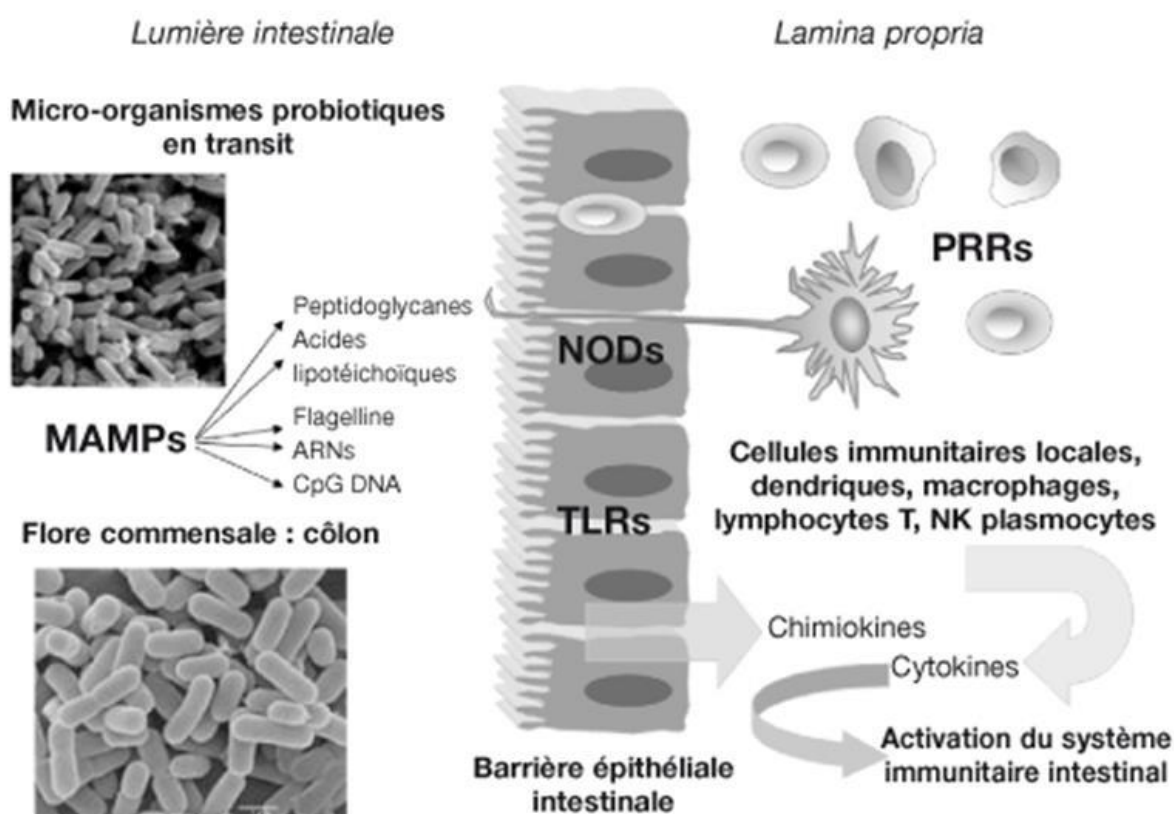
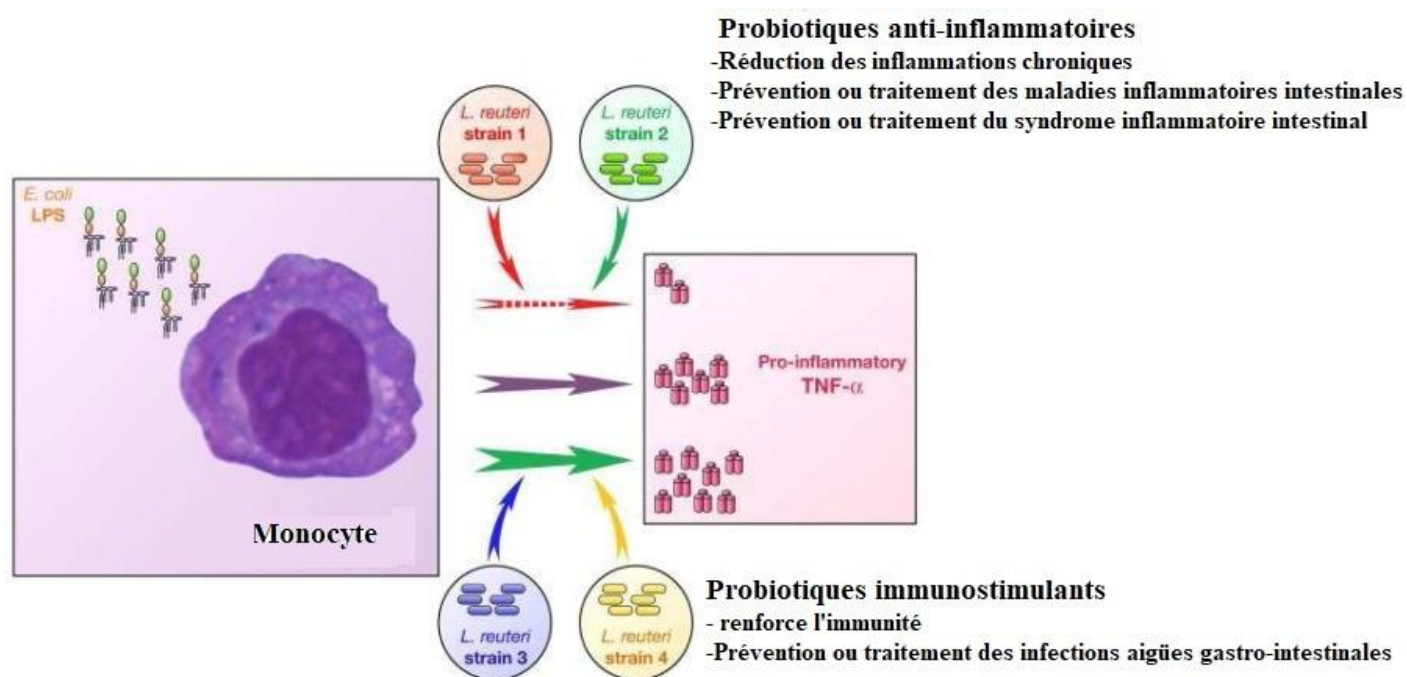


Figure 22 - Activation de l'immunité innée par les probiotiques (75)

Il est aussi important de noter que différentes souches de la même espèce n'engendrent pas les mêmes effets. Certaines souches probiotiques favorisent la production de TNF par les monocytes et sont considérées comme immunostimulantes, alors que d'autres souches, au sein de la même espèce, peuvent inhiber la production de TNF par les monocytes et sont considérées comme anti-inflammatoires (Cf figure 23). Ces effets probiotiques peuvent être exploités pour soulager les maladies inflammatoires ainsi que pour prévenir et traiter les infections. (76)

Il est donc important de retenir que les effets bénéfiques sont « souches et doses-dépendants » mais dépendent aussi de l'état immunologique de l'hôte. Chez un individu sain, les probiotiques ont généralement un effet immunostimulant, mais lors de maladies inflammatoires intestinales, ils peuvent avoir un effet anti-inflammatoire.



Une littérature importante démontre un effet anti-inflammatoire de certaines souches probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries et VSL#3®), dans des modèles d'inflammation intestinale, en particulier les rectocolites hémorragiques. Les mécanismes impliqués sont peu connus mais commencent à être mieux caractérisés. Ils pourraient impliquer la sécrétion de

cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10, induisant la mise en place de signaux anti-inflammatoire de type Th2 et ils pourraient entraîner une inhibition de la translocation nucléaire de NF-kappaB, qui est un facteur de transcription de cytokines pro-inflammatoires. Pour rappel, NF-KappaB est une protéine de la famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire, il permet d'activer les cellules phagocytaires et il est aussi connu pour être un des multiples régulateurs de plusieurs gènes codant des protéines de l'inflammation. En effet, la transduction NF-kappaB est le point de départ du processus inflammatoire, son inhibition va donc entraîner une diminution du relargage des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-12. (77)

- **Activation de l'immunité adaptative**

L'immunité adaptative est spécifique d'un antigène et plus lente à se mettre en place que l'immunité innée. Après un contact avec un antigène, le système immunitaire répond par une production d'anticorps protecteurs (IgG, IgA) et par une activation des cellules T CD4 ou CD8. Cette immunité spécifique peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale de l'organisme.

Dans un premier temps, ces IgA neutralisent et bloquent l'entrée des microorganismes pathogènes dans la muqueuse, et ils sont ensuite éliminés par le péristaltisme. Plusieurs études ont montré que certains probiotiques activent et renforcent cette immunité sécrétoire. Martine Heyman a fait beaucoup de travaux dans ce domaine. (75,77)

Cependant, une augmentation des IgA ne veut pas dire nécessairement effet bénéfique sur la santé, sauf dans les modèles infectieux.

Des études menées au cours de diarrhées à rotavirus chez l'enfant ont mis en avant une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus après l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG. Chez l'enfant également, lors de la vaccination orale contre le rotavirus, une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* GG conduisait à une réponse en IgM anti-rotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés. Dans une autre étude menée chez des enfants sains, l'administration d'un produit fermenté contenant des bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales.

D'autres études maintenant chez l'adulte sain ont montré que l'ingestion de lait fermenté par *Lactobacillus johnsonii* LA1 et par des bifidobactéries pendant 28 jours, jointes à un stimulus

infectieux donné par une salmonella typhi atténuée, conduisait à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de Salmonella, celle-ci étant 4 fois plus élevée que celle observée chez des sujets non supplémentés. (25)

Ces résultats indiquent la possibilité d'un renforcement de l'immunité sécrétoire IgA vis à vis de pathogènes viraux ou bactériens, au niveau de la muqueuse intestinale, par certains probiotiques. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte.

Cela étant dit, les probiotiques sont efficaces dans de nombreuses situations, la science a démontré qu'ils favorisent la régulation de l'immunité, contribuent à la réponse immunitaire en cas d'allergies (78), et aident à soigner les pathologies auto-immunes et même l'obésité. (79)

b. Homéostasie des cellules épithéliales

- **Amélioration de l'effet barrière**

La barrière intestinale constitue la première ligne de défenses contre les pathogènes. Plusieurs souches probiotiques favorisent l'effet barrière des cellules épithéliales en diminuant la perméabilité de la muqueuse et en augmentant la résistance électrique transépithéliale par le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires. (25)

- **Amélioration de la survie des cellules**

Certains probiotiques ont un rôle dans la prévention de l'apoptose épithéliale. En effet les génomes de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* et de *Lactobacillus rhamnosus* portent deux gènes codant pour des homologues des protéines p40 et p75 de *L. rhamnosus* GG. Ce sont deux protéines sécrétées qui présentent des effets anti-apoptotiques et protecteurs cellulaires sur les cellules épithéliales intestinales humaines. (80)

- **Augmentation de la production de mucines**

La sécrétion de mucine est indispensable au bon fonctionnement de la barrière intestinale. Le mucus permet de limiter l'adhérence de certains pathogènes au niveau de la muqueuse digestive. Certains probiotiques stimuleraient l'expression des ARN messagers codants pour les mucines = MUC et donc augmenteraient la production de mucus.

- **Produire des réponses cytoprotectrices**

Un autre mécanisme par lequel les probiotiques peuvent améliorer la fonction de barrière intestinale consiste en une production accrue de molécules cytoprotectrices : ce sont principalement des protéines de choc thermique qui sont naturellement présentes dans les cellules épithéliales et sont induites dans les cellules par le stress afin de maintenir l'homéostasie. Dans les cellules épithéliales intestinales, des facteurs solubles sont libérés par *Lactobacillus* GG et induisent la synthèse des protéines de choc thermique cytoprotectrices. (81)

c. Effet neuromodulateur

- **Induction des récepteurs opioïdes et cannabinoïdes sur les cellules épithéliales et réduction de l'hypersensibilité viscérale**

La douleur abdominale est fréquente dans la population générale et chez les personnes atteintes du syndrome du côlon irritable. Cette douleur est attribuée à une hypersensibilité viscérale et la prise de certains probiotiques peut soulager cette douleur. Une étude nous a permis de constater que l'administration de souches de *Lactobacillus* induisait l'expression de récepteurs mu-opioïdes et cannabinoïdes dans les cellules épithéliales intestinales et des fonctions analgésiques étaient induites dans l'intestin, similaires aux effets de la morphine. (82)

- **Réduction de la réponse au stress**

Un premier exemple est une étude randomisée en double aveugle et contre placebo, montrant qu'un mois de consommation de probiotiques contenant *Lactobacillus Helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175 améliore, chez des sujets sains, leur humeur et leur niveau d'anxiété. (83) Les mécanismes d'action ont encore besoin d'être identifiés. La consommation des probiotiques a réduit la concentration urinaire de cortisol, suggérant l'implication de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans l'amélioration de l'humeur.

Dans deux autres essais, la consommation pendant plusieurs semaines du probiotique *Lactobacillus casei Shirota* ou d'une association de plusieurs bactéries probiotiques aboutit aux mêmes résultats (84, 85).

Une étude d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire a montré que l'administration d'une association complexe de probiotiques pendant quelques semaines modifiait l'activité des structures cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions (86).

Mais il reste encore à déterminer si les probiotiques utilisés dans ces études ont agi par eux-mêmes ou en modifiant le microbiote intestinal. Il semble qu'il y ait maintenant suffisamment d'études concluantes pour justifier l'entreprise d'études d'intervention chez des patients souffrant de troubles anxieux ou dépressifs. Un constat actuel montre que le microbiote intestinal participe à la communication entre l'intestin et le cerveau, et joue un rôle dans la maturation de l'axe neuroendocrinien du stress et dans la régulation des émotions. (87) Ce sujet pourrait être un sujet de thèse à lui seul, nous n'en parlerons pas davantage ici.

d. Action anti-microbienne

- **Production de substances antimicrobiennes**

Les probiotiques exercent un effet antimicrobien direct en produisant des substances qui s'attaquent aux pathogènes, et indirect par la création d'un environnement défavorable au développement des pathogènes. Ce sont des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques, il s'agit en premier lieu des bactériocines. Ces substances agissent sur la membrane cellulaire en formant des pores qui rendent la paroi cytoplasmique perméable, la bactérie libère son contenu intracellulaire et meurt. Mais les bactériocines ont un spectre d'action étroit, elles agissent essentiellement sur les bactéries GRAM+.

En plus de la sécrétion de bactériocines, certains probiotiques favorisent l'activité des défensines. Les défensines sont des peptides antimicrobiens naturels synthétisés par l'hôte et certains probiotiques, tels que *E.coli Nissle 1917*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus fermentum* et *Pediococcus pentosaceus*, qui induisent l'expression de défensine humaine 2. (88) Les défensines s'attaquent aux membranes des bactéries, virus et champignons.

A ces substances s'ajoutent le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique, l'acide acétique, les acides gras à chaîne courte et des substances antifongiques telles que l'acide benzoïque et le mévalonolactone.

- **Diminution du pH luminal**

Certaines substances produites par les probiotiques vont aussi permettent d'abaisser le pH au niveau de la lumière intestinale et vont donc indirectement empêcher la prolifération de certaines bactéries. Ces substances sont des acides organiques tels que l'acide lactique et

l'acide acétique, produits essentiellement par les souches de lactobacilles. L'acidification du milieu va permettre d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acido-sensibles. Par exemple, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7 (89).

- **Réduction de la liaison des pathogènes**

Les probiotiques peuvent diminuer l'adhésion des microorganismes pathogènes et de leurs toxines aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Ainsi, plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés. Ce phénomène de compétition entre bactéries pathogènes et probiotiques est semblable à celui entre bactéries pathogènes et commensales. Des recherches ont étudié l'adhésion des souches de *Lactobacillus casei* Shirota et *Lactobacillus rhamnosus* GG en présence d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur la muqueuse intestinale humaine. Les résultats montrent que les Lactobacilles sont capables d'exclure et de déplacer les souches pathogènes du mucus de façon significative. (89)

Comme avec les bactéries commensales du microbiote intestinal, l'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un phénomène de restriction compétitive des nutriments.

e. Effets métaboliques

Les probiotiques, comme la flore intestinale naturelle, produisent de nombreuses enzymes digestives et permettent ainsi la dégradation de certains aliments non digérables en nutriments utilisables.

Par exemple, le lactose des produits laitiers nécessite une enzyme, la lactase, afin d'être digéré. Chez la majorité de la population, l'activité enzymatique de la lactase diminue à l'âge adulte et des symptômes digestifs apparaissent lors de la consommation de lait. Ces symptômes sont pourtant moindres lors de la consommation de yaourt. En effet les probiotiques du yaourt produisent de la lactase et améliorent la digestion du lactose dans

l'intestin, cela explique l'excellente digestion du lactose du yaourt chez les sujets déficients en lactase. (50)

Déclenché par la connaissance croissante du lien entre le microbiote intestinal et la santé humaine, l'intérêt pour les probiotiques ne cesse de croître. La littérature est riche mais il faut reconnaître des points de divergences. Actuellement, *L. rhamnosus* GG et *S. boulardii* sont les souches les mieux étudiées, tandis que la littérature récente apporte des données positives sur *L. reuteri*.

Ce terrain d'étude est vaste et mérite qu'on lui accorde énormément d'attention. Le travail restant à fournir est encore important. (90,91)

II. Les prébiotiques

1. Définitions, composition

Les prébiotiques sont définis comme des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte ». (50)

Les prébiotiques vont agir sur le microbiote déjà présent chez l'hôte, en augmentant naturellement la croissance des bactéries bénéfiques et en inhibant la croissance des bactéries potentiellement pathogènes. A ce jour, les groupes bactériens concernés sont essentiellement les bactéries lactiques et les bifidobactéries. On dit des prébiotiques qu'ils ont un effet bifidogène car ils sont utilisés comme substrat de croissance par les bactéries protectrices que sont les bifidobactéries.

Un prébiotique doit donc satisfaire à trois conditions : (92)

- **Etre non-digestible** : résister à l'acidité de l'estomac et aux enzymes de l'intestin grêle, afin d'arriver intact au niveau du côlon.
- **Fermenter** sous l'influence des bactéries coliques.
- **Stimuler** la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques du côlon.

Les prébiotiques les plus connus sont les fructanes qui comprennent le fructo-oligosaccharide (FOS), l'oligofructose et l'inuline. D'autres prébiotiques largement utilisés sont les oligosides de galactose (GOS) et les transgalactoses (TOS). Des sucres d'alcools pourraient aussi avoir des propriétés prébiotiques. La lactulose est également un prébiotique, et même le lactose chez les sujets déficients en lactase. (93)

Certains prébiotiques sont naturellement présents dans des aliments et d'autres ajoutés dans des aliments à visée fonctionnelle ou dans des compléments alimentaires.

Les principales sources de prébiotiques sont les oignons, l'ail, l'artichaut, les poireaux, l'asperge et les bananes.

2. Mode d'action

La plupart des études sur les prébiotiques ont montré qu'ils augmentaient les concentrations fécales des bifidobactéries. Des études dose-réponse ont suggéré que l'obtention d'un « effet bifidigène » nécessitait une dose minimale de 5 g/jour de fructo-oligosaccharides. (92)

Les changements écologiques qu'induisent les prébiotiques sont larges et ne se cantonnent pas à un seul effet de stimulation des bifidobactéries qui les métabolisent. La stimulation des bactéries lactiques produit une diminution du pH, qui a un effet négatif sur d'autres groupes bactériens tels que les Bacteroides. L'acidification du pH est aussi responsable d'une inhibition de certaines activités enzymatiques dont la 7- α -deshydroxylase qui intervient dans le métabolisme du cholestérol. (53)

Il y a une augmentation de la production des acides gras à chaînes courtes qui ont des nombreux effets physiologiques au niveau colique et dans l'organisme.

3. Effets cliniques

Chez les enfants, une étude a montré que 21 jours de supplémentation en oligofructose augmentent les taux de bifidobactéries dans les fèces et diminuent les bactéries potentiellement pathogènes telles que les clostridies.

Les études effectuées chez les nourrissons et les jeunes enfants démontrent la capacité de l'inuline et de l'oligofructose à réduire les risques d'infection et de maladie.

De nombreuses recherches ont été faites sur les modèles animaux de MICI où la supplémentation en inuline et oligofructose réduirait l'inflammation avec une diminution des médiateurs pro-inflammatoires, des cytokines, de l'activité de la myeloperoxydase, et régènerait l'épithélium en diminuant ainsi l'intensité de la maladie. Cette réduction d'inflammation a été confirmée dans les études cliniques effectuées chez des patients souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. (94) Le mécanisme d'action principal mis en jeu serait l'augmentation de la production de butyrate dont la conséquence est une guérison plus rapide et de moindres dommages causés par le phénomène inflammatoire.

D'autres essais expérimentaux in vitro et des études in vivo effectuées chez l'animal et chez l'homme ont définitivement reconnu les galacto-oligosaccharides comme ingrédients prébiotiques. Les propriétés physiologiques majeures sont leur indigestibilité et leurs activités prébiotiques : les GOS peuvent modifier favorablement le microbiote intestinal et le système immunitaire. (95)

Pour conclure, l'inuline, le FOS et le GOS modifient l'équilibre de la flore microbienne du gros intestin en augmentant le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles.

Une association de prébiotiques et de probiotiques constitue un symbiotique. L'ingestion de symbiotiques pourrait favoriser la multiplication du probiotique lui-même dans le tractus digestif, par exemple une association de bifidobactéries ou de lactobacilles avec des fructo-oligosaccharides.

Un des intérêts majeurs de notre microbiote intestinal est qu'il est modifiable. Nous pouvons agir sur nos bactéries en utilisant des probiotiques ou des prébiotiques, mais aussi en modifiant notre alimentation. Dans la prochaine partie de ce travail, nous allons parler de l'approche nutritionnelle et complémentaire, susceptible de moduler notre microbiote intestinal et de renforcer notre système immunitaire.

Partie D – ALIMENTATION SANTE ET MICRONUTRITION

Le tractus gastro-intestinal est un ensemble biologique complexe ouvert aux micro-organismes exogènes. En plus des fonctions de digestion et d'absorption, l'écosystème intestinal a donc une mission de défenses contre les agresseurs exogènes. Cette tâche défensive repose sur trois composants qui sont en contact continu : le **microbiote intestinal**, la **barrière muqueuse** et le **système immunitaire local**. La physiologie de cet écosystème est complexe dans la mesure où, à ces trois composantes, s'y ajoute une quatrième : **les nutriments**. Ces quatre éléments sont en interaction permanente.

Un écosystème intestinal équilibré avec une alimentation elle-même équilibrée est d'une grande importance pour maintenir un bon état de santé. Un déséquilibre peut causer des modifications de la paroi intestinale, une inflammation, des troubles intestinaux, une baisse de l'immunité, etc pouvant conduire à un état pathologique.

I. Modulation nutritionnelle du microbiote

Nous avons déjà vu que les premières années de vie sont très importantes pour façonner le microbiote intestinal et le système immunitaire. Les nourrissons allaités sont majoritairement colonisés par les bifidobactéries. En effet le lait humain en tant qu'aliment est une source de prébiotiques car il contient des oligosaccharides qui agissent comme des facteurs de croissance pour certaines bactéries intestinales bénéfiques et peuvent promouvoir le développement du système immunitaire précoce. Certains laits infantiles sont désormais enrichis de prébiotiques comme les GOS et les FOS.

La composition et la nature de l'alimentation peuvent avoir un effet rapide sur la composition du microbiote. Par exemple, un régime végétarien, caractérisé par une forte teneur en fibres et une faible teneur en matières grasses, a un impact bénéfique sur le microbiote.

Récemment, Tap et al. (96) ont pu mettre en évidence l'influence des fibres alimentaires sur la richesse et la stabilité de la flore intestinale. Dans cette étude, 19 sujets sains ont consommé un régime supplémenté de fibres alimentaires pendant 5 jours, suivis de 15 jours de période sans fibres. La supplémentation avec les fibres alimentaires a été associée à une plus grande

richesse, stabilité et diversité du microbiote intestinal. En effet les prébiotiques font partie des fibres alimentaires et nous avons vu précédemment que ceux-ci peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé. Or, définir et quantifier cet effet bénéfique est difficile, comme pour les probiotiques. A l'heure actuelle, les produits pouvant être vendus comme prébiotiques sont l'inuline, les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides et la lactulose.

Voici un tableau répertoriant les aliments riches en prébiotiques. (97)

Légumes	Ail +++ Artichaut +++ Chicorée +++ Asperge +++ Oignon ++ Panais ++ Poireau ++ Betterave + Brocoli + Chou + Endive + Echalote Haricot vert Tomate
Légumineuses	Lentille + Pois chiche + Haricot rouge + Flageolet
Fruits	Ananas + Banane + Pêche + Pamplemousse + Poire Pomme Kaki Mangue Fruits rouges Fruits secs (raisins, pruneaux, dattes)
Grains	Blé entier ++ Seigle ++ Orge ++ Avoine, Lin
Racines	Chicorée ++ Topinambour ++ Panais
Oléagineux	Amandes Pistaches, Noix

Les aliments suivis de « + » sont particulièrement riches en prébiotiques

Tableau 10 - Aliments riches en prébiotiques (97)

Autre régime santé, le régime méditerranéen est un modèle alimentaire sain largement préconisé, qui est caractérisé par sa richesse en fruits frais, légumes, légumineuses, oléagineux, huile d'olive et céréales complètes, par la consommation modérée de viandes blanches et de poissons et par la pauvreté en graisse saturées (produits laitiers, viandes rouges, charcuterie). Récemment, des études ont mis en évidence que le régime méditerranéen pouvait moduler le microbiote. Un an de régime méditerranéen exerce un effet protecteur sur le développement du diabète de type 2 grâce à l'abondance de *Roseburia spp.* (98). Une autre étude avec un suivi de 2 ans chez des sujets avec un syndrome métabolique a pu révéler que le régime méditerranéen était capable de restaurer le microbiote potentiellement bénéfique. Les auteurs suggèrent que le régime méditerranéen pourrait aider à élaborer un profil microbien avec des aptitudes anti-inflammatoires. (99)

L'alimentation a donc une réelle influence sur l'immunité. D'une part c'est un élément clé pour préserver la santé intestinale car, en mangeant, nous alimentons aussi notre microbiote et nous influençons donc sa diversité et sa composition. Et d'autre part elle nous apporte des nutriments indispensables pour le bon fonctionnement du système immunitaire.

II. La micronutrition

1. Généralités

La micronutrition est une branche de la nutrition. Nous allons expliquer les différents termes utilisés, notamment la diététique et la nutrition en guise d'introduction de ce chapitre.

Dans le Larousse médical, la définition de la **diététique** est : l'étude de l'alimentation.

La diététique inclut la connaissance de la valeur nutritive des aliments et de leur transformation lors de la cuisson et de la conservation. Elle permet d'établir des régimes alimentaires adaptés aux besoins des sujets sains ou malades. Ainsi, un enfant atteint de maladie cœliaque (intolérance au gluten) devra recevoir les apports énergétiques nécessaires à sa croissance, compte tenu des aliments qui lui sont interdits (avoine, blé, orge, seigle). Dans le cadre de la prise en charge des sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale, la diététique permettra d'établir un régime hypocalorique, mais équilibré, n'induisant pas de carences. (100)

La **nutrition** est définie par l'ensemble des processus d'absorption et d'utilisation des nutriments, indispensables à l'organisme pour assurer son fonctionnement et ses besoins en énergie.

Les nutriments sont des composants élémentaires contenus dans les aliments, les boissons, ou issus de la nature ambiante. Ils peuvent être absorbés par les cellules intestinales puis passer dans la circulation sanguine afin d'être distribués et utilisés par l'organisme pour contribuer à satisfaire les besoins nutritionnels. Ils permettent d'assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu, notamment de son développement et de sa croissance. Nous consommons des aliments et notre organisme utilise les nutriments.

La nutrition comprend la macronutrition et la micronutrition. La **macronutrition** est l'étude de l'apport en macronutriments c'est-à-dire les glucides, les lipides et les protéides. L'apport de ces macronutriments est indispensable, ils constituent la partie énergétique des aliments. Aujourd'hui la composition des aliments en macronutriments est retrouvée sur les

étiquettes des produits de consommation afin que le consommateur en soit informé. La bonne assimilation des macronutriments optimise l'apport des micronutriments.

2. Définition de la micronutrition

La **micronutrition** est la discipline qui s'intéresse aux micronutriments présents dans l'alimentation. Elle est donc impliquée dans les domaines préventifs de la santé et curatifs de la médecine.

Le Docteur Didier Chos, médecin en micronutrition et diététique, est président fondateur de l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition qui a été fondée en 1997. (101) C'est une association régie par la loi 1901 destinée à développer l'information et la formation en diététique et micronutrition auprès des professionnels de santé et de leur patient.

L'université de Bourgogne a créé le diplôme universitaire d'alimentation santé et micronutrition, que je suis cette année. Il est ouvert aux médecins, pharmaciens et autres professions médicales.

La prise en charge nutritionnelle est une approche individuelle. La micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, par une alimentation diversifiée d'une part et qui pourrait être associée à une alimentation personnalisée d'autre part. Elle vise à optimiser le statut en micronutriments de l'organisme de manière individualisée afin de corriger les éventuels dysfonctionnements.

3. Les micronutriments

Nous retrouvons dans nos aliments des micronutriments, qui ne jouent aucun rôle énergétique (contrairement aux macronutriments) mais dont le rôle est fondamental pour le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes.

L'écosystème intestinal, dont nous avons parlé dans les parties précédentes, qui comprend la muqueuse intestinale, le microbiote et le système immunitaire intestinal, joue un rôle très important dans l'approche micronutritionnelle. L'efficacité du tube digestif pour digérer les

aliments et les rendre assimilables conditionne l'absorption ou non des micronutriments. Et réciproquement, les micronutriments ingérés conditionnent la qualité du tube digestif et de son microbiote.

D'après l'avis de l'AFSSA sur les apports nutritionnels conseillés (102), les micronutriments sont des « éléments minéraux essentiels pour l'organisme et ce en très petites quantités ». Il s'agit des vitamines, des minéraux, d'oligoéléments et d'autres composés microconstituants. (103) Une vision plus large est entreprise en micronutrition et d'autres micronutriments sont abordés tels que les acides gras polyinsaturés (AGPI), les acides aminés, les phytonutriments (les polyphénols, les flavonoïdes, les caroténoïdes, les glucosinolates, les phytostérols), les prébiotiques et les probiotiques.

Suite à des évaluations scientifiques, l'EFSA (European Food Safety Authority) a confirmé officiellement que certaines fonctions de notre organisme pouvaient être améliorées par un apport en minéraux et vitamines. Voici un tableau synthétisant les récents avis de l'EFSA.

Rôles reconnus par l'EFSA	Micronutriments
Contribue à réduire la fatigue	<i>Vitamines B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, magnésium</i>
Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire	<i>Vitamines A, B6, B9, B12, C, cuivre, sélécium, zinc</i>
Contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif	<i>Vitamines B2, C, E, cuivre, manganèse, sélécium, zinc</i>
Contribue au fonctionnement normal du système nerveux et à des fonctions psychologiques normales	<i>Vitamines B3, B6, B8, C, magnésium</i>
Contribue à une vision normale	<i>Vitamines A</i>
Est nécessaire au maintien d'une ossature normale	<i>Calcium, magnésium, zinc</i>
Contribue à une fonction cardiaque optimale	<i>Vitamines B1</i>
Contribue à des performances intellectuelles normales	<i>Vitamines B5</i>
Contribue à une fonction musculaire normale	<i>Calcium, magnésium</i>
Contribue au fonctionnement normal des enzymes digestives	<i>Calcium</i>
Contribue au maintien d'une peau normale	<i>Vitamines A, B2, B3, B8, zinc</i>

Tableau 11 – Rôles des micronutriments reconnus par l'EFSA. (104)

4. Besoins nutritionnels

Les besoins nutritionnels concernent les individus et procèdent d'une démarche physiologique et médicale. Conçus à l'origine pour résoudre les états de déficit, ils constituent de précieux guides pour formuler la teneur de l'alimentation en nutriments et fournissent des repères pour une alimentation optimale.

Les besoins nutritionnels expriment la quantité de nutriment, de micronutriment et d'énergie qui permet de couvrir les besoins nets. Parmi les micronutriments, certains sont dits indispensables, cela veut dire qu'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme.

Les **apports nutritionnels conseillés** (ANC) représentent la quantité de macro et micronutriments nécessaire pour recouvrir l'ensemble des besoins physiologiques. Ce sont les besoins nutritionnels moyens. Ils sont estimés à partir de données scientifiques et répondent à des règles fixées par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), anciennement l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Ils sont calculés de telle sorte qu'ils couvrent les besoins de 97.5 % des individus d'une population. Les valeurs proposées ne sont pas des normes contraignantes, mais sont des repères ou des références pour les individus d'une population dont le but premier est d'éviter les déficiences. Les ANC sont à considérer comme des apports optimaux pour une population donnée. Des doses supérieures aux ANC obtenues dans le cas d'une supplémentation, d'une complémentation ou d'un enrichissement d'aliments courants amènent vers une zone proche des doses pharmacologiques et peuvent contester quant aux bénéfices réels. Des limites de sécurité ont été définies pour certains minéraux et vitamines dont l'excès d'apport peut avoir des conséquences pour la santé (tableau 16).

A. Apports énergétiques conseillés pour la population pour un niveau moyen d'activité										
	Âge (ans)			Poids (kg)				Energie (kcal)		
Hommes	20-40			70				2700		
	41-60			70				2500		
Femmes	20-40			60				2200		
	41-60			60				2000		
Seniors	60-75							36/kg (poids corporel)		
B. Vitamines										
	B1	B2	PP	B6	B9	B12	C	A	D	E
Hommes adultes	1,3 mg	1,6 mg	14 mg	1,8 mg	330 µg	3,4 µg	110 mg	800 µg	5 µg	12 mg
Femmes adultes	1,1 mg	1,5 mg	11 mg	1,5 mg	300 µg	2,4 µg	110 mg	600 µg	5 µg	12 mg
Femmes enceintes	1,8 mg	1,6 mg	16 mg	2 mg	400 µg	2,6 µg	120 mg	700 µg	10 µg	12 mg
Personnes âgées	1,2 mg	1,6 mg	14 mg	2,2 mg	350 µg	3,0 µg	120 mg	700 µg	10-15 µg	20-50 mg
C. Minéraux et oligoéléments										
	Ca	P	Mg	Fe			Zu	I		Se
Hommes adultes	900 mg	750 mg	420 mg	9 mg			12 mg	150 µg		60 µg
Femmes adultes	900 mg	750 mg	360 mg	16 mg			10 mg	150 µg		50 µg
Femmes enceintes	1000 mg	800 mg	400 mg	30 mg			14 mg	200 µg		60 µg
Personnes âgées	1200 mg	800 mg	400 mg	10 mg			12 mg	150 µg		80 µg

Tableau 12 - Apports nutritionnels conseillés (103)

Les connaissances scientifiques ont évolué depuis la publication du dernier ouvrage sur les apports nutritionnels conseillés (Afssa 2001) (105). Les références relatives aux protéines et aux acides gras ont été révisées respectivement en 2007 et 2011 et n'ont pas eu à faire l'objet

d'une nouvelle actualisation. D'autres références, relatives aux vitamines et minéraux, aux glucides et à l'approche plus globale de l'équilibre entre les macronutriments ont nécessité une mise à jour. (106) Il est indispensable que des révisions régulières soient faites. On admet néanmoins qu'il existe une variabilité des besoins nutritionnels individuels, y compris pour un même sexe et pour le même âge. Il est alors difficile de définir les besoins individuels réels puisqu'il s'agit de besoins moyens correspondant à des valeurs approximatives devant satisfaire certaines fonctions de l'organisme. Ces valeurs variables d'un individu à l'autre sont réévaluées en fonction de l'évolution des connaissances actuelles.

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

5. Nutriments immunitaires

Des apports adéquats en micronutriments sont nécessaires pour que le système immunitaire fonctionne efficacement. La carence en micronutriments supprime les fonctions immunitaires en affectant la réponse immunitaire innée à médiation par les cellules T et la réponse adaptative des anticorps, et conduit à une dérégulation de la réponse équilibrée de l'hôte. Cela augmente la sensibilité aux infections et à leur tour, les infections aggravent les carences en micronutriments en réduisant l'apport alimentaire, en augmentant les pertes et en interférant avec les voies métaboliques. (107)

Les vitamines antioxydantes et les oligo-éléments (vitamines C, E, sélénium, cuivre et zinc) neutralisent les dommages potentiels causés par les espèces réactives de l'oxygène aux tissus cellulaires et modulent la fonction des cellules immunitaires en régulant les facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction et affectent la production de cytokines et de prostaglandines.

Un apport adéquat en vitamines **B6, B9, B12, C, E** et en **sélénium, zinc, cuivre et fer** soutient une réponse immunitaire médiée par les cytokines Th1, avec une production suffisante de

cytokines pro-inflammatoires, qui maintient une réponse immunitaire efficace et évite le passage à une réponse immunitaire à médiation cellulaire anti-inflammatoire Th2 et un risque accru d'infections extracellulaires. La supplémentation en ces micronutriments inverse la réponse immunitaire médiée par les cellules Th2 en une réponse régulée par les cytokines Th1 pro-inflammatoire avec une immunité innée accrue.

Les vitamines **A** et **D** jouent un rôle important dans la réponse des anticorps à la fois à médiation cellulaire et humorale et soutiennent un profil de cytokines anti-inflammatoires à médiation Th2. Une carence en vitamine A altère à la fois l'immunité innée (régénération épithéliale de la muqueuse) et la réponse immunitaire adaptative à l'infection, ce qui entraîne une capacité réduite à contrer les agents pathogènes extracellulaires. La carence en vitamine D est corrélée à une plus grande sensibilité aux infections due à une immunité innée localisée altérée et à des défauts de réponse immunitaire cellulaire spécifique à l'antigène.

Dans l'ensemble, un apport et un statut inadéquats de ces vitamines et minéraux peuvent entraîner une immunité affaiblie, qui prédispose aux infections et aggrave la malnutrition.

Des marqueurs biologiques comme les marqueurs immunitaires sont utilisés pour apprécier l'état nutritionnel d'un patient. Leur utilisation repose sur l'existence d'une altération des fonctions immunitaires, cellulaires et humorales, induite par la dénutrition et proportionnelle à sa sévérité. Le dosage des lymphocytes sanguins est un paramètre facilement accessible en routine clinique. La dénutrition diminue la maturation des lymphocytes et peut être à l'origine d'une véritable lymphopénie. On observe alors chez ces patients une prévalence accrue aux infections. (103)

Nous allons maintenant détailler un peu plus ces micronutriments immunitaires. Et en ce qui concerne la complémentation, les doses conseillées sont celles adaptées pour l'adulte sain, pour les autres catégories de population des précisions seront données en cas de risques ou de contre indications. La complémentation a pour but de fournir des doses nutritionnelles, hors contexte pathologique.

a) La vitamine A ou rétinol

La **vitamine A** joue un rôle dans le bon fonctionnement des défenses immunitaires. Elle fait partie des vitamines liposolubles essentielles à l'organisme. Elle est apportée par l'alimentation d'origine animale sous forme d'ester de rétinol et par les fruits et légumes sous forme de caroténoïdes pro-vitaminiques A qui peuvent être transformés au niveau intestinal en vitamine A : il s'agit du bêta-carotène, de l'alpha-carotène et de la bêta- cryptoxanthine. La vitamine A et ses dérivés rétinoïdes possèdent de nombreuses fonctions, principalement dans l'inflammation, le développement et la croissance cellulaire, le renouvellement cutané, la vision et l'immunité.

Elle intervient sur la différenciation des cellules immunitaires, participe à la réponse antigènes-anticorps et intervient sur la médiation des cytokines. De plus, elle joue un rôle dans la formation des jonctions serrées intercellulaires et régule l'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (occludine et claudine). Ces jonctions serrées, situées au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale, jouent un rôle fondamental dans le maintien de la fonction de filtre sélectif de l'épithélium évitant ainsi aux molécules de l'alimentation de pénétrer directement dans l'organisme. Elle contribue donc à prévenir les infections en renforçant les barrières physiques et en augmentant la production et l'efficacité des cellules immunitaires comme les lymphocytes. (108)

Sources alimentaires :

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

La vitamine A est retrouvée dans les aliments d'origine animale sous forme d'ester de rétinol en quantité variable :

- ✓ Foie de veau : 10 500 µg ER/100g
- ✓ Beurre : 800 µg ER/100g
- ✓ Crème fraîche, fromage : 400 µg ER/100g
- ✓ Œuf : 200 µg ER/100g

Elle est présente dans les fruits et légumes sous forme de caroténoïdes pro-vitaminiques A qui peuvent être transformés au niveau intestinal en vitamine A : il s'agit de bêta-carotène, de l'alpha-carotène et de la bêta-cryptoxanthine. (1 mg de rétinol est formé à partir de 6 mg de bêta-carotène). Par exemple 100 g de carottes apportent 1500 µg ER.

Dans les cellules intestinales, le rétinol intègre les chylomicrons, protéines de transport des lipides, et circule par voie lymphatique puis sanguine jusqu'au foie où il est stocké.

La consommation de vitamine A en France est le plus souvent supérieure aux ANC évalués à 600-800 µg d'équivalent rétinol par jour chez l'adulte sain. Ils sont de 350 à 600 µg chez l'enfant selon l'âge et de 750 à 950 µg chez les femmes enceintes et allaitantes. Une limite de sécurité a été établie à 3000 µg d'ER/j de vitamine A préformée (ester de rétinol) en raison du risque tératogène qu'elle induit.

L'EFSA a fixé des doses maximales journalières tolérées suivantes :

- ✓ Enfants de 1 à 3 ans : 800 µg ER/j
- ✓ Enfants de 4 à 6 ans : 1100 µg ER/j
- ✓ Enfants de 7 à 10 ans : 1500 µg ER/j
- ✓ Enfants de 11 à 14 ans : 2000 µg ER/j
- ✓ Enfants de 15 à 17 ans : 2600 µg ER/j
- ✓ Adultes : 3000 µg ER/j

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière tolérée est de 3000 µg d'ER. Une surconsommation en vitamine A peut-être dangereuse. Ainsi, en France, la teneur des compléments alimentaires ne peut dépasser les recommandations journalières.

Le surdosage se manifeste par des céphalées, une hypertension intracrânienne, nausées, vomissements, vertiges, vision floue, signes cutanées (desquamation), altération de la coordination musculaire, fatigue et dans les cas les plus sévères des troubles hépatiques peuvent survenir.

Chez la femme enceinte, selon l'OMS, la supplémentation en vitamine A au cours de la grossesse n'est pas recommandée au vu du risque tératogène.

b) La vitamine B6 ou pyridoxine

La **vitamine B6** joue un rôle majeur comme cofacteur de nombreuses enzymes impliquées dans de multiples voies métaboliques.

Elle est plutôt bien répandue dans les produits alimentaires animaux et végétaux, et la couverture des besoins en France est satisfaisante.

Après absorption intestinale, la vitamine B6 est distribuée dans tout l'organisme. Au niveau cellulaire, elle est transformée en phosphate de pyridoxal, sa forme active, cofacteur d'un grand nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides, dans les réactions des acides aminés (décarboxylation et transamination), dans la synthèse de l'ADN, dans la synthèse de l'hémoglobine, dans la synthèse de neurotransmetteurs, dans la protection des cellules nerveuses et l'intégrité du système immunitaire. (109)

Sources alimentaires :

La vitamine B6 est présente dans les aliments végétaux et animaux, en particulier dans la viande, le poisson, les céréales, les fruits, les légumes et la levure. De plus, le microbiote intestinal synthétise de la vitamine B6 et contribue à la couverture des besoins.

Voici un tableau récapitulatif des sources alimentaires les plus riches en vitamine B6 :

Aliments	Vitamine B6 (mg/100g)	Aliments	Vitamine B6 (mg/100g)
Ail cru	2	Noix, noisette	0.62
Barre céréalière	1.45	Hareng	0.61
Graines de tournesol	1,24	Bœuf, porc	0,56
Muesli	1.03	Volaille	0,51
Levure alimentaire	0.88	Saumon (vapeur)	0.50

Tableau 13 - Teneur des aliments courants en vitamine B6 (110)

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine B6 sont proportionnels à la quantité de protéines du régime alimentaire en raison de son rôle majeur dans le métabolisme des acides aminés.

Les ANC pour l'adulte sain sont de 1,5 à 1,8 mg/j et de 2 mg/j chez la femme enceinte. Chez l'enfant, les ANC vont de 0.6 mg/j à 1.5 mg/j selon l'âge.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière est de 2mg. Pour éviter les effets indésirables, l'apport maximal tolérable pour la vitamine B6 est de 25 mg/j. Des signes de toxicité, se traduisant par des troubles neuropathiques, peuvent être observés lors d'un apport de plus de 50 mg/j.

c) La vitamine B9 ou acide folique

La **vitamine B9** est le nom générique donné à un ensemble de molécules regroupant l'acide folique et ses dérivés, les folates. Ce sont eux qui sont majoritairement retrouvés dans l'alimentation et qui, après digestion, fournissent l'acide folique nécessaire à l'organisme.

Elle intervient dans le métabolisme de nombreuses molécules dont les acides nucléiques. Elle est donc très importante pour la réponse immunitaire puisqu'elle est impliquée dans l'hématopoïèse.

Sources alimentaires :

Les ANC sont de 300 à 330 µg/j chez l'adulte et cette valeur est facilement couverte par la consommation de fruits, légumes verts à feuilles (laitue, mâche, endives, épinards ...), fromage et œufs. Ils sont de 400 µg/j chez la femme enceinte et allaitante et de 150 à 250 µg/j chez l'enfant selon l'âge.

Aliments	Vitamine B9 (µg/100g)	Aliments	Vitamine B9 (µg/100g)
Levure alimentaire	697	Muesli	170
Foie volaille cuit	691	Persil frais	134
Basilic séché	310	Salade frisée	126
Graine de tournesol	254	Epinard cuit	121
Lentille cuite	181	Œuf dur	44

Tableau 14 - Teneur des aliments courants en vitamine B9 (110)

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière autorisée est de 0.2 mg soit 200µg.

Aucune toxicité aiguë n'a été rapportée pour des apports en folates à des doses nutritionnelles de quelques mg/j. Toutefois, via l'alimentation (ou via une administration médicale particulière), la dose maximale recommandée par l'EFSA est de 1000 µg/j. Au-delà, une carence en vitamine B12 risque d'être masquée et peut, à terme, être à l'origine de dommages neurologiques irréversibles.

d) La vitamine B12 ou cobalamine

La **vitamine B12** existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. Il existe quatre isomères actifs : hydroxocobalamine, cyanocobalamine, méthylcobalamine et adocobalamine. Synthétisées en grande partie par le microbiote intestinal, les cobalamines sont nécessaires à la multiplication et à la prolifération des cellules à renouvellement rapide. En effet la vitamine B12 joue un rôle important dans la formation et la maturation des hématies.

Sources alimentaires :

Les ANC pour l'adulte sont de 2,4 µg/j pour la femme et 3,4 µg/j pour l'homme. Ils sont de 2,6 à 2,8 µg/j chez la femme enceinte et allaitante et de 0,8 à 2,3 µg/j chez l'enfant selon l'âge.

Les besoins sont suffisamment couverts par une alimentation équilibrée. La vitamine B12 est produite exclusivement par les bactéries du tube digestif des animaux. Elle est donc présente uniquement dans les produits d'origine animale tels que les abats, le poisson, les fruits de mer, les produits laitiers et les œufs. Elle est absente des fruits et légumes, il est donc nécessaire de compléter une personne suivant un régime végétalien.

Aliments	Vitamine B12 (µg/100g)	Aliments	Vitamine B12 (µg/100g)
Palourde cuite	39.5	Bœuf grillé	3.9
Abat cuit (aliment moyen)	21.4	Saumon cuit (aliment moyen)	2.8
Sardine à l'huile d'olive	13.7	emmental	2.02
Hareng fumé	11.8	camembert	1.61
Fruit de mer (aliment moyen)	9.3	Œuf dur	1.11

Tableau 15 - Teneur des aliments courants en vitamine B12 (110)

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière autorisée est de 3µg. Elle est utilisée sous forme d'hydroxocobalamine ou de cyanocobalamine.

Il n'existe pas de signes de toxicité par surdosage connus à ce jour. L'absorption intestinale de la vitamine B12 est limitée dès l'apport de 5 µg en une prise, il est donc inutile d'en prendre plus. Cependant, des médicaments dosés à 1000 µg existent mais ce sont pour des indications particulières (anémie, gastrectomie). Hors cette thèse ne traite pas de pathologie en particulier, et il est question à chaque fois de dose nutritionnelle apportée à l'adulte sain et non de dose pharmacologique.

e) La vitamine C ou acide ascorbique

La **vitamine C** intervient dans de nombreux mécanismes liés aux fonctions physiologiques :

- Défenses immunitaires : les cellules immunitaires contiennent 100 fois plus d'acide ascorbique, en effet il est nécessaire à la mobilité des polynucléaires.
- Rôle antioxydant : la vitamine C intervient dans des réactions d'oxydo-réduction. Elle protège l'organisme et participe à la destruction des radicaux libres. Elle permet aussi la régénération de la vitamine E, elle aussi antioxydante.
- Cofacteur des synthèses : la vitamine C est nécessaire pour la synthèse de collagène, protéine de soutien de la peau et du squelette. La synthèse de l'adrénaline et de la

noradrénaline, médiateurs importants du système nerveux, nécessite également de la vitamine C.

- Rôle absorption du Fer : La vitamine C permet de mieux absorber le fer au niveau intestinal, par réduction du fer présent sous forme oxydée en forme réduite. Mais attention de ne pas l'administrer à des doses trop élevées et en présence d'un excès de fer car la vitamine C devient alors pro-oxydante.

(108)

Sources alimentaires :

Les ANC pour l'adulte sont de 110 mg/j, de 120 à 130 mg/j chez la femme enceinte et allaitante et ils sont de 50 à 100 mg/j chez l'enfant selon l'âge. Il est nécessaire d'apporter régulièrement des quantités suffisantes de vitamine C. De nombreux aliments contiennent de la vitamine C. Le tableau ci-dessous nous indique les sources courantes les plus riches :

Aliments	Vitamine C (mg/100g)	Aliments	Vitamine C (mg/100g)
Acérola	1745	Fraise	60
Baie d'églantine	1250	papaye	60
Persil frais	177	Chou rouge cru	57
Poivron rouge cru	162	Brocoli cuit	53
Cassis	130	Orange, citron	50
Kiwi	93	Civette	50
brocoli	90	Groseille, framboise	45
litchi	72	Pamplemousse	40
Cresson	60	Abricot, banane, cerise, raisin	10

Tableau 16 – Teneur des aliments courants en vitamine C (110)

Une consommation de 500 g de fruits et légumes par jour permet de couvrir les besoins quotidiens en vitamine C. (111) Ce qui correspond au moins aux 5 portions de fruits et légumes qui sont conseillés de manger par jour. (1 portion correspond à 80 g)

En ce qui concerne les compléments alimentaires, l'apport en vitamine C ne devrait pas dépasser les ANC et ne doit pas être supérieur à 200 mg/j. La dose maximale journalière autorisée dans la fabrication des compléments alimentaires est fixée à 180mg. La vitamine C à des doses supérieures ou égales à 500 mg/j doit être considérée comme un médicament.

Dans la littérature scientifique, une supplémentation en vitamine C de 200 mg/j pendant 30 à 90 jours chez le sujet âgé a permis d'augmenter la concentration des leucocytes en acide ascorbique, ainsi que leur prolifération. Il a aussi été prouvé, dans une méta-analyse récente, que l'apport d'un gramme de vitamine C par jour n'a aucun effet sur l'incidence des rhumes mais peut en diminuer sa durée de 10 à 20 %. (111)

Aucun effet toxique n'a été observé pour des doses ne dépassant pas 500 mg/j. Au-delà, la complémentation est inadaptée et n'aboutit qu'à l'élimination urinaire de la prise. Un surdosage peut entraîner un risque de diarrhées, de douleurs abdominales ainsi que des calculs rénaux, c'est pourquoi une précaution d'emploi est donnée chez les personnes sujettes aux calculs urinaires. De plus, la vitamine C peut devenir pro-oxydante à forte dose dans certains cas.

f) La vitamine D ou calciférol

La **vitamine D** est une vitamine liposoluble de structure stéroïdique dont le comportement s'apparente plus à celui d'une pro-hormone. Il existe deux formes de vitamine D qui sont majoritairement présentes dans l'alimentation, la vitamine D2, ergocalciférol, produite par les végétaux et la vitamine D3, cholécalciférol, d'origine animale. Celle-ci est également synthétisée au niveau de la peau par l'action des ultraviolets sur le cholestérol. La vitamine D est active après conversion en 25-dihydroxy-vitamine D par le foie et en 1,25-dihydroxy-vitamine D par le rein, métabolite actif principal, appelé aussi calcitriol.

La vitamine D régule principalement le métabolisme osseux. Elle a une action hypercalcémiante et sert à maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphate via les reins, les os et l'intestin. En effet elle améliore l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, ce qui permet d'assurer une minéralisation optimale des os, du cartilage, des dents, et de contribuer au maintien des concentrations plasmatiques du calcium et du phosphore.

Elle intervient également dans la différenciation, le métabolisme et les activités du système immunitaire. Elle possède un effet immunomodulateur et elle augmente aussi la production de substances antimicrobiennes.

(108)

Sources alimentaires :

Les ANC sont de 5 µg (= 200 UI) par jour pour l'adulte, de 10 µg /j chez la femme enceinte et allaitante et ils sont de 5 à 25 µg/j chez l'enfant selon l'âge.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont les poissons gras (sardines, maquereaux, saumon, etc), les huiles de foie de poissons, le jaune d'œuf et le foie de veau.

Aliments	Vitamine D (µg/100g)	Aliments	Vitamine D (µg/100g)
Huile de foie de morue	250	Chanterelle crue	5.3
Hareng fumé au naturel	22	Maquereau au naturel	5.01
Sardine grillée	12.3	Beurre 80 % demi-sel	1.13
Saumon cuit à la vapeur	8.7	Œuf dur	1.12
Thon au naturel	6.4	Abat cuit (aliment moyen)	0.79

Tableau 17 - Teneur des aliments courants en vitamine D (110)

Les apports nutritionnels nécessaires sont cependant difficiles à estimer en raison de la variabilité de la production endogène liée à l'exposition solaire.

En France, environ 1/3 de la population serait carencée. Des recommandations de supplémentation sont établies pour les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière autorisée est de 5µg.

En cas de supplémentation excessive, à des doses supérieures à 10 000 UI/j soit 250 µg/j, la vitamine D peut s'accumuler dans l'organisme et aura pour conséquence une perturbation de l'homéostasie phosphocalcique entraînant des troubles osseux (déméralisations), digestifs, musculaires et nerveux, avec un risque de calcifications tissulaires (cœur, reins, poumons,

artères) et de lithiases rénales. En effet la vitamine D fixe le calcium sur l'os à dose physiologique alors qu'elle le libère en cas d'hypervitaminose, provoquant une hypercalcémie.

g) Le cuivre

Les oligo-éléments, qui appartiennent à la classe des micronutriments, sont des éléments minéraux indispensables, en très petite quantité, à de nombreuses fonctions de l'organisme. Ils agissent notamment en tant que cofacteurs enzymatiques. Certains sont particulièrement impliqués dans l'immunité tels que le cuivre, le zinc, le fer et le sélénium.

Le **cuivre** n'est présent qu'à l'état de trace dans l'organisme, mais pourtant son rôle y est vital. Tout d'abord c'est un anti-oxydant, il protège les cellules en éliminant les radicaux libres. Il participe au bon fonctionnement du système nerveux en agissant sur la communication entre les neurones. Au niveau osseux, il participe également à la formation du cartilage. Il contribue aussi au bon fonctionnement du système immunitaire. Le cuivre est un élément essentiel dans les processus anti-inflammatoires et anti-infectieux. Il lutte contre la prolifération des pathogènes en stimulant la production des cellules immunitaires. Il améliore l'absorption du fer dans l'intestin, et favorise ainsi la production des globules rouges dans le sang, permettant une meilleure oxygénation des tissus. Et il a une action anti-inflammatoire car il freine la production d'histamine, composé issu de la réaction allergique.

(112)

Sources alimentaires :

Le cuivre n'étant pas synthétisé par l'organisme, il doit donc être apporté en quantité suffisante par notre alimentation. On le retrouve relativement en grande quantité dans le foie, le chocolat noir, les huîtres, les pommes de terre et dans certaines eaux minérales. Les ANC pour l'adulte sont de 1.5 mg à 2mg, de 2 mg /j chez la femme enceinte et allaitante et ils sont de 0.8 à 1.5 mg/j chez l'enfant selon l'âge.

Aliments (100g)	Quantité Cuivre en mg
spiruline	6.1
Champignon shiitaké séché	5.17
Abat cuit (aliment moyen)	5.06
Pain de mie multicéréales	2.6
Basilic séché	2.1
Noix du brésil	1.7
Chocolat noir	1,4
Fruits de mer (aliment moyen)	0,64
Lentilles	0,25
Pommes de terre	0,12

Tableau 18 -Teneur des aliments courants en cuivre (110)

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière autorisée est de 5mg.

A dose physiologique c'est un très bon anti-oxydant mais un surdosage provoque l'effet inverse et va entraîner la production de dérivés toxiques de l'oxygène. Et des doses supérieures ou égales à 35 mg/j de cuivre peuvent produire une hépatite et un ictère hémolytique grave.

h) Le fer

Le **fer** est l'élément trace le plus abondant de l'organisme. Il est essentiel pour toutes les cellules vivantes où il joue un rôle actif dans de nombreuses voies métaboliques. Il n'est jamais à l'état libre mais il existe sous deux formes : le fer héminique à 70 % et le fer non héminique à 30 %. Le fer héminique intervient dans la constitution de l'hémoglobine (nécessaire à l'oxygénation des tissus), de la myoglobine (protéine du muscle permettant de stocker l'oxygène) et d'enzymes jouant un rôle capital dans de nombreuses réactions métaboliques nécessaires à la synthèse d'énergie, d'ADN, au métabolisme des catécholamines, etc.

Le fer non héminique correspond aux formes de transport et de réserve.

Il contribue aussi à l'optimisation du système immunitaire et il joue un rôle fondamental dans la défense contre les infections pathogènes, en favorisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs) plus toxiques pour l'agent pathogène.

La carence en fer est associée à une réduction de la capacité de phagocytose et de l'activité des lymphocytes B et T. En revanche, un excès de fer favorise le développement bactérien.

(108)

Sources alimentaires :

Les ANC sont définis à 9 mg/ jour pour l'homme et sont doublés pour la femme à 16 mg/jour. Ils sont de 30 mg /j chez la femme enceinte et ils sont de 7 mg/j chez le jeune enfant.

Les aliments les plus riches sont les abats, les viandes, certains poissons, les légumes secs et certains légumes verts.

Mais le fer, sous ces deux formes, n'est pas biodisponible de la même manière. Le fer héminique, retrouvé dans l'alimentation carnée, est très biodisponible. En revanche, le fer non héminique, retrouvé plutôt dans les fruits, légumes, produits de la mer... est faiblement biodisponible. Il est intéressant alors d'accompagner avec certains nutriments tels que la vitamine C qui améliore l'absorption du fer.

Aliments	Teneur en fer en mg pour 100 g d'aliment
Boudin noir °	17.4
Abat cuit (aliment moyen) °	6.57
Viande rouge cuite (aliment moyen) °	2.83
Volaille cuite (aliment moyen) °	1,25
Basilic séché *	90
Curcuma poudre*	55
Spiruline*	28.5
Fruits de mer (aliment moyen)*	8.48
Abricot sec*	4.33
Chocolat noir*	4.18

° : fer apporté sous forme héminique ; * : fer apporté sous forme non héminique

Tableau 19 - Teneur des aliments courants en Fer (110)

L'OMS considère que la carence en fer constitue le trouble nutritionnel premier dans le monde. Elle n'est pas rare et l'anémie est l'une des manifestations les plus couramment rencontrées chez les femmes et les enfants.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, des doses modérées, essentielles pour compenser l'insuffisance d'apport, sont préférées aux doses pharmacologiques potentiellement à risque pro-oxydant et infectieux.

La dose maximale journalière autorisée en France dans les compléments alimentaires est de 14 mg qui correspond au besoin de référence.

Des doses trop élevées de fer induisent des troubles digestifs. La dose limite de sécurité est fixée à 28 mg/jour. Chez l'enfant, le risque toxicologique est observé pour des doses de 20mg/kg de poids. La dose létale est de 200 à 300 mg/kg de poids.

i) Le Sélénium

Le **sélénium** est un autre oligo-élément impliqué dans la défense immunitaire, par son puissant effet anti-oxydant. Il agit notamment en tant que constituant de la glutathion-peroxydase (GSH-Px), enzyme antioxydante. Cette activité de coenzyme du sélénium avec les GSH-Px permet la régénération de la forme réduite de substances comme la vitamine E, avec laquelle il agit en synergie. Il participe à l'épuration des EROs (espèces réactives d'oxygène), ce qui réduit l'inflammation de bas grade et protège les cellules phagocytaires. Mais alors qu'il s'avère être immunostimulant à faible dose, il est par contre immunosupresseur à forte dose.

(108)

Sources alimentaires :

Les ANC sont de 50 à 60 µg / jour chez l'adulte sain. Ils sont de 60 mg /j chez la femme enceinte et allaitante et ils sont de 20 à 50 mg/j chez l'enfant selon l'âge. Pour les personnes âgées, un apport de 70 à 80 mg/jr est conseillé.

La teneur en sélénium d'un aliment va dépendre, pour les végétaux, de la concentration du sol, et pour les animaux, de la teneur de leur nourriture. Les céréales, les noix mais également les produits animaux en sont relativement riches. Nous en trouvons aussi dans les poissons et les fruits de mer.

Aliments (100g)	Teneur en µg de sélénium
Thon au naturel appertisé	305
Cèpe cru	120
Foie de morue appertisé	107
Noix du Brésil	103
Coquille saint jacs	61.4
Maquereau au naturel (appertisé)	31.9
Graine de lin	28
Abat cuit (aliment moyen)	25.7
Œuf à la coque	23.8
Crevette cuite	21.5

Tableau 20 - Teneur des aliments courants en Sélénium (110)

La consommation de 1 à 2 noix du Brésil, deux ou trois fois par semaine suffit à satisfaire les besoins en sélénium.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose maximale journalière autorisée est de 50 µg. La limite de sécurité en France est fixée à 150 µg/j. Une valeur maximale de 5 µg/kg de poids a été définie comme la dose n'induisant aucun risque. Une intoxication au sélénium ne se manifesterait qu'après un apport continu et prolongé de 1000 µg/j pendant deux ans.

Une précaution d'emploi déconseille la supplémentation conjointe de sélénium et de vitamine E chez l'homme, qui peut augmenter le risque de cancer de la prostate. (108)

j) Le zinc

Le **Zinc** est l'un des oligo-éléments majeur et fondamental en nutrition et santé humaine. Son rôle le plus important est lié à son implication dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Aujourd'hui jusqu'à 2000 facteurs de transcription sont considérés comme étant zinc-dépendants. IL contribue à de multiples fonctions physiologiques et intervient dans l'activité de plus de 300 enzymes. En effet, Il est aussi le cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la fonction immunitaire. Il joue un rôle de régulateur de l'immunité humorale et cellulaire : il optimise la réponse immunitaire de

défense, notamment par le biais de la synthèse d'interféron gamma, et participe à la synthèse de la thymuline nécessaire à la maturation des lymphocytes. Une étude publiée dans *The Journal Of Nutrition* en 2000 démontre clairement que l'intégrité du système immunitaire est étroitement liée au statut en zinc. Les modèles de souris dévoilent que 30 jours de consommation sous-optimale de zinc peuvent entraîner des pertes de capacité de défense de 30 à 80 % avec une susceptibilité accrue aux infections liées à un déficit immunitaire (113). Ce dernier représente un domaine de recherche important.

La concentration physiologique plasmatique du Zinc est faible (12 à 16 $\mu\text{mol/l}$) mais joue un rôle immunologique important. Par contre, un excès de zinc peut avoir des effets délétères, comme une réduction du chimiotactisme des phagocytes. Il semblerait que l'action biochimique du zinc soit biphasique : en effet, les fortes doses auraient un impact négatif sur le système immunitaire alors que les faibles doses le stimuleraient.

Voici un tableau récapitulatif des effets du zinc dans l'immunité, selon la dose :

Immunité non spécifique			
Cellules de l'immunité	Déficit de Zinc	Taux physiologique normal en Zinc	Teneur élevée en Zinc
Monocytes/macrophages	Fonctions diminuées	Normal	>30 $\mu\text{mol/l}$: normal >100 $\mu\text{mol/l}$: activation directe
Neutrophiles granulocytes	Phagocytose diminuées	Normal	>100 $\mu\text{mol/l}$: normal >500 $\mu\text{mol/l}$: activation du chimiotactisme
Cellules NK	Cytotoxicité diminuées	Normal	Suppression de l'activité
Immunité spécifique			
Lymphocytes T	Fonctions altérées	Normal	>30 $\mu\text{mol/l}$: fonctions altérées >100 $\mu\text{mol/l}$: activation directe
Lymphocytes B	Apoptose	Normal	Apoptose

Tableau 21 - Corrélation entre la concentration en zinc et les cellules de l'immunité spécifique et non spécifique (114).

Le zinc (comme le sélénium, le fer et le cuivre) bénéficie d'une allégation de l'EFSA, qui reconnaît « une relation de cause à effet entre l'apport de zinc et la fonction immunitaire normale ».

Sources alimentaires :

Les ANC sont de 10 à 12 mg par jour chez l'adulte sain. Ils sont de 14 à 19 mg /j chez la femme enceinte et allaitante et ils sont de 9 à 13 mg/j chez l'enfant selon l'âge.

Le zinc est présent dans beaucoup d'aliments mais sa biodisponibilité est très variable. La forme la plus assimilable est celle apportée par le poisson et les fruits de mer, suivie par la viande rouge et les abats. On en trouve aussi dans les produits laitiers, les céréales et certaines graines et noix.

Aliments	Teneur en zinc en mg pour 100g
Huître	22.5
Bœuf bourguignon	9.7
Graine de pavot	9.05
Cardamome poudre	7.47
Graine de sésame	7.24
Basilic séché	7.1
Graine de lin	6.05
Emmental	4.4
Noix du brésil	4.13
Flocon d'avoine	3.33

Tableau 22 - Teneur des aliments courants en Zinc

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose recommandée correspond aux ANC et la dose maximale à ne pas dépasser est de 25 mg par jour.

Et afin d'optimiser son absorption, il est recommandé de le prendre à distance des repas car il y a un risque de chélation du zinc.

k) Le magnésium

Le **magnésium** est un minéral, c'est le second cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il est le cofacteur de plus de 300 systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des nutriments. Il intervient aussi dans la synthèse du glutathion, un puissant antioxydant. Il participe au transport actif d'ions tels que le potassium et le calcium à travers les membranes cellulaires. Il exerce un effet protecteur et stabilisant sur les membranes cellulaires.

Les déficits en magnésium sont courants en France et ont un impact sur notre système immunitaire. Des études ont montré les mécanismes de ces perturbations. (116)

Le magnésium a de très larges fonctions au sein de l'organisme, et en ce qui concerne le système immunitaire, il intervient dans la réponse inflammatoire, dans la synthèse des immunoglobulines (c'est un cofacteur), dans l'adhérence des cellules immunitaires T helper et B et dans l'apoptose.

Un déficit en magnésium impacte le système immunitaire et induit une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), une apoptose perturbée, une accélération de l'involution du thymus et une dysfonction des cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes T...).

Les études conduites dans la population humaine sont beaucoup moins nombreuses que celles portées chez l'animal. Elles permettent néanmoins d'envisager une relation entre le Magnésium et l'immunité.

Voici un tableau résumant les effets sur le système immunitaire lors d'une carence en magnésium :

Fonctions immunes en cas de carence en Magnésium
↘ nombres et fonctions des lymphocytes B
↘ Immunoglobulines IgG, IgM, IgA
↘ nombres et fonctions des lymphocytes T
↗ IgE
↗ apoptose
↗ cytokines pro-inflammatoires
↗ histamine

Tableau 23 - résumé des effets d'une carence en magnésium sur le SI (116)

Sources alimentaires :

Les ANC sont de 6 mg/kg/jour pour l'adulte, soit environ de 360 à 420 mg/j. Ces apports sont majorés de 25mg/j chez l'adolescent et de 40mg/j au cours de la grossesse.

Les principales sources de magnésium sont les graines oléagineuses et les fruits secs oléagineux. Certaines eaux minérales constituent une source intéressante aussi. Voici un tableau résumant les sources magnésiques d'aliments courants :

Aliments	Magnésium (mg/100g)
Basilic séché	711
Sel marin	503
Cacao en poudre	500
Noix du brésil, graines de tournesol, de lin, de chia	300 à 392
amandes	279
Spiruline	195
Chocolat noir 70 %	178
épinard	120
Biscotte complète	115
Eau minérale Hépar	110
fruits de mer (aliment moyen)	64,5
Sardine à l'huile	37
Lentille cuite	35.6
banane	34,5

Tableau 24 - Teneur des aliments courants en Magnésium (110)

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose journalière maximale est de 300mg. Au-delà de 350 mg/j le magnésium peut avoir un effet laxatif, surtout s'il est administré sous forme de sels inorganiques (chlorure, hydroxyde, carbonate). Il faut privilégier les sels organiques plus assimilables et avec moins d'effets laxatifs. Un risque de surdosage reste très rare, la limite de sécurité es fixée à 700 mg/j.

Attention, il est absolument contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

I) La Glutamine

La **glutamine** est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme et joue un rôle central dans le métabolisme azoté. Elle est indispensable et une disponibilité insuffisante provoque une diminution des défenses immunitaires.

C'est un acide aminé majeur au cours des différentes étapes de la réponse immunitaire, depuis l'activité phagocytaire des macrophages jusqu'à la production d'anticorps. Elle exerce aussi des effets trophiques sur les cellules immunitaires au niveau de l'intestin, celui-ci étant un des principaux tissus lymphoïdes de l'organisme. (108)

Sources alimentaires :

Il n'existe pas d'ANC pour la glutamine dans la mesure où, chez l'individu en bonne santé et indépendamment de l'apport alimentaire, la capacité endogène de synthèse est suffisante pour couvrir les besoins. Une carence peut se produire durant un stress intense causé par un accident grave, des brûlures importantes, une intervention chirurgicale, une maladie grave, etc. Dans de tels cas, la résistance immunitaire peut être lésée, ainsi que l'intégrité de la paroi des intestins, ce qui peut provoquer l'apparition d'infections diverses. Une carence en glutamine a également été observée lors d'un surentraînement chez le sportif. (117)

Les sources alimentaires sont toutes celles contenant des protéines. La viande, le poisson, les produits laitiers, les céréales et les légumineuses sont de bonnes sources de glutamine. Les épinards et le persil crus et le miso en contiennent également.

Les apports alimentaires moyens de glutamine sont de l'ordre de 5 g à 10 g par jour.

Les situations pour lesquelles une complémentation en glutamine est nécessaire relèvent de la prescription et du suivi médical. Un apport de 15 à 30 g/j permet de réduire les complications infectieuses et la mortalité chez les patients de chirurgie lourde, de réanimation et chez les patients sévèrement brûlés. Chez le sportif, des doses de 5 à 10 g/j pourraient être efficaces sur le plan immunitaire.

m) L'arginine

L'**arginine** est un acide aminé non essentiel car il peut être synthétisé par l'organisme. Elle possède de multiples actions biologiques dont la stimulation du système immunitaire. (118)

L'arginine est aussi reconnue pour être un précurseur essentiel de la croissance des cellules à renouvellement rapide (entérocytes et cellules immunitaires). Elle est aussi à l'origine du monoxyde d'azote qui joue un rôle central dans de nombreux processus biologiques, dont la modulation du système immunitaire. Un essai clinique mené auprès d'enfants sujets aux infections respiratoires indique que l'arginine peut stimuler les défenses immunitaires et réduire le nombre d'infections. (119)

Sources alimentaires :

Il n'existe pas d'ANC car c'est un acide aminé pouvant être synthétisé par l'organisme. Il n'existe pas non plus de risque de carence. Cependant il a été rapporté que les besoins dépassent les capacités de synthèse dans certaines situations telles que la croissance ou les situations traumatiques, comme une infection grave ou une intervention chirurgicale lourde.

Chez le volontaire sain, une complémentation de 30 g par jour permet d'augmenter la réponse mitogénique des lymphocytes. L'arginine préserve aussi les fonctions immunitaires au cours du stress. En milieu hospitalier, l'arginine est parfois utilisée dans le cadre de l'immunonutrition. En effet de nombreux travaux ont permis de montrer qu'un apport d'arginine de 20 à 30 g/j permet de réduire les complications infectieuses chez les patients de chirurgie lourde. (120)

Les sources alimentaires, comme pour la glutamine, sont toutes celles contenant des protéines. L'arginine est présente dans de nombreux aliments tels que les légumineuses, certaines céréales, comme le riz complet, l'avoine et le sarrasin, ainsi que la viande rouge, la volaille, le poisson, les produits laitiers et les noix.

Comme pour la Glutamine, une complémentation peut avoir lieu dans le cas d'une prescription et du suivi médical. L'utilisation d'arginine est déconseillée pour les insuffisances rénales ou hépatiques.

n) Les AGPI oméga 3

Le terme « oméga-3 » regroupe un ensemble d'acides gras qui comporte plusieurs doubles liaisons carbone-carbone, ce sont des acides gras polyinsaturés. Chez l'homme, on en compte trois qui ont une activité significative. Il s'agit de :

- L'acide alpha-linolénique ou ALA (18:3 ω -3)
- L'acide éicosapentaénoïque ou EPA (20:5 ω -3)
- L'acide docosahexaénoïque ou DHA (22:6 ω -3)

L'ALA est indispensable et essentiel. Indispensable car notre organisme en a absolument besoin pour fonctionner et essentiel car il ne sait pas le fabriquer lui-même. L'ALA doit donc être absolument apporté par l'alimentation.

L'ALA est le précurseur de la famille des omégas 3, c'est à partir de ce composé que l'organisme synthétise les acides gras polyinsaturés à longue chaîne dont l'EPA et le DHA.

Les acides gras sont les constituants majeurs des triglycérides, des phospholipides, des sphingolipides et des esters de cholestérol. Ils font partie intégrante des membranes biologiques. Ils modulent leur fluidité et l'activité des protéines qui y sont insérées (enzymes, récepteurs, transporteurs). Ils agissent ainsi sur des fonctions aussi importantes que la neurotransmission. En effet, ils sont aussi indispensables au système nerveux. Ils facilitent les connexions neuronales, préservent les fonctions cognitives et préviennent les risques de pathologies neurodégénératives.

En restaurant la fluidité membranaire permettant l'optimisation des récepteurs lymphocytaires et le chimiotactisme des macrophages, les oméga-3 se révèlent également bénéfiques pour le système immunitaire. Ils aident à lutter contre les infections. Cette action s'explique également par leur capacité à limiter l'hyperactivité des lymphocytes T, qui accroît le risque d'inflammation. Une étude menée sur des souris a aussi montré que l'administration d'un complément d'oméga-3 stimule la production de lymphocytes B et permet une diminution des épisodes infectieux. (121)

Ils jouent aussi un rôle central dans la lutte contre l'inflammation. L'EPA et le DHA sont précurseurs de médiateurs lipidiques qui ont une action anti-inflammatoire puissante, les eicosanoïdes et les docosanoïdes. Ceux-ci participent également à la régulation de la pression

artérielle, à la coagulation sanguine, à la contraction des bronches, au fonctionnement du cœur ou encore à la protection des muqueuses digestives.

L'EFSA (European Food Safety Authority) a confirmé que l'apport nutritionnel en acides gras oméga 3 insaturés (EPA et DHA) a des bienfaits démontrés sur la santé. (122)

Sources alimentaires :

Les ANC sont fixés à 2,25 g/j pour l'ALA. La faible conversion de l'ALA en DHA amène à considérer un besoin physiologique et des ANC de 250 mg/j pour le DHA. Les ANC de l'EPA sont aussi fixé à 250 mg/j.

L'ALA est présent dans certaines huiles végétales et chez certains animaux consommant les végétaux qui en sont riches (herbe, cresson, graine de lin...). L'EPA et DHA sont apportés par les poissons gras.

Voici 3 tableaux récapitulatifs des aliments les plus riches en oméga-3. (110)

Aliments	Teneur en g d'ALA pour 100g
Huile de lin	53.3
Graine de chia	17.8
Huile de noix	11.9
Huile de colza	7.54
Noix séchée	7.50
Huile de soja	6.9
Huile de germe de blé	5.9
Persil séché	1.86
Huile de foie de morue	1.76
Huile de tournesol	0.075

Tableau 25 – Teneur des aliments courants riches en ALA

Aliments	Teneur en g d'EPA pour 100g
Huile de saumon	13
Huile de sardine	10.1
Huile de foie de morue	8.94
Foie de morue	3.08
Hareng fumé	2.98
Œuf de saumon	1.66
Œuf de lompe	1.36
Rillettes de saumon	0.78
Maquereau appertisé	0.69
Saumon cuit à la vapeur	0.64

Tableau 26 - Teneur des aliments courants riches en EPA

Aliments	Teneur en g de DHA pour 100g
Huile de saumon	18.2
Huile de foie de morue	10.9
Huile de sardine	10.7
Foie de morue appertisé	4.06
Œuf de lompe	1.77
Maquereau appertisé	1.52
Hareng fumé	1.11
Saumon cuit à la vapeur	1.11
Rillettes de saumon	0.91
Truite cuite à la vapeur	0.64

Tableau 27 - Teneur des aliments courants riches en DHA

Il faut noter que pour pouvoir être assimilé, l'ALA doit être converti dans l'organisme en EPA et DHA. Or cette conversion se fait différemment selon les individus (âge, sexe, flore intestinale...), c'est pourquoi il est recommandé de diversifier ses apports en consommant à la fois des oméga-3 d'origine végétale et d'origine animale.

Aujourd'hui, la carence en oméga-3 est très fréquente, entretenue par une trop faible consommation en poissons gras et oléagineux et une trop forte consommation de produits industriels, riche en oméga-6.

Les oméga-6 sont des acides gras polyinsaturés aussi essentiels, dont nous avons besoin, mais en quantité limitée. En effet un phénomène de compétition a lieu dans l'organisme, au niveau des chaînes de dégradations des AGPI, qui se font par la même enzyme (delta-6-désaturase). Ce phénomène de compétition diminue la synthèse de la voie des oméga-3 longues chaînes, au profit des oméga-6. Un apport optimal doit exister entre ces deux acides gras essentiels, les oméga-6 et les oméga-3.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, la limite de sécurité est fixée à 2g/ j pour des compléments de DHA + EPA. Une forte consommation peut augmenter le temps de saignement du fait que les oméga-3 inhibent l'agrégation plaquettaire. Les fortes doses sont donc déconseillées, mais de toute façon il n'existe pas d'intérêt nutritionnel démontré à préconiser un apport quotidien égal ou supérieur à la limite de sécurité. Pour la population générale, y compris les sujets sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, l'EFSA considère qu'il n'y a pas de risque d'hémorragie pour les consommations pouvant aller jusqu'à 5 g/j d'EPA et DHA.

o) Les polyphénols

Les **polyphénols** font partie des nutriments antioxydants, comme la vitamine C, la vitamine E, le zinc et le sélénium qui en sont les principaux. Les polyphénols sont issus du métabolisme secondaire des plantes et peuvent être subdivisés en plusieurs classes (Figure 24).

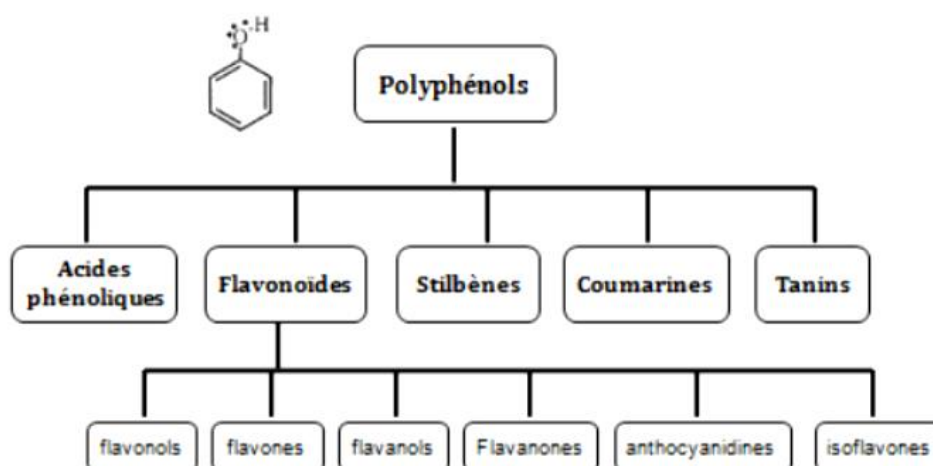


Figure 24 - Classification des polyphénols (123)

Les recherches récentes sur les composés phénoliques et les flavonoïdes ont montré leurs diverses propriétés physiologiques : ils sont doués d'activité antioxydante, antiallergique, anti-inflammatoire, hépatoprotective, antimicrobienne, antivirale, antibactérienne, anticarcinogénique, anti-thrombotique, cardioprotective et vasodilatatoire (124) (Figure 25). De plus, les polyphénols auraient aussi des effets prébiotiques en modulant de façon bénéfique la composition de la flore intestinale, et ainsi avoir une action bénéfique sur le système immunitaire.

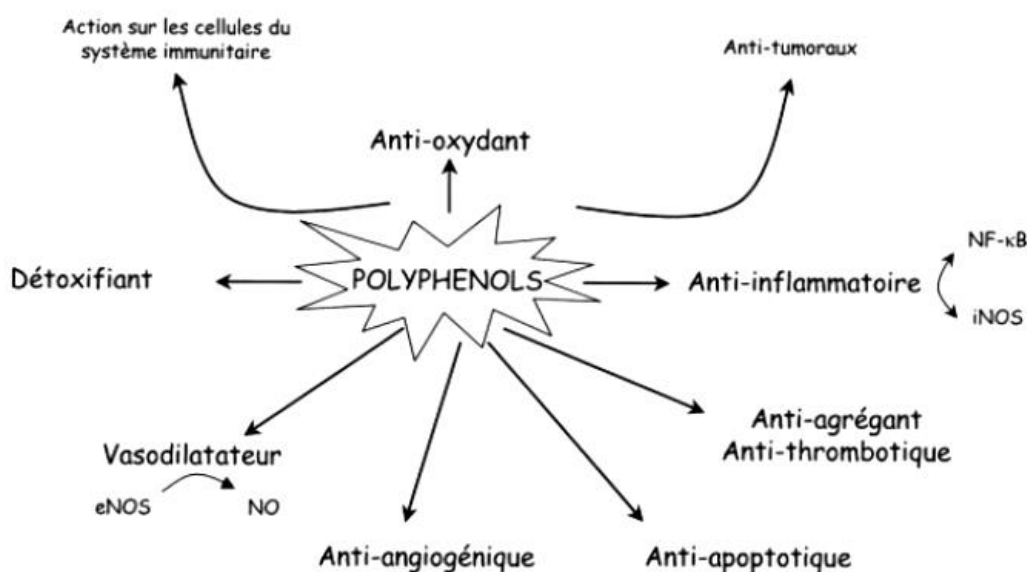


Figure 25 - Activités biologiques des polyphénols (124)

Sources alimentaires :

Il n'y a pas d'ANC à ce jour pour les polyphénols. L'alimentation occidentale en apporte environ 1 à 2 g/jour.

Les principales sources alimentaires de polyphénols sont les fruits, les légumes et les boissons de jus de fruits ou de légumes. Ce sont surtout des acides phénoliques (1/3) et des flavonoïdes (2/3) qui sont consommés. Les sources alimentaires les plus importantes sont le café, le thé, le vin rouge, les produits contenant du cacao, l'huile d'olive, les fruits, les légumes, les céréales et les épices. (125)

Certaines molécules sont aussi présentes dans les compléments alimentaires comme la curcumine (du curcuma), la catéchine (du thé vert), la caféine (du café), la rutine (du cassis) ... Cependant, aucun polyphénol n'a obtenu d'allégation de santé, à l'exception des flavonols du cacao qui, avec une dose de 10 g de chocolat noir par jour, peuvent contribuer à une circulation sanguine normale.

Il n'y a pas de doses limites de sécurité mais nous pouvons trouver des doses journalières admissibles correspondant à la quantité d'une substance qu'un individu moyen de 60 kg peut consommer quotidiennement sans risque. Une précaution d'emploi est admise pour le flavanol du thé vert, appelé gallate d'épigallocatechine (EGCG), qui a une dose journalière admissible de 0.5 mg/kg/j soit 30 mg/j, l'équivalent de 4 tasses de thé vert.

III. Alimentation et société

De plus en plus de personnes prennent conscience qu'il est possible de réduire le risque de maladies et de rester en bonne santé en adoptant un mode de vie sain, dont une bonne alimentation.

Aujourd'hui en France, les grandes recommandations nutritionnelles sont assurées par l'ANSES et le PNNS (Plan National Nutrition Santé).

1. PNNS

La France s'est dotée en 2001 d'une véritable politique nutritionnelle de santé publique au travers de la mise en place du PNNS. Il s'est fixé comme objectif général d'« Améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population, en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs, la nutrition. »

Les objectifs nutritionnels de santé publique du PNNS sont fixés par le haut conseil de la santé publique (HCSP). Ces objectifs nutritionnels structurent les orientations stratégiques et servent de base pour définir les actions du PNNS.

Aujourd'hui les nouvelles recommandations du PNNS 4 sont publiées. Voici en synthèse les recommandations du PNNS 4 (Cf figure 26).

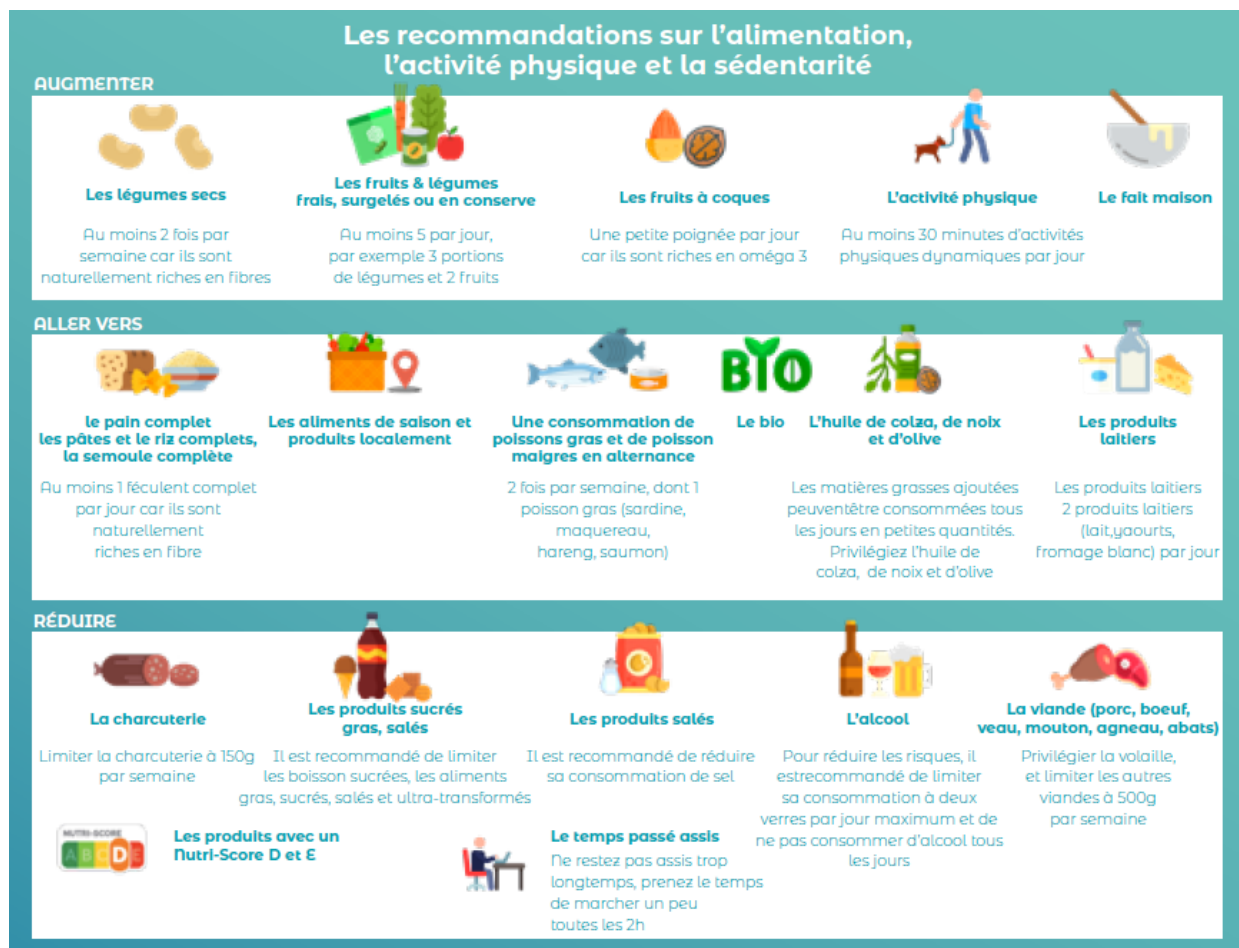


Figure 26 - Les recommandations du PNNS sur l'alimentation, l'activité et la sédentarité
(126)

2. Etudes d'alimentation

Depuis un certain nombre d'années maintenant, des études d'alimentation ont été menées à travers différents pays. Ce sont des références épidémiologiques fiables. Par exemple, il y a aujourd'hui 2936 articles sur Pubmed sur la diète méditerranéenne. Nous allons en voir quelques unes dans ce chapitre.

a) Ancel Keys et l'étude des sept pays

Ancel Keys est un scientifique américain qui a consacré sa carrière à l'épidémiologie alimentaire. Il est l'un des premiers à s'intéresser au cholestérol. Il réalise une étude qui deviendra « la » référence de l'épidémiologie alimentaire sous le nom d' « Etude des sept

pays ». Elle concerne treize mille volontaires de 40 à 59 ans, de sexe masculin et de classe sociale moyenne, mais venant de sept pays différents : le Japon, la Grèce, la Hollande, la Finlande, l'Italie, la Yougoslavie et les Etats-Unis. Il compose 16 groupes géographiques différents (cohortes) répartis entre ces sept pays. Cette étude durera de 1956 à 1970. Elle a efficacement documenté les variations du risque de maladie coronarienne liées à l'alimentation et à la culture et a démontré que les principaux facteurs de risques sont universels.



Figure 27 - Répartition des 16 cohortes de l'étude des sept pays. (127)

Voici les résultats dénombrant les décès par mortalité cardio-vasculaire sur une tranche de 10 000 habitants par an en fonction des sept pays. (128)

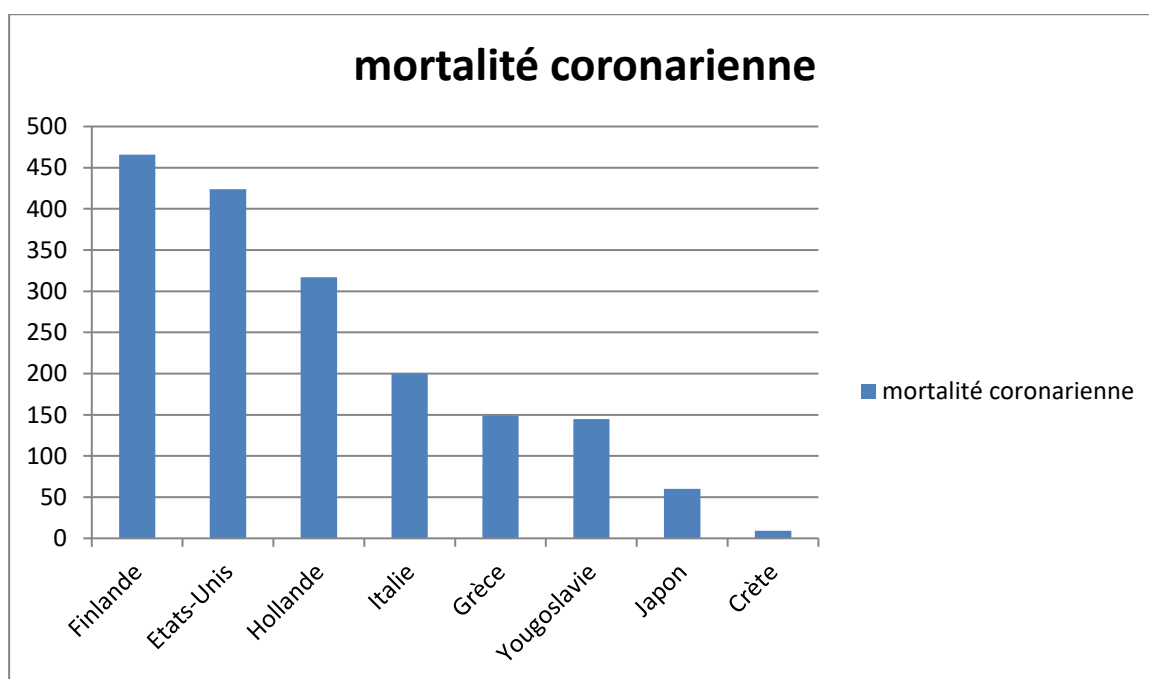


Figure 28 - Nombre de décès en fonction du pays dans l'étude des sept pays. (128)

Seront recensés 466 morts par maladies cardio-vasculaires dans la cohorte des Finlandais, 424 aux Etats-unis, 317 en Hollande, 200 en Italie, 149 en Grèce, 145 en Yougoslavie et 60 au Japon. La cohorte de la Crète a été mise à part car elle produira des données étonnantes : seulement 9 décès par maladies cardio-vasculaires y seront recensés.

Les « gens du sud » résistent mieux aux maladies cardio-vasculaires que les Américains et les Hollandais. De nombreux facteurs peuvent intervenir (stress, ensoleillement, mode de vie, etc.) mais les analyses des habitudes alimentaires transmettent des conclusions solides.

Les enquêteurs vont se pencher sur le groupe des Crétois, car leurs résultats sont quand même atypiques par rapport aux autres Grecs, Italiens ou Yougoslaves. De nouvelles études vont être menées et vers les années 90 le « régime crétois » sera scientifiquement défini. C'est l'étude dont le titre est explicite : « Le régime crétois : un régime méditerranéen riche en acide alpha linolénique Oméga 3 », menée par des médecins français de l'INSERM qui en seront l'origine.

b) Expérience finlandaise

En réaction de cette étude pionnière des sept pays, la Finlande a décidé de mener une politique nutritionnelle audacieuse. En effet son taux de mortalité cardiovasculaire de plus de 400 pour 10 000 habitants/an a fait réagir le pays. Cette expérience sera étudiée de 1970 à 1990. Elle commence par développer l'agriculture à vocation santé, par exemple en faisant manger de l'herbe aux vaches, puisque l'herbe est riche en oméga 3. Les Finlandais ont aussi été incités à manger davantage de fruits et de légumes : les hypertendus ont dû changer leur alimentation pendant six mois, sinon ils n'étaient plus remboursés de leurs antihypertenseurs. Le beurre et la crème ont été remplacés par des margarines fabriquées avec l'huile de colza. Les résultats sont flagrants, il en résulte une baisse de 50 % des cancers en moins de vingt ans (Figure 27), alors que ceux-ci croissaient de 87 % en Europe dans le même temps. Parallèlement, le taux d'infarctus s'est réduit de 60 % en Finlande (Figure 28), soit une performance bien supérieure à n'importe quel médicament. (129) (130)

DÉCLIN DE LA MORTALITÉ CORONARIENNE EN FINLANDE (HOMMES 35-64 ANS)

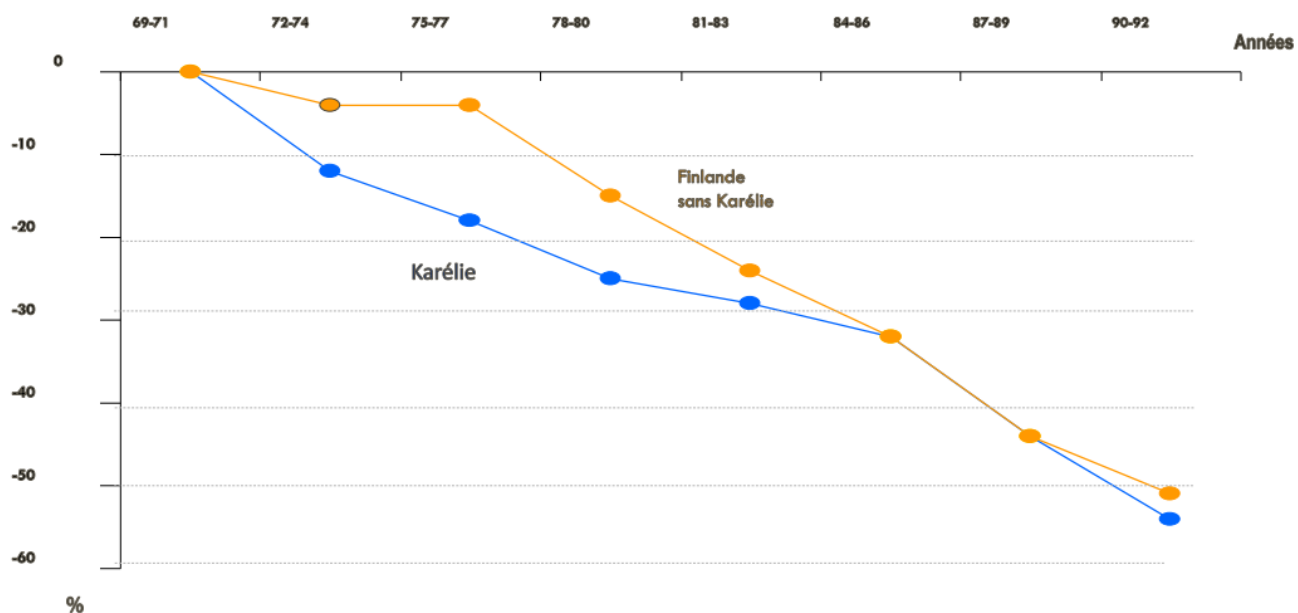


Figure 29 - Déclin de la mortalité coronarienne en Finlande de 1970 à 1990. (129)

DÉCLIN DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FINLANDE (HOMMES 35-64 ANS)

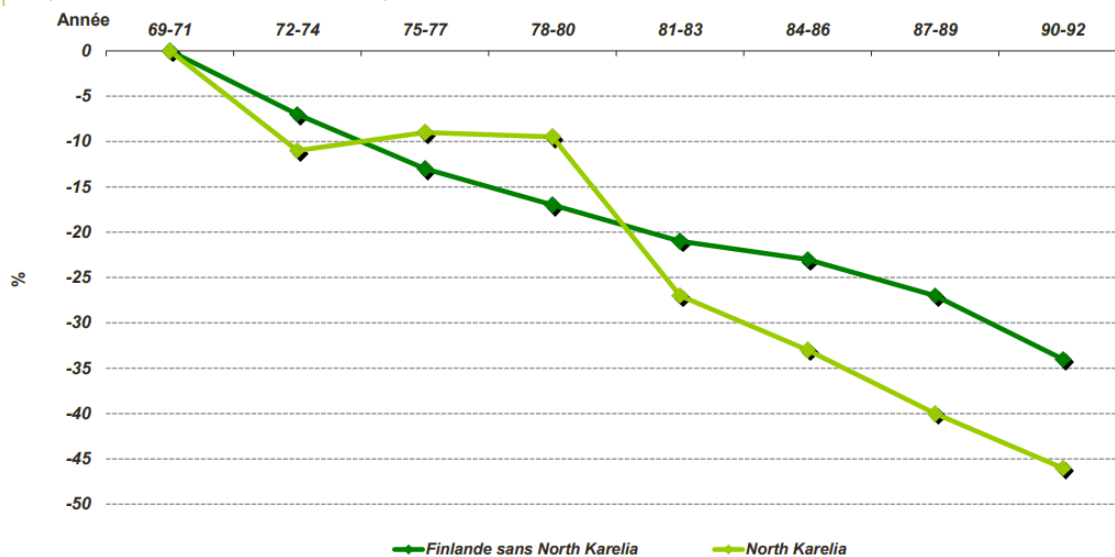


Figure 30 - Déclin de la mortalité par cancer en Finlande de 1970 à 1990. (129)

c) Lyon Diet Heart Study

L'étude clinique de Lyon a été réalisée à la fin des années 1980 par Serge Renaud, un scientifique français, médecin, nutritionniste, chercheur, professeur des universités et spécialiste en maladie coronarienne. Cette étude met à jour et démontre les vertus préventives et curatives du régime méditerranéen et des oméga-3, on parle alors même de « régime crétois » car Serge Renaud s'est particulièrement focalisé sur la cohorte de la Seven Countries Study.

Michel De Lorgeril, médecin et chercheur en nutrition au CNRS, auteur du célèbre livre « Le nouveau régime méditerranéen », est arrivé dans l'unité de recherche de l'INSERM (invité par Serge Renaud) et a conduit ce projet d'essai clinique randomisé visant à tester l'efficacité de la diète méditerranéenne chez des patients qui avaient survécu à un infarctus du myocarde, c'est la Lyon Diet Heart Study.

605 sujets sont recrutés, hommes et femmes de moins de 70 ans ayant subi un infarctus du myocarde (IDM) et cliniquement stables. Le but est de prouver que le régime méditerranéen-crétois, par rapport au régime occidental, peut réduire le taux de récurrence après un premier IDM. Ils ont été suivis pendant 46 mois. (131)

Les sujets sont divisés en deux groupes :

- Le premier groupe dit « contrôle » suit un régime occidental prudent, classiquement administré après un infarctus, pauvre en graisses saturées.
- Le deuxième groupe suit un régime de type méditerranéen-crétois riche en oméga-3. Ce groupe a consommé moins de produits animaux, viandes, charcuterie, produits laitiers gras, et plus de légumes, fruits, légumineuses, céréales, poissons, viandes et produits laitiers maigres, huile d'olive et huile de colza. Le beurre, la crème et les matières grasses sont remplacés par l'huile de colza ou de la margarine à base d'huile de colza riche en acide alpha-linolénique (ALA).

L'analyse finale de l'étude, publiée en 1999, révèle les résultats suivants : moins de décès cardiaques et d'infarctus du myocarde, moins de complications cardiovasculaires, moins de cancers et une amélioration de l'espérance de vie pour le groupe suivant un régime méditerranéen-crétois. (Cf tableau 28 et figure 31)

	Groupe « Crétois »	Groupe témoin
Nombre de participants	302	303
infarctus	8 (2.65 %)	33 (10.89 %)
Insuffisances cardiaques	14 (4.64 %)	59 (19.47 %)
Décès cardiaques	3 (0.99 %)	16 (5.28 %)
Décès toutes causes	8 (2.65 %)	20 (6.60 %)
Cancers apparus après 24 mois	2 (0.66 %)	12 (3.96 %)

Tableau 28 - Comparaison entre les deux groupes (131)

Il y a une réduction de récurrence d'IDM de plus de 76 % chez les personnes en post-infarctus qui suivaient le régime crétois.

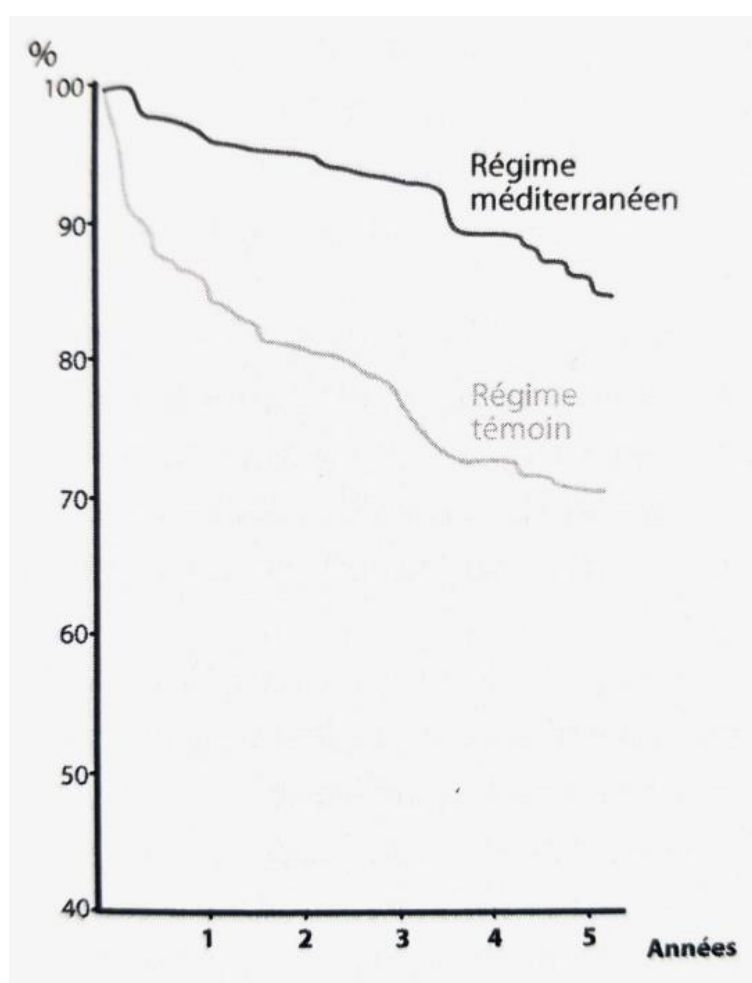


Figure 31 - Courbes de survie (en % de la population initiale) dans les deux groupes. (132)

En ce qui concerne la prévention secondaire, c'est la première étude majeure démontrant les bienfaits du régime méditerranéen-crétois. Mais cette étude fait débat dans le monde scientifique et fut accueillie de manière très contrastée. En effet, le cholestérol des patients dans l'étude était exactement le même dans les deux groupes, alors qu'un taux de cholestérol élevé était à l'époque considéré comme une cause des maladies cardio-vasculaires. Pour un certain nombre de scientifiques, il était impossible de réduire le risque de maladies cardio-vasculaires sans diminuer le taux de cholestérol dans le sang. Alors la théorie du cholestérol était mise en danger et l'étude de Lyon allait donc à l'encontre des intérêts de l'industrie du médicament. Malheureusement pour eux, entre 2003 et 2013, une multitude d'études scientifiques publiées dans les plus grandes revues ont totalement confirmé les résultats de l'étude de Lyon.

d) Etude SU.VI.MAX

En 1994 est lancée l'étude SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-Oxydants) menée par Serge Hercberg, directeur de l'unité Inserm Epidémiologie nutritionnelle.

L'étude SU.VI.MAX est une étude épidémiologique en double aveugle, qui teste, sur des sujets présumés sains, l'impact, sur 8 ans d'un apport quotidien de micronutriments antioxydants à des doses nutritionnelles, sur l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques, des cancers et sur la mortalité.

Les capsules d'anti-oxydants contenaient:

- 6 mg de bêta-carotène synthétique
- 120 mg de vitamine C
- 30 mg de vitamine E synthétique
- 20 mg de zinc
- 100 µg de sélénium

La cohorte SU.VI.MAX était composée de 13017 sujets : 7886 femmes âgées de 35 à 60 ans et 5141 hommes de 45 à 60 ans. Certains recevaient les capsules d'autres un placebo.

En voici les principaux résultats :

- ✓ Un risque plus élevé de cancers et de maladies cardiovasculaires chez les hommes dont les niveaux initiaux en bêta-carotène sont les plus bas.
- ✓ Pas d'effet des antioxydants, à doses nutritionnelles sur l'incidence des cardiopathies ischémiques.
- ✓ Une diminution de 31 % du risque de cancers (tous sites confondus) chez les hommes ayant reçu les antioxydants, à doses nutritionnelles ; pas d'effet chez les femmes.
- ✓ Une diminution de 37 % du risque de décès chez les hommes ayant reçu les antioxydants, à doses nutritionnelles ; pas d'effet chez les femmes.
- ✓ Pas d'effet des antioxydants sur la qualité de vie et le bien-être. (133)

Nous remarquons qu'aucun bénéfice, qu'il s'agisse des cancers ou de la mortalité, n'a été retrouvé chez la femme. Ceci serait expliqué par un meilleur état nutritionnel initial en ce qui concerne des antioxydants chez la femme.

Les principales conclusions de l'étude SU.VI.MAX qui est, au niveau mondial, le premier essai randomisé à démontrer qu'un apport adéquat de vitamines et minéraux antioxydants peut réduire l'incidence des cancers et la mortalité dans une population occidentale. Toutefois cette réduction ne concerne que les hommes, chez qui l'on constate également des apports nutritionnels moyens plus faibles en antioxydants. Chez les femmes dont le statut initial en antioxydants est meilleur, l'effet de la supplémentation n'est pas décelable. Et aucun effet n'est retrouvé pour les maladies cardiovasculaires dans les deux sexes.

Ce qu'il faut retenir de cette étude est le lien fort qui existe entre consommation de fruits et légumes, survenue des cancers et mortalité. C'est en partie à partir de cette étude que le message de santé public "mangez au moins cinq fruits et légumes par jour" a émané. SUVIMAX évoque l'effet d'une complémentation en antioxydants sur les cancers, ces mêmes antioxydants étant contenus dans les fruits et légumes de bonne qualité. On présume donc que consommer ces derniers aurait un effet similaire.

Ces différentes études ont été les premières à établir la nature causale du lien entre les habitudes alimentaires et l'état de santé. Il a alors été permis d'identifier les modèles alimentaires et les micronutriments consommés ayant un impact positif sur la santé et pouvant limiter la survenue de maladies. L'approche micronutritionnelle fait alors le choix d'un régime méditerranéen inspiré du modèle crétois.

IV. Le modèle alimentaire santé

1. Régime méditerranéen

Le régime méditerranéen est une pratique alimentaire très saine, caractérisée par la forte consommation de fruits et légumes, céréales, et une faible consommation de produits animaux. En 2010, le régime méditerranéen a été reconnu « patrimoine culturel immatériel » par l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science, et la Culture) dont la candidature a été coordonnée par la Fondation Du régime Méditerranéen (FDM). Il était alors décrit comme un « ensemble de savoir-faire, connaissances, pratiques et traditions » c'est-à-dire l'ensemble des activités et des créations humaines construit au cours de l'histoire par les Méditerranéens à propos de l'alimentation, depuis la production des aliments jusqu'à leur consommation en passant par les représentations que l'on peut en avoir. (134)

Le régime méditerranéen est aussi appelé régime crétois, mais dans ce dernier il y a seulement des fromages de brebis ou chèvre et beaucoup plus d'oméga-3.

L'American Heart Association définit les fondamentaux du régime méditerranéen de la manière suivante (135) :

- Une grande consommation de fruits, de légumes, de céréales (surtout complètes), de pommes de terre, de noix, de fèves, de légumineuses, de graines et d'épices.
- Des poissons (principalement gras) et fruits de la mer (au moins 2 fois par semaine).
- Une consommation modérée de produits laitiers, volaille et œufs.
- Une faible consommation de viande rouge.
- Remplacer les graisses saturées et les graisses trans par des meilleures graisses, monoinsaturées et polyinsaturées donc plus d'huile d'olive et de colza.
- moins de boissons et d'aliments contenant des sucres ajoutés .
- Moins de sel.
- Du vin, en quantité modérée.
- L'eau à volonté et avoir une activité physique régulière.

Ces recommandations sont souvent retrouvées sous forme de pyramide (Cf figure 32)

La Pyramide du Régime Méditerranéen

Une approche contemporaine d'une alimentation savoureuse et saine

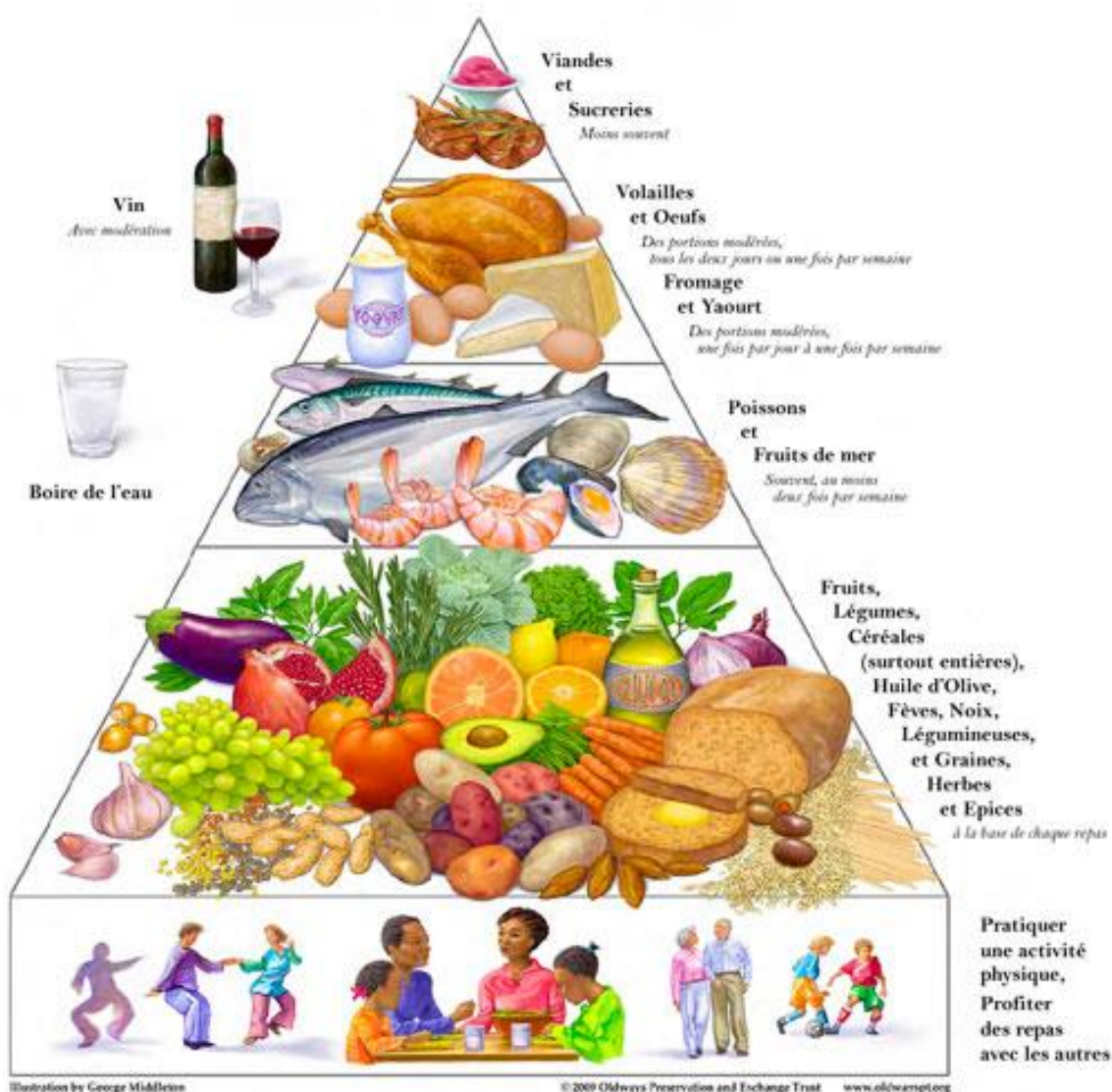


Figure 32 - Pyramide du régime méditerranéen (136)

Dans ce régime, les oméga 3 sont présents en quantité importante, au détriment des oméga 6. Ainsi, le rapport $\omega 6 / \omega 3$ est de 5 pour 1 : il s'agit du rapport recommandé par les autorités sanitaires, pour être en bonne santé.

2. Equilibre alimentaire

L'équilibre alimentaire est un concept répandu dans le grand public où il est associé à juste titre au « bien manger ». Le principe en est qu'une répartition équilibrée des nutriments va assurer la couverture des besoins et va optimiser également l'état de santé global.

La mise en œuvre de cet équilibre sous-entend que le libre choix alimentaire soit guidé et soutenu par une éducation nutritionnelle. Or, dans les conditions actuelles de disponibilités des aliments, d'incitation à la consommation, de contraintes socio-économiques et d'exigences psychosensorielles, l'alimentation spontanée est assez éloignée des objectifs de l'équilibre alimentaire. Aujourd'hui le profil de consommation se traduit trop souvent par un excès d'apport énergétique et une consommation insuffisante de fruits et légumes et de fibres alimentaires.

L'équilibre alimentaire préconisé sur des bases scientifiques est formulé sur la base d'une répartition des macronutriments exprimée en pourcentage de l'apport énergétique total :

- Pour les glucides : 50 à 55 %
- Pour les lipides : 35 à 40 %
- Pour les protéines : 11 à 15 %

Mais ce n'est pas tout, la ration alimentaire doit aussi apporter en quantités suffisantes les acides aminés et les acides gras essentiels, les micronutriments et l'eau. Ces éléments permettent de couvrir les besoins énergétiques, structuraux et fonctionnels.

L'équilibre alimentaire a été schématisé à des fins pédagogiques sous forme de bateau ou de pyramide alimentaire. (Cf figure 33 et 34)

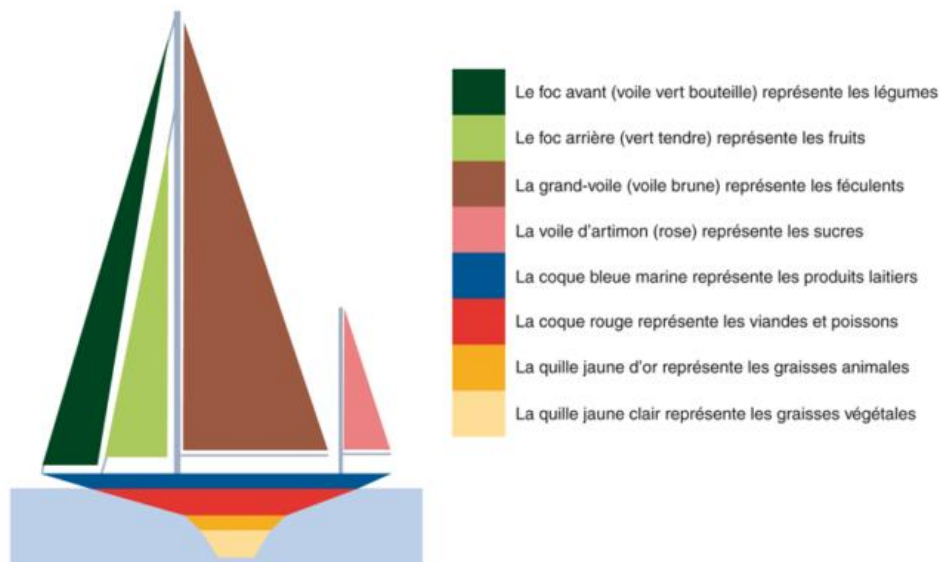


Figure 33 - Le bateau alimentaire. Représentation de la répartition des classes alimentaires selon l'Anses en utilisant les couleurs proposées par le Comité français d'éducation pour la santé. (103)

La pyramide est constituée de six étages où figurent les aliments à consommer et leur fréquence. Au sommet se trouvent les graisses, les sucres, décriés pour leur mauvaise influence sur la santé, à consommer avec modération. La pyramide est un guide simple et elle a été reprise dans de nombreux ouvrages.



Figure 34 - La pyramide alimentaire : représentation des consommations conseillées. (103)

a) Densité micronutritionnelle

Beaucoup de maladies se développent lorsque des déficiences ou des déséquilibres en micronutriments perturbent le métabolisme et la biochimie de l'organisme. Environ 45 micronutriments essentiels sont nécessaires et doivent être apportés par l'alimentation. Ce sont des composants de base de chaque cellule de l'organisme, ils servent de messagers chimiques, d'éléments de construction et d'enzymes.

Il faut améliorer la qualité nutritionnelle des aliments et ainsi privilégier les aliments riches en micronutriments, en adoptant une alimentation dite « à forte densité micronutritionnelle ».

Rappelons que les objectifs des recommandations du PNNS visent à diminuer l'incidence des pathologies tels que les cancers, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, le diabète de type 2, le surpoids et l'obésité. On comprend alors l'utilité de la micronutrition suite à l'observation des tendances actuelles, qui visent à favoriser un apport calorique au détriment d'une densité en micronutriments.

C'est d'ailleurs dans le rapport du Haut Comité de la santé publique intitulé « Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France » de juin 2000, que nous pouvons lire que l'évolution de l'alimentation en France tend malheureusement à une réduction des apports en de nombreux micronutriments. Ceci s'explique par une part de plus en plus importante d'aliments fournissant des calories « vides », c'est-à-dire, contenant des sucres simples. Cette tendance contribue à réduire la « densité » en micronutriments de l'alimentation (concentration en vitamines et minéraux par unité d'énergie). (137)

b) Equilibre sodium/potassium

Le sodium (Na) et le potassium (K) sont des minéraux et des électrolytes alimentaires essentiels. Ils sont à l'origine des mécanismes électrochimiques qui ont lieu dans les cellules et qui permettent de générer un potentiel d'action. Un contrôle strict de cet équilibre est essentiel pour la fonction cardiaque, la transmission des impulsions nerveuses et la contraction musculaire. Une grande partie de l'énergie dans l'organisme est consacrée au maintien de ce gradient Na/K, qui joue aussi d'autres rôles. Sodium et potassium en équilibre sont donc indispensables au maintien de l'état de santé.

Malheureusement cet indispensable équilibre n'est pas atteignable avec les choix alimentaires actuels et la consommation de chlorure de sodium est environ trois fois supérieure à celle du potassium. L'alimentation moderne, à base de produits transformés et appauvrie en fruits et légumes, a fait chuter l'apport quotidien du potassium, ce qui peut favoriser le développement des maladies dites « de civilisation ».

Selon l'ANSES, l'« excès de consommation de sel est aujourd'hui reconnu comme un des facteurs de risques d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires, ainsi que d'autres maladies, dont le cancer de l'estomac ». (138)

Les études épidémiologiques, comme l'importante étude INTERSALT en 1997 sur plus de 10 000 hommes et femmes, ont largement identifié une relation positive entre l'apport alimentaire de sodium et l'hypertension artérielle dans les diverses populations. Elles révèlent aussi la relation inverse entre l'apport de potassium et la valeur de la pression artérielle et les preuves de l'action antihypertensive du potassium. Plusieurs autres études ont aussi montré le lien positif entre la consommation de sodium et la mortalité due aux AVC, l'hypertension artérielle étant un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire. (139)

Il est préférable d'avoir recours, comme le recommande la diète méditerranéenne, aux épices et aromates pour l'assaisonnement. Les herbes de Provence, le persil, le poivre, le curry, le curcuma, la cannelle et la coriandre sont riches en vitamines et minéraux et ont des propriétés anti-oxydantes. L'optimisation du rapport NA/K commence bien évidemment par une diminution de la consommation de sel, et aussi de sel « caché » mais parallèlement par une augmentation de l'apport en potassium, que l'on retrouve en valorisant les fruits et légumes, et ceux riches en potassium comme les pommes de terre, la tomate, le brocoli, le chou, la banane, la pêche, l'abricot, les fruits secs, les oléagineux, la spiruline, le sel de substitution comme le sel de potassium, etc.

c) Equilibre oméga-6/oméga-3

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 font partie des 45 nutriments essentiels, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et l'homme doit donc les fournir dans son alimentation.

A l'époque du paléolithique, l'homme ingérait une proportion approximativement égale d'acides gras oméga-3 et oméga-6 (rapport 1/1). Aujourd'hui et depuis un siècle, un

déséquilibre entre les acides gras s'est progressivement installé. Le rapport oméga-6/ oméga-3 est actuellement dans l'alimentation occidentale de 10/1 à 30/1.

L'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2), mise en œuvre par l'Afssa, nous dévoile la consommation lipidique des français (Cf tableau 29).

		Apport moyen quotidien INCA 2	ANC
Lipides	Lipides totaux	38 %	35-40 %
AG Oméga 3	Acide alpha-linolénique	0,4 %	1 %
	Acide docosahexaénoïque (DHA)	137 mg	250 mg
	Acide eicosapentaénoïque (EPA)	102 mg	250 mg
AG Oméga 6	Acide linolénique	3,9 %	4 %
AG Oméga 9	Acide oléique	10,8 %	15-20 %
AG Saturés	Saturés totaux	14,4 %	≤ 12 %
	Saturés spécifiques	9,5 %	≤ 8 %

Tableau 29 - tableau récapitulatif de la consommation lipidique et des ANC. (129)

L'équilibre entre oméga-3 et oméga-6 est important. Une carence en acides gras oméga-3 est corrélée avec un grand nombre de maladies, y compris les plus redoutées comme le cancer et les maladies cardiovasculaires qui sont les deux grandes causes de mortalité dans le monde.

Les régimes alimentaires qui apportent des huiles riches en oméga-6 au détriment des oméga-3 stimulent les voies pro-inflammatoires de l'organisme, alors que les oméga-3 stimulent les voies anti-inflammatoires. Par conséquent, les oméga-6 ont été qualifiés de « mauvais » et les oméga-3 de « bons » mais les deux sont essentiels pour la santé et on parle encore une fois de l'importance d'un équilibre. Une dominante d'oméga-6 peut créer une situation favorisant l'inflammation chronique, la propagation du cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrite et l'auto-immunité.

La réponse inflammatoire est faite pour répondre à une attaque d'un pathogène ou à une agression aigüe. Cependant, si la réponse inflammatoire est trop stimulée et est provoquée

inutilement, un dommage tissulaire ou organique peut avoir lieu. La diminution de la consommation des oméga-3 dans l'alimentation des pays industrialisés a créé un état d'inflammation chronique.

Il est important de limiter l'apport en graisse saturée et de réduire les graisses « trans » industrielles et de privilégier les acides gras monoinsaturés (oméga-9) et de s'assurer d'un meilleur rapport oméga-6/oméga-3.

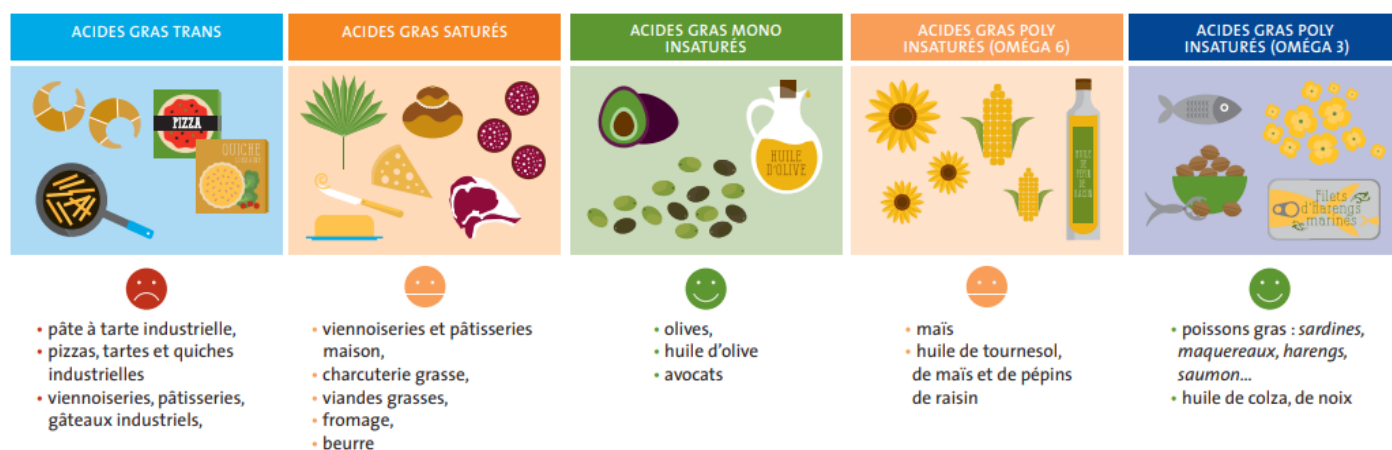


Figure 35 - Récapitulatif des acides gras par l'IEDM. (140)

Il faut insister sur la composition d'une assiette oméga-3 :

- Huile de colza au quotidien
- Noix et produits végétaux
- Petits poissons gras (pêche durable)
- Œuf oméga-3
- Produits de la filière oméga-3 terrestre
- Compléments alimentaires

Le scientifique Pierre Weill a réussi à susciter l'intérêt du ministère de la Santé afin de promouvoir une alimentation plus saine de nos élevages français en fondant l'association « Bleu Blanc Cœur », qui prône une « agriculture à vocation santé ». Cette association a été validée en 2013 par les experts en nutrition du PNNS et elle s'inscrit comme un modèle reconnu dans le cadre du programme national de l'alimentation (PNA). Une étude clinique a été entreprise afin de conclure que l'introduction du lin dans les rations alimentaires des

animaux améliore la santé et les performances des animaux, mais aussi que les oméga-3 des graines de lin, en se concentrant dans les produits animaux, améliorent leur profil nutritionnel. (141) Un label a été créé pour les produits agroalimentaires, qui certifie le suivi d'un cahier des charges nutritionnel précis garantissant un apport conséquent en oméga 3 naturels et une meilleure nutrition de l'Homme.



Figure 36 – Logo charte « Bleu Blanc Cœur »

d) Equilibre acido-basique

L'équilibre acide-base est aussi un équilibre fondamental pour le maintien en bonne santé. Notre organisme est programmé pour fonctionner dans une zone étroite entre acidité et alcalinité. Le potentiel hydrogène (pH) du sang doit impérativement rester entre 7,38 et 7,42. L'organisme maintient constamment l'équilibre et met en place trois systèmes de régulation. Il s'agit du système tampon, du système respiratoire et du système rénal. Pour maintenir le pH dans ses valeurs compatibles avec des activités physiologiques cellulaires ou tissulaires normales, le bon fonctionnement de ces systèmes régulateurs est nécessaire. Si leur fonction est altérée, la production d'ions H^+ (acide) augmente et génère une acidose.

L'excès d'acide dans l'organisme a plusieurs effets néfastes :

- Perturber le fonctionnement enzymatique.
- Aggraver les tissus, favoriser l'inflammation et faciliter les infections virales ou bactériennes.
- Déminéraliser les tissus par mobilisation des minéraux pour neutraliser l'acidité.
- Diminuer les défenses de l'organisme car les acteurs du système immunitaire sont affaiblis par l'agression acide et la déminéralisation.

En dehors de tout état pathologique, le mode de vie moderne est un facteur déterminant de l'acidification de l'organisme et la tendance actuelle est malheureusement à l'acidification, et la liste des maux causés par un excès d'acidité chronique est interminable. Les causes sont multiples, il peut s'agir de l'environnement, du stress, de la fatigue, etc., mais aussi et surtout de l'alimentation au cœur de ce déséquilibre. Une surconsommation d'aliments acides et un manque de consommation d'aliments alcalins est une des principales causes de l'acidification.

Thomas Remer, spécialiste de l'équilibre acide-base, a développé l'indice Pral, abréviation de Potential Renal Acid Load, c'est-à-dire la charge potentielle d'acide rénal. (142)

Cet indice évalue la charge acide d'un aliment grâce à la quantité de minéraux acides et de minéraux basiques apportée par 100 grammes de cet aliment. L'indice additionne les minéraux acides et soustrait les minéraux basiques, donc si le nombre obtenu est supérieur à zéro l'aliment est acidifiant, s'il est négatif, l'aliment est basifiant. Les sulfates, phosphates, chlorures et nitrates sont des éléments acidifiants tandis que le calcium, potassium, magnésium et sodium sont alcalinisants. La connaissance de l'indice PRAL d'un aliment permet de mieux composer son menu en fonction de l'acidité générée par les aliments. L'alimentation est un déterminant majeur de cet équilibre, idéalement il faudrait constituer son assiette de 70 % d'aliments alcalinisants et de 30 % d'aliments acidifiants. Le régime alimentaire de type crétois constitué de fruits et légumes, de laits fermentés, de fromage frais, associé à une consommation modérée de viande rouge, permet un respect relatif de l'équilibre acido-basique.

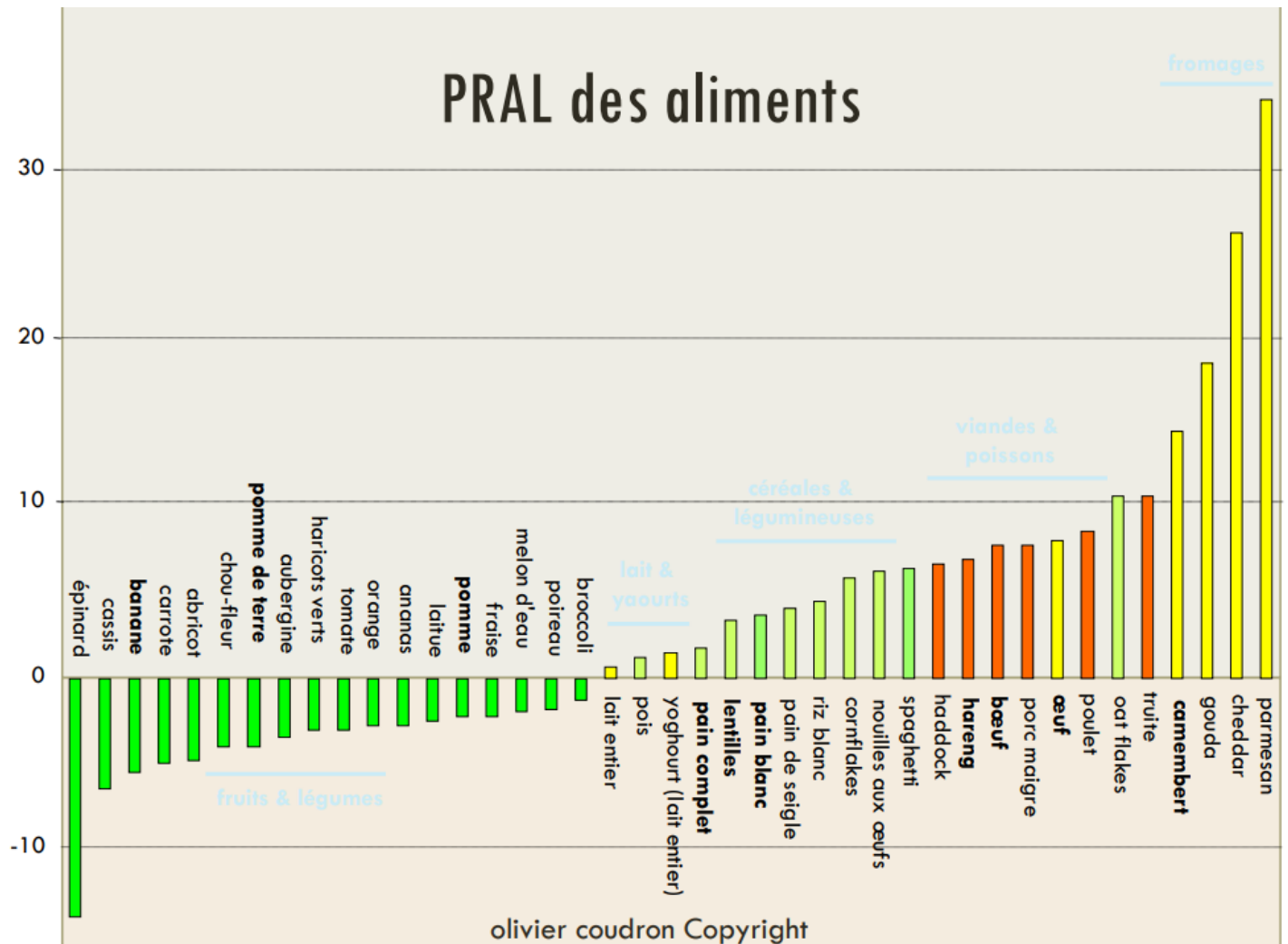


Figure 37 - Indices Pral de différents aliments (129)

Il est évident que l'on ne trouve pas tout dans un seul aliment, tous ces équilibres sont obtenus grâce à une alimentation variée et complémentaire. Un peu de tout, de la couleur, des bonnes huiles, beaucoup de fruits et légumes et une majorité de produits naturels non transformés déterminent une « alimentation santé ».

Cependant, la pollution généralisée de la planète qui se répercute sur la qualité des aliments, les régimes à éviction de plus en plus répandus et le mode de vie moderne font apparaître de nombreuses carences dans la population. Ces phénomènes peuvent justifier la prise de complément alimentaire. Ainsi que l'attrait pour les médecines alternatives plus naturelles.

Partie E - Les réponses en officine

I. Compléments alimentaires en micronutrition

La micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments de l'individu, par une alimentation diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée.

Les produits utilisés en micronutrition pour améliorer l'état de santé des patients sont considérés comme des compléments alimentaires. Prescrire un complément alimentaire s'intègre à une vision allopathique, c'est un partenariat vers la santé durable.

Ainsi, la micronutrition est en charge de prévenir des pathologies ou d'améliorer l'état d'un patient, sans le soustraire à sa médication s'il y en a une, mais bien au contraire en la complétant afin d'en parfaire l'efficacité.

Beaucoup de spécialités de compléments alimentaires sont disponibles en pharmacie. Ici nous baserons sur deux gammes spécifiques : Pileje et Nutergia. Ce sont les plus répandues dans ce domaine de la micronutrition et ce sont celles avec lesquelles nous travaillons au quotidien au comptoir en officine.

Christian Leclerc, médecin généraliste, fonde en 1991 le groupe **Pileje**, dont la vocation est de « Promouvoir la santé en chacun de nous, la maintenir le plus longtemps possible ou même la rétablir ». Son concept est la « médecine de santé », complémentaire à l'allopathie. (143)

Le laboratoire **Nutergia**, né en 1989 à l'initiative de Claude Lagarde. Ce pharmacien biologiste met en avant son concept de la Nutrition Cellulaire Active® (NCA), qui place la cellule « au centre de la santé optimale ». Ce concept restaure l'équilibre de notre organisme via deux phases : la détoxination, qui favorise l'élimination des toxines et la restructuration par la nutrition optimale de nos 20 000 milliards de cellules par l'apport de micronutriments spécifiques, sélectionnés et contrôlés. (144)

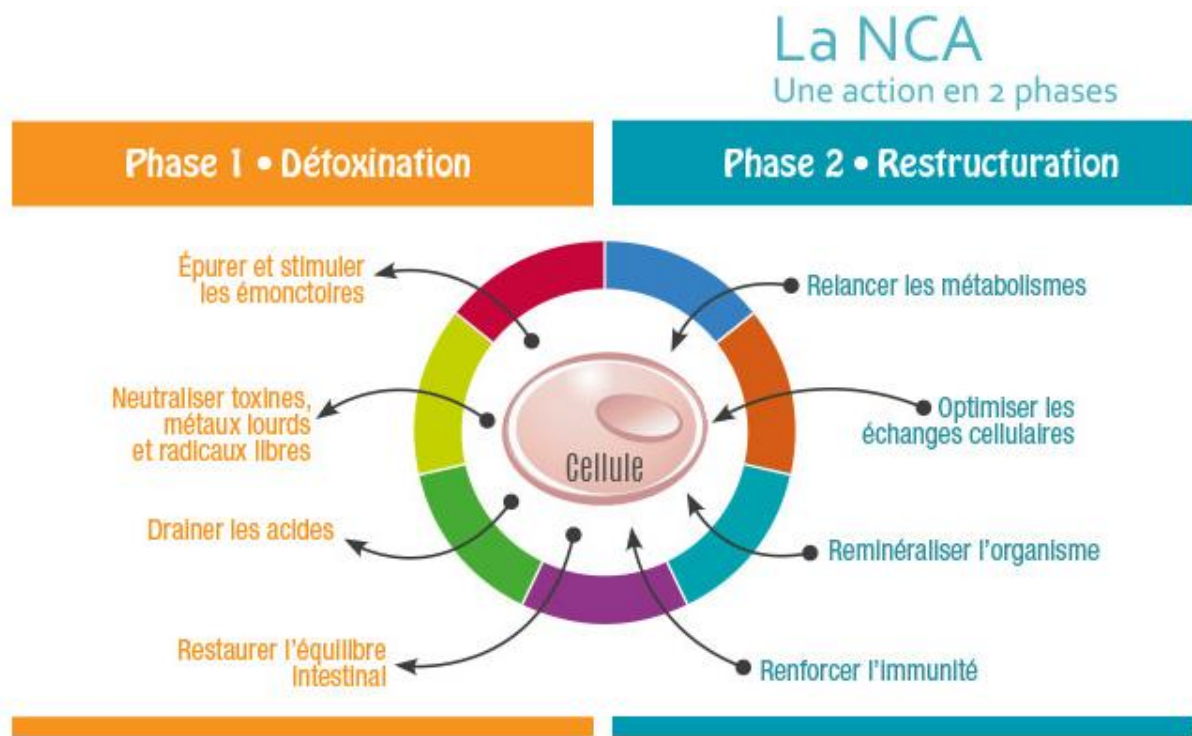


Figure 38 - Concept de la NCA du laboratoire Nutergia (144)

Prescrire les compléments à l'officine a un but de prévention et de correction. Nous allons énumérer quelques références que nous pouvons trouver à l'officine afin de renforcer son immunité et rester en bonne santé.

1. La vitamine C

ACERL C® (Nutergia) est composé d'un extrait d'acérola naturellement source de vitamine C. Un comprimé apporte 120 mg de vitamine C.

C Biane® (Pileje) est un complément alimentaire à base d'acérola aussi et un comprimé apporte 120 mg de vitamine C.

L'Acérola est une petite cerise d'origine sud-américaine qui contient plus de 4 % de son poids en vitamine C. Elle est aussi composée de polyphénols (flavonoïdes et anthocyanes), de magnésium et de potassium (2 fois plus que dans l'orange), de fer, de calcium, de bêta-carotène et de vitamines B. Ces éléments vont permettre une meilleure absorption de la vitamine C et assurer sa protection contre l'oxydation.

2. La vitamine D

Même avec une bonne alimentation, les déficits en vitamine D sont omniprésents. Une étude réalisée par l'institut de veille sanitaire (INVS) montre qu'en France 80 % des français sont carencés en vitamine D. (145)

La vitamine D a la particularité d'être à la fois apportée par notre alimentation (pour un tiers) et synthétisée par notre organisme par l'exposition de notre peau aux rayons du soleil (pour deux tiers). Cette spécificité explique les déficits fréquents en vitamine D pendant l'hiver ou pour des personnes s'exposant peu au soleil.

Ergy D® (Nutergia) est un complément à base d'huile de colza et de vitamine D3 (cholécalférol). C'est une forme buvable et une goutte apporte 5 µg de vitamine D. Il existe la formule Ergy D plus ® qui apporte 20 µg de vitamine D par goutte.

D3 Biane® (Pileje) est un complément alimentaire à base d'huile de poissons et de vitamine D3. Une capsule contient 327 mg d'huile de poissons dont 100 mg d'acides gras omégas 3 et 5 µg de vitamine D3. Il existe aussi D3 Biane® gouttes qui est un complément alimentaire buvable, il est composé d'huile de colza et de vitamine D3. Une goutte apporte 31 mg d'huile de colza et 5 µg de vitamine D3.

3. Vitamine B12

Unibiane® vitamine B12 (Pileje) est un complément alimentaire en forme de flacon spray, dont une pulvérisation apporte 125 µg de vitamine B12 (méthylcobalamine).

4. Magnésium

OLIGOMAX® Magnésium (Nutergia) est un complément alimentaire à base de concentré d'eau de mer désodée et extrait français breveté de lithothamne, algue rouge source de minéraux et oligoéléments, auxquels est ajouté du magnésium. 5 ml apporte 56 mg de magnésium.

mg Biane® (Pileje) est un complément alimentaire à base de magnésium marin sous forme hypro-ri mag®. C'est une association de protéines de riz hydrolysées et d'un minéral, ici le magnésium. Sous cette formule, la biodisponibilité du magnésium est optimale. Il y a 100 mg de magnésium par gélule.

5. Fer

OLIGOMAX® fer (Nutergia) est un complément alimentaire à base de concentré d'eau de mer désodée et extrait français breveté de lithothamne, algue rouge source de minéraux et oligoéléments, auxquels sont ajoutés du fer. 5 ml apporte 10 mg de fer.

Spasmibiane® (Pileje) est un complément alimentaire à base de Guanylor® fer. C'est un complexe de levure et de sulfate de fer. Une gélule apporte 14 mg de fer.

6. Associations

Nous avons énuméré précédemment dans ce travail tous les nutriments importants et ceux qui agissent sur le bon fonctionnement du système immunitaire. Nous pouvons trouver en pharmacie des associations de plusieurs nutriments car c'est souvent en mettant en place une synergie d'action que les effets et les résultats sont meilleurs.

BIOCEBE® (Nutergia) contient les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, C, D, E et les minéraux zinc et chrome.

ERGYBIOL® (Nutergia) apporte du cuivre, du Sélénium, du chrome et du molybdène.

ERGYMAG® (Nutergia) est un complément alimentaire à base de magnésium, de zinc et vitamines B (B1, B2, B3, B5, B6 et B8).

VECTIDYN® (Nutergia) est un complexe d'acides aminés qui associe leucine, arginine et glutamine, à des vitamines B1, B2, B6, B9 et B12.

VECTIPASS® (Nutergia) est un complexe de vitamines et de minéraux. Ce complément alimentaire se compose de calcium, de magnésium, de zinc, de fer, d'iode, de sélénium, de vitamine B1, B6, B9, B12 et vitamine D3.

OLIGOMAX® Manganèse-Cuivre (Nutergia) est un complément alimentaire à base de concentré d'eau de mer désodée et extrait français breveté de lithothamne, algue rouge source de minéraux et oligoéléments, auxquels sont ajoutés du manganèse et du cuivre.

ERGYMUNYL® (Nutergia) est un « phytominéraux », il est composé d'échinacée, plantain et romarin, qui sont traditionnellement reconnus pour contribuer à la défense de l'organisme, et d'un extrait de pépins de pamplemousse. Plantain, échinacée, achillée et olivier ont une action au niveau des voies respiratoires. Le cuivre et le zinc soutiennent le système immunitaire.

Multibiane® (Pileje) est un complément alimentaire à base de 11 vitamines et 5 minéraux. Il se compose de vitamines A, B6, B9, B12 et C qui contribuent au fonctionnement normal du système immunitaire. Il se compose aussi d'autres vitamines, la vitamine E et les autres vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B8) et de minéraux : cuivre, fer, manganèse, zinc et magnésium, qui sont apportés sous la forme spécifique Hypro-ri®.

Oligobiane® FeCu (Pileje) est un complément alimentaire à base de guanylor fer cuivre®. C'est un complexe de levure, de sulfate de cuivre et de sulfate de fer.

Dynabiane® (Pileje) est un complément alimentaire à base de tyrosine, ginseng, guarana, vitamines (B6, acide folique, B12, C) et cuivre.

Permealine® (Pileje) est un complément alimentaire à base de L-glutamine, Zinc, vitamine A et thé vert.

Immunochoch® (Pileje) est un complément alimentaire à base de Porphyril HSP® - brevet déposé par Pileje pour la Nori (ou porphyra umbilicalis), qui est une algue rouge alimentaire-d'extrait d'éléuthérocoque, d'extrait d'eucalyptus et de vitamine C.

7. Acides gras poly-insaturés

ERGY 3® (Nutergia) est un complément alimentaire à base d'huile de poissons sauvages. Une capsule apporte 150 mg d'Oméga-3, dont 90 mg d'EPA et 60 mg de DHA.

OMEGABIANE® (Pileje) est l'équivalent de ERGY 3®. Une capsule apporte 155 mg d'Oméga-3, dont 75 mg d'EPA et 45 mg de DHA.

La dose efficace en EPA et en DHA par jour est de 250 mg chacun.

8. Probiotiques et prébiotiques

a) Prébiotiques :

Les prébiotiques peuvent être apportés par l'alimentation mais aussi en complément alimentaire si besoin. Leurs effets les plus fréquemment revendiqués sont :

- Rétablissement d'une flore intestinale équilibrée permettant une meilleure résistance aux infections gastro-intestinales.
- Régulation du transit.
- Renforcement de l'immunité, surtout au niveau intestinal, par l'intermédiaire de l'effet promoteur des lactobacilles et bifidobactéries du microbiote intestinal.

L'administration de prébiotiques en dehors des produits alimentaires se fait souvent par le biais de gélules ou sachets. Les doses préconisées dépendent du prébiotique. Les doses habituellement testées dans les études cliniques varient en général de 2.5 à 20 g/jour. Dans les compléments alimentaires, les quantités sont très variables, de 80 à 750 mg par gélule ou par sachet.

ERGYPROTECT® Plus (Nutergia) est un complément alimentaire à base de glutamine, fibres de pomme et inuline de chicorée. Un sachet apporte 1.7 g de fibres.

Biofilm® (Pileje) est un complément alimentaire à base d'inuline de chicorée et de FOS (fructo-oligosaccharides). Un sachet apporte 4.8 g de fibres.

Pour rétablir sa flore intestinale et renforcer alors son système immunitaire, il est conseillé de faire une cure de probiotiques puis une cure de prébiotiques à la suite. Quelques fois, ils sont directement associés, on les appelle les symbiotiques.

b) Probiotiques :

Les probiotiques se trouvent aussi dans l'alimentation, mais il est parfois nécessaire d'avoir recours à une complémentation. L'administration de probiotiques, en dehors des produits alimentaires, se fait le plus souvent par le biais de gélules dans lesquelles les bactéries sont sous forme lyophilisée. Il existe des spécialités pharmaceutiques, sous forme de gélules ou sachet (pour enfant), à base de lactobacilles et bifidobactéries, préconisant des posologies allant de 4.10^8 à 20.10^9 germes par jour. Il n'existe pas de dose « thérapeutique », les doses varient en fonction de la souche et du vecteur. La plupart des bactéries actuellement utilisées font partie de la liste des bactéries QPS (Qualified Presumption of Safety) mise à jour régulièrement par l'EFSA.

Grâce aux études réalisées sur les probiotiques depuis maintenant quelques années, leurs effets les plus fréquemment revendiqués sont :

- Rétablissement de la flore intestinale équilibrée permettant une meilleure résistance aux infections gastro-intestinales.
- Régulation du transit et prévention des diarrhées post-antibiotiques.
- Renforcement de l'immunité, surtout au niveau intestinal.
- Réduction du risque d'allergie.

Par conséquent, tous les probiotiques revendiquent leurs rôles dans le système immunitaire. Nous ne détaillerons pas toutes les souches sur le marché, mais nous sélectionnerons par la suite les « leaders » des compléments alimentaires probiotiques, c'est-à-dire ceux que nous mettrons dans notre « rayon immunité » à l'officine :

ERGYPHILUS® Plus (Nutergia) est un complément alimentaire constitué d'une synergie unique de 4 souches vivantes et de la vitamine C. Il contient des lactobacilles et bifidobactéries :

Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103, *Lactobacillus paracasei* L MG P-21380, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717 et *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892.

Lactbiane® Immuno (Pileje) est le 1er immunobiotique. Afin de maintenir un bon fonctionnement du système immunitaire, il associe les vitamines C et D à deux souches microbiotiques immunostimulantes : *Lactobacillus paracasei* LA802 et *Lactobacillus acidophilus* LA201 (dosées à 2 milliards par gélule).

Le laboratoire Symbiosys propose aussi un immunibiotique : **Defencia®** composé de vitamine C et de 3 souches bactériennes : *Bifidobacterium lactis* BS01, *Lactobacillus rhamnosus* LR04 et *Lactobacillus plantarum* LP02.

Immunostim® de chez Urgo est composé de 3 souches bactériennes : *Lactobacillus helveticus* (souche R-52), *Bifidobacterium bifidum* (souche R-71), *Bifidobacterium infantis* (souche R-33), de fibres (FOS) et de vitamine C, reconnue pour renforcer les défenses immunitaires de l'organisme.

Le marché des « immunobiotiques » est un marché nouveau et en plein essor.

L'association de souches probiotiques avec la vitamine C ou D, qui ont l'allégation santé « participation au bon fonctionnement du système immunitaire » permet de leur attribuer, légalement, une contribution aux défenses immunitaires.

L'allégation de santé « participation au bon fonctionnement du système immunitaire » est réglementée par l'EFSA et la commission européenne. Pour les nutriments, en voici la liste :

- Cuivre (max 2 mg/jour)
- Fer (max 14 mg/j)
- Sélénium (max 50 µg/jour)
- Zinc (max 15 mg/j)
- Vitamine A (max 800 µg/j)

- Vitamine B6 (max 2 mg/jr)
- Vitamine B9
- Vitamine B12 (max 3 µg/j)
- Vitamine C (max 200 mg/j)
- Vitamine D (max 5 µg/j)

Aucune préparation ou plante ne peut revendiquer cette activité sous forme de complément alimentaire.

Dans la littérature de recherche en phytothérapie, de nombreuses plantes auraient également des effets immunostimulateurs. Cependant, la notion répandue de produits naturels végétaux immunostimulants et leur utilisation thérapeutique potentielle est plutôt obscure. Dans un article du journal d'ethnopharmacologie (151), il est avancé que le paradigme des immunostimulants oraux des plantes manque de preuves cliniques et peut donc être un mythe, qui est principalement issu d'études in vitro avec des extraits de plantes. Il est vrai qu'aucune donnée concluante sur les immunostimulants administrés à l'homme ne puisse être trouvée dans la littérature scientifique, l'EFSA a jugé « non valides » les allégations santé de ces produits.

De plus, les « immunostimulants » ne peuvent être efficaces que s'ils peuvent stimuler ce que chacun de nous a comme défense immunologique de base. Les immunostimulants permettent souvent d'améliorer, de renforcer ou de stimuler les leucocytes, mais en aucun cas ces leucocytes sont absents ou en faible nombre.

II. **Phytothérapie**

La phytothérapie vient du grec et signifie « soigner par les plantes ». Les plantes renferment de nombreux actifs qui ont des activités thérapeutiques complémentaires et synergiques.

Depuis 1986, la phytothérapie est reconnue en France par le Ministère de la santé comme une médecine à part entière.

Nous allons présenter deux plantes aux propriétés immunostimulantes que nous conseillerons pour renforcer ses défenses immunitaires.

1. Echinacée

Originaires du continent nord-américain, les échinacées (*Echinacea angustifolia*, *E. Pallida*, *E. purpurea*) sont probablement les plantes les plus vendues dans le cadre de la phytothérapie aux États-Unis, 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 possibles propriétés immunostimulantes des échinacées ont fait l'objet de très nombreuses études in vitro. Elles ont montré que l'acide cichorique, les échinacosides, les alkylamides et les polysaccharides qu'elles contiennent stimulent l'activité immunitaire de certains leucocytes (monocytes et granulocytes). Sur les plaies, les extraits d'échinacée semblent agir en inhibant la prolifération des bactéries et en favorisant la cicatrisation (stimulation de la synthèse de collagène). (146)

Les résultats d'une étude publiée dans le Journal of Medical Food ont démontré que l'échinacée est un immunomodulateur à large spectre qui module les réponses immunitaires innées et adaptatives. (147) Plus de 300 études cliniques ont été menées sur les effets de diverses préparations d'échinacées mais les résultats sont discordants et sont probablement liés à la difficulté d'obtenir des préparations homogènes et standardisées.

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. Il peut s'agir de poudre de plante, d'extrait sec ou d'extrait fluide de plantes fraîches standardisé (EPS).

En prévention, la posologie est de 1 gélule de 200 mg d'extrait sec de racines d'Echinacea purpurea (laboratoire Natureactive) ou de 3 gélules de 350 mg de poudre de plante (laboratoire Arkopharma) par jour ou une cuillère à café d'EPS par jour (laboratoire PhytoPrevent). (148)

2. Panax Ginseng

Le ginseng est cultivé en Chine, en Corée et au Canada. Sa racine est récoltée puis séchée. Nous utilisons les racines des plantes âgées de plus de quatre ans.

En phytothérapie, le ginseng fait partie des plantes médicinales dites « adaptogènes », c'est-à-dire qui aideraient l'organisme à répondre aux agressions et aux déséquilibres dont il est l'objet. Il est utilisé pour lutter contre le stress, comme tonique général en cas de fatigue physique ou intellectuelle, et pour aider les convalescents à retrouver la santé. Il a également la réputation de stimuler les défenses immunitaires, de traiter les troubles de l'érection et de contribuer au contrôle de la glycémie chez les personnes souffrant de diabète de type 2.

Les racines de ginseng contiennent des saponines triterpéniques, les ginsénosides. Ce sont ces substances qui ont des effets complexes dit adaptogènes.

Dans les essais in vitro et chez l'animal, des études ont montré que les extraits de ginseng stimulaient certaines cellules de l'immunité (lymphocytes) et les incitaient à produire des interférons afin de neutraliser certains virus.

L'effet stimulant des extraits de ginseng sur le système immunitaire a été démontré de manière assez convaincante dans le cadre des infections respiratoires hivernales et dans celui de la réaction immunitaire après une vaccination contre la grippe (l'administration de ginseng améliore la réponse immunitaire provoquée par le vaccin). (146 ; 149)

Comme pour l'Echinacée, de nombreuses préparations à base de ginseng sont vendues sous forme de compléments alimentaires. Il peut s'agir de poudre de plante, d'extrait sec ou d'extrait fluide de plantes fraîches standardisé (EPS).

En prévention, la posologie sera de 1 gélule de 200 mg d'extrait sec ou de 3 gélules de 350 mg de poudre de plante par jour ou une cuillère à café d'EPS par jour. (148)

III. Aromathérapie

« Le microbe n'est rien, le terrain est tout » (Jean Valnet, fondateur de l'aromathérapie moderne)

L'aromathérapie, c'est l'art de soigner en utilisant les huiles essentielles extraites des plantes. Ces plantes dites aromatiques possèdent d'extraordinaires pouvoirs. Elles sont les seuls organes producteurs des huiles essentielles car elles sécrètent et stockent des essences dans leurs tissus. Les essences sont des substances fluides, fortes en odeur et en saveur, composées de molécules de petites tailles capables de se défendre contre les prédateurs et d'attirer les insectes pollinisateurs.

De nos jours, mieux connues et étudiées scientifiquement, les huiles essentielles sont utilisées en aromathérapie en tant que compléments alimentaires, pour aider à prévenir ou guérir certaines pathologies. Leur utilisation est souvent complémentaire à la phytothérapie. Elles sont très concentrées et composées de nombreuses molécules actives, elles doivent donc être utilisées avec précaution et sous les conseils d'un pharmacien.

1. Ravinstara

L'huile essentielle de Ravintsara, immunostimulante, antivirale et anti-infectieuse, est produite à Madagascar par distillation des feuilles d'une Lauracée, *Cinnamomum camphora*, appelée aussi faux camphrier. C'est une huile essentielle polyvalente exceptionnelle. (150)

Ces principaux constituants sont :

- Oxydes monoterpéniques : 1-8 cinéole (52 à 58 %)
- Carbures monoterpéniques : sabinène (11 à 17 %), α -pinène (4.5 à 5.5 %), β -pinène (2 à 2.70 %)
- Alcools monoterpéniques : α -terpinéol (6.6 % à 9.5 %), terpinène-4-ol (1.7 à 3.5 %), linalol (< 1.5 %)

La synergie de ces constituants en fait une bonne HE employée surtout en ORL et dans les troubles pulmonaires.

Les monoterpènes sont des composés anti-infectieux et d'excellents immunostimulants.

Principales propriétés :

- Antivirale puissant (1-8 cinéole, α -terpinéol), bactéricide, fongicide
- Expectorant, mucolytique (1-8 cinéole)
- Spasmolytique
- Anti-inflammatoire
- Décontractant musculaire et antalgique
- Stimulant, tonique

Principales indications :

- Infections broncho-pulmonaires
- Grippe, stimulation du système immunitaire en prévention des affections hivernales
- Herpès, varicelle
- Antiseptique atmosphérique
- Contractures musculaires

Modes d'utilisation :

Voie orale	Voie cutanée	Bain	Diffusion
			

En prévention , dans le but de renforcer son système immunitaire, il est conseillé de prendre 1 goutte matin et soir, pendant 15 jours. (148)

Il faut être prudent du fait de sa grande richesse en 1-8 cinéole qui rend cette HE déconseillée chez l'asthmatique. Et comme toutes les huiles essentielles, elle est déconseillée dans les trois premiers mois de grossesse, dans les cas d'épilepsie, et chez les enfants de moins de 7 ans.

2. Tea tree

L'huile essentielle de Tea tree, antibactérienne puissante, fongicide, parasiticide, antivirale et stimulante immunitaire, a connu son essor il y a plus d'un siècle en Australie, sa terre natale. Elle est produite par distillation des feuilles d'une Myrtacée, *Melaleuca alternifolia*, appelée aussi arbre à thé. (150)

Principaux constituants :

- Alcools monoterpéniques : terpinène-1-ol-4 (>30 %) ; α -terpinéol (1.5 à 8 %)
- Carbures monoterpéniques : γ -terpinène (10-28 %), α -terpinène (5-13 %), paracymène (0.5- 2 %)
- Époxydes monoterpéniques : 1.8-cinéole (<15 %)

Principales propriétés :

- Bactéricide à large spectre
- Antifongique à large spectre
- Antivirale (efficace sur de nombreux virus)
- Antiprotozoaire (*Trichomonas vaginalis*)
- Antiparasitaire (parasitoses de la peau)
- Anti-inflammatoire et antioxydante (Eczéma, dermatite atopique ou psoriasis)
- Immunostimulante
- Cicatrisante

La force principale de l'HE de tea tree est d'être une HE anti-infectieuse à large spectre avec des effets à la fois sur les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. En outre, elle stimule le bon fonctionnement du système immunitaire, renforçant ainsi l'immunité.

Principales indications :

- Infections diverses (bactériennes, fongiques et virales)
- Mycoses cutanées, vaginales, digestives et buccales. Cette HE permet de prévenir les mycoses buccales lors d'un traitement anticancéreux ou immunosuppresseur.

- Piqûres d'insectes et démangeaisons.
- Renforcement de l'hygiène buccale, par une limitation de la formation de la plaque dentaire.
- Parasitoses cutanées (gale, tiques, teignes, acariens...).
- Prévention de brûlure cutanée par radiothérapie.

Modes d'utilisation :

Voie orale	Voie cutanée	Bain	Diffusion
			 (Dilué)

En prévention , dans le but de renforcer son système immunitaire, il est conseillé de prendre 1 goutte matin et soir, pendant 15 jours. (148)

Comme toutes les huiles essentielles, elle est déconseillée dans les trois premiers mois de grossesse, dans les cas d'épilepsie, et chez les enfants de moins de 7 ans.

Ces deux huiles essentielles sont celles que nous conseillerons dans un but immunitaire. Elles sont composées de monoterpènes. Ce sont des composés anti-infectieux, neuro-toniques et d'excellents immunostimulants.

IV. Apithérapie

L'apithérapie est l'une des alternatives des plus anciennes et présente un regain d'intérêt pour ses différentes vertus connues à ce jour et celles en devenir. Le terme apithérapie vient du latin « apis » qui signifie abeille, et du grec « therapeia » qui veut dire cure. L'apithérapie est donc l'art de soigner par les abeilles.

1. La propolis

La propolis est une substance résineuse brune, recueillie par les abeilles sur les bourgeons de certains arbres et modifiée par leur salive.

Les ouvrières recueillent ces résines avec leurs mandibules puis la transportent dans les corbeilles de leurs pattes arrière (sacs à pollens). Ces pelotes de propolis sont immédiatement retravaillées par les maçonnes qui y apportent de la cire et leurs sécrétions salivaires. Le mot propolis est d'origine grecque ("pro" - devant et "polis" - cité), en référence aux observations des apiculteurs qui avaient mis en évidence cette résine à l'entrée de la ruche. La figure nous montre la récolte de l'abeille puis la récolte de l'apiculteur au sein de la ruche. (152)



**Figure 39 - Corbeilles de l'abeille ouvrière remplies de propolis et récolte de l'apiculteur
(152)**

La composition chimique de la propolis est complexe et variée car liée à la flore régionale visitée par les abeilles. La propolis est une substance naturelle utilisée depuis très longtemps. Ces trente dernières années, d'importantes études pharmacologiques et chimiques ont été réalisées. Récemment, de nombreuses études ont prouvé ses nombreuses propriétés : antibactériennes, anti-inflammatoires, antivirales, antioxydants, immunostimulantes, antitumorales...

La propolis : un vieux remède utilisé en médecine moderne.

Composition moyenne de la propolis (153)

- 50-55 % de résines et baumes.
- 25 à 35 % de cires et d'acides gras.
- 10 % d'huiles essentielles.
- 5 % pollen.
- 5 % de matières organiques et minérales diverses.

En rentrant plus dans le détail, la propolis purifiée, pour ne garder que les éléments actifs, est composée de flavonoïdes, de composés phénoliques, d'acides aromatiques, d'acides organiques, de terpènes, d'huiles essentielles, de vitamines (dont A et B) et d'oligo-éléments (dont Fe, Cu, Mn).

Une propolis de qualité doit contenir très peu d'impuretés et ne doit pas contenir de contaminants (pesticides ou des antibiotiques). Elle doit avoir une proportion faible en cire et élevée en résine ainsi qu'une teneur élevée en principes actifs. Une propolis de qualité doit également contenir une certaine quantité de polyphénols (au moins 21 %) ou une concentration importante en flavonoïdes (au moins 11 %) (154).

La propolis est retrouvée sous plusieurs formes : fraîche, micronisée ou extrait sec alcoolique, teinture ou bien encore en teinture alcoolique (Cf. tableau 30).

Elle peut être conseillée en cure, par exemple en début d'hiver, afin de stimuler ces défenses immunitaires.

Présentation	Posologie
Propolis fraîche	3 g/j
Poudre ou extrait sec alcoolique	3 x 100 à 200 mg/j
Teinture mère	3 x 50 gttes/j
Teinture alcoolique	3 x 30 gttes/j

Tableau 30 – Posologie de la propolis selon différentes formes (155)

2. La gelée royale

La gelée royale est une substance nacrée blanchâtre au goût âcre. Elle est produite suite à la récolte de pollen et de nectar par les abeilles. Ces derniers seront transformés afin d'obtenir de la gelée royale par les sécrétions des glandes mandibulaires et hypopharyngiennes des abeilles ouvrières âgées de 5 à 14 jours nommées nourricières. La gelée royale est la nourriture exclusive des larves d'abeilles et ce jusqu'à leur troisième jour. La gelée royale sera la nourriture de la reine pendant toute sa vie. (Cf. Figure 40)



Figure 40 - Jeunes larves de reine flottant dans de la gelée. (156)

Composition de la gelée royale :

- 66 % d'eau
- 14.5 % de glucides, surtout du glucose et du fructose.
- 13 % de protides, dont 8 acides aminés essentiels.

- 4.5 % de lipides, représentés par des acides gras libres à longue chaîne, dont l'acide oléique (oméga-9) et l'acide palmitique.

Nous y retrouvons aussi des oligo-éléments comme le potassium, le sodium, le manganèse, le calcium et le zinc en prédominance. Dans une quantité moindre du fer, du cuivre, du chrome ainsi que du plomb à l'état de trace.

Les vitamines les plus représentées sont celles du groupe B avec les vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B9 et la B12 en quantité moins importante. La gelée royale est l'aliment naturel qui contient le plus de vitamine B5. Enfin, les vitamines A, D, C et E sont également retrouvées dans la gelée royale sous forme de traces.

La gelée royale contient également d'autres composés que sont : des flavonoïdes, des hormones sexuelles, des grains de pollen, une gammaglobuline ainsi que de l'acétylcholine.

La forte concentration en vitamines, minéraux et oligo-éléments confèrent à la gelée royale des propriétés stimulantes, revitalisantes et dynamiques grâce à la synergie de ces éléments.

L'utilisation de la gelée royale pour ses effets thérapeutiques chez l'homme reste essentiellement d'usage traditionnel, peu d'études scientifiques ayant été conduites. C'est pourquoi les laboratoires qui commercialisent les compléments alimentaires à base de gelée royale, notamment en pharmacie, n'ont pas le droit d'apposer sur leurs produits des allégations tels que « stimule l'activité du système immunitaire ».

En 1995 des producteurs français de gelée royale ont voulu créer un groupement pour permettre un gage de qualité de la gelée royale. Ce groupement se nomme le groupement de producteurs de gelée royale (GPGR) (157). Pour faire partie de ce groupement, une charte a été mise en place à laquelle doivent répondre tous ceux qui veulent en faire partie.

Une gelée royale de qualité, produite en France, se voit alors porter le logo du groupement de producteur de gelée royale. (Cf. figure 41)



Figure 41 - Logo du groupement GPGR (157)

Il est recommandé de consommer la gelée royale fraîche. La dose d'entretien est de 600 mg à 1 g de gelée royale le matin à jeun, pendant une durée de 5 à 6 semaines, à raison de 3 cures par an. Il est conseillé de la laisser fondre sous la langue pour une meilleure diffusion de ses composants. En ce qui concerne la gelée royale en gélule, 200 à 350 milligrammes par jour sont recommandés.

Voici d'énumérés quelques éléments clés que nous pourrions trouver à l'officine, dans un « rayon immunité » dans le but de renforcer son système immunitaire et rester en bon santé.

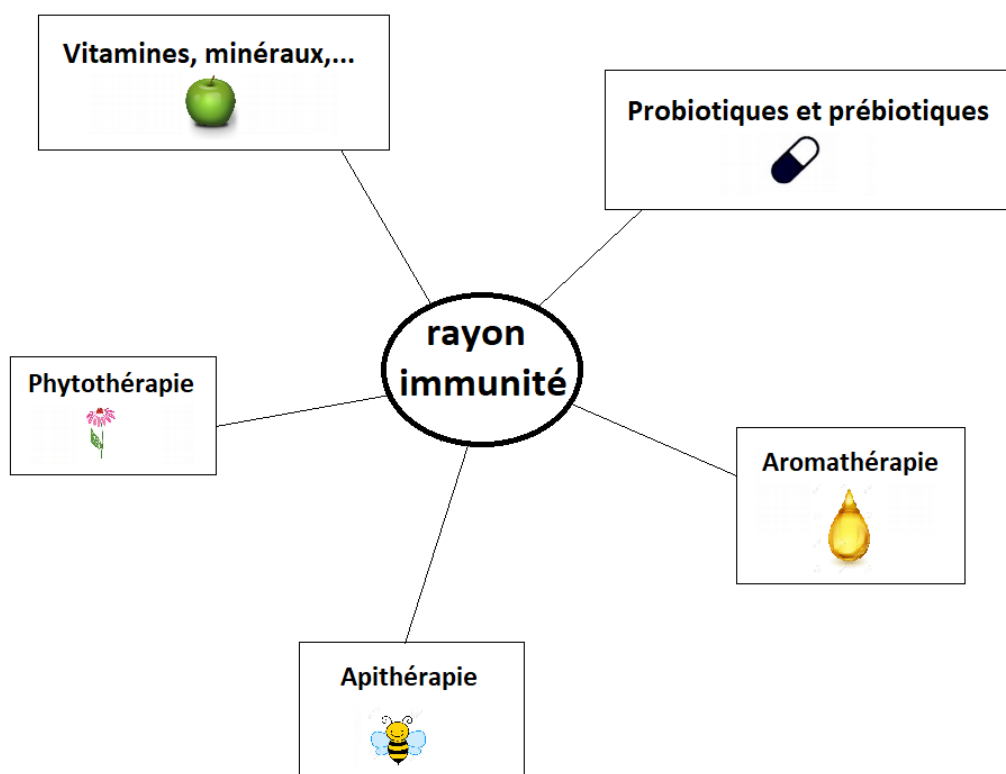


Figure 42 – Schéma des principaux éléments d'un « rayon immunité » à l'officine.

CONCLUSION

Stimuler son système immunitaire et rester en bonne santé est une demande courante à l'officine. L'objectif de cette thèse est donc de répondre à cette demande :

Par quelles approches pouvons-nous stimuler notre immunité et rester en bonne santé ?

Nous avons démontré l'importance et le rôle du microbiote intestinal, sa composition et comment le moduler. En effet, ces dernières années ont été riches en études scientifiques démontrant l'impact du microbiote sur le système immunitaire. Ce lien a conduit les scientifiques à évoquer de nouvelles méthodes de prévention et de thérapie grâce aux probiotiques et aux prébiotiques. Les études scientifiques sont encourageantes et nous observons dans de nombreux cas un renforcement de l'immunité grâce à leurs utilisations.

De la même manière l'alimentation a son rôle à jouer dans le système immunitaire et l'état de santé. Hippocrate, médecin grec de l'Antiquité, avait déjà affirmé la primauté de l'alimentation dans la santé, d'où sa célèbre citation disant « Que l'alimentation soit ta première médecine ». Aujourd'hui, notre mode de vie accéléré, notre comportement nutritionnel, de la production à la consommation, avec des denrées alimentaires appauvries provoquent des déficits, voire des carences micronutritionnelles qui ont un impact indiscutable sur notre état de santé. Une alimentation diversifiée basée sur le régime méditerranéen est à valoriser et à conseiller. Les vitamines, minéraux, acides gras insaturés, acides aminés, polyphénols... tous ces micronutriments sont importants et certains sont indispensables à l'équilibre de notre système immunitaire.

Nous avons vu que des aides individualisées en compléments alimentaires sont des réponses à apporter en officine, ainsi que des compléments en phytothérapie, en aromathérapie ou encore en apithérapie qui ont des propriétés immunostimulantes.

Afin d'être exhaustif, il aurait pu être intéressant d'aborder le rôle de l'activité physique et du sommeil. C'est une information que le pharmacien peut ajouter à son conseil.

Notre objectif en officine est de promouvoir une alimentation équilibrée et complémentée, associée à une pratique sportive et à un sommeil de qualité, ce qui apportera de réels bénéfices sur la santé et en particulier sur l'immunité.

Bibliographie

- 1-Dr CHOUIKH.** Les organes lymphoïdes. [En ligne] http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an06-organes_lymphoides.pdf (Année universitaire 2015/2016)
- 2-SIMON M.** [En ligne] <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html> (septembre 2009)
- 3-Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology:** The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. [En ligne] <http://monsysteimmunitaire.fr/vue-generale-des-cellules-du-systeme-immunitaire/>
- 4-MARTIN R., NAUTA A. J. et al.** Early life: gut microbiota and immune development in infancy. Utrecht : Wageningen Academic Publishers, 2010.
- 5-ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique 2013. [En ligne] http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL/2018-2019/Cours_L2-L3_Immunologie_Fondamentale_Immunopathologie-ASSIM2018.pdf
- 6-AUSTIN, AUSTIN IMMUNITY COLLEGE.** Immune system, Body defenses. [En ligne] <http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Immuno.html#3types> (octobre 2013).
- 7-Dr CHOUIKH.** Les cellules dendritiques. [En ligne] <https://docplayer.fr/40587815-Les-cellules-dendritiques.html>
- 8-AYMERIC J-L, LEFRANC G,** Immunologie humaine. De boeck, Paris ; 2009.
- 9-Mark A. Underwood and Charles L. Bevins.** Defensin-Barbed Innate Immunity: Clinical Associations in the Pediatric Population. Pediatrics June 2010. [En ligne] <https://pediatrics.aappublications.org/content/125/6/1237.figures-only>
- 10-DALLHUIN A.** Réponse immunitaire à l'infection : UFR de pharmacie de Caen, 2016
- 11- GUGLIELMI, L.** Immunité des muqueuses. [En ligne] http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/modbase/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/IMMUNO/PCEM2_MB7_Immuno_Immunodeficiencies.pdf (octobre 2013).
- 12-Joseph AM, Monticelli LA, Sonnenberg GF,** Metabolic regulation of innate and adaptive lymphocyte effector responses. Immunological reviews (novembre 2018) [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30294971>
- 13-Richard S.H. Pumphrey,** Introduction to food allergy and food intolerance , Food Allergy and Intolerance - A Journal for the World Food Industry, Leatherhead Food RA Publishing, Volume 1, Issue 1, 2000, pages 4-20 [En ligne] <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs>
- 14-Masutaka Furue, Takahito Chiba, Gaku Tsuji et al.** Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. Allergology international. July 2017 Volume 66, Issue 3, Pages 398–403 [En ligne] [https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930\(16\)30171-X/fulltext](https://www.allergologyinternational.com/article/S1323-8930(16)30171-X/fulltext)

- 15-Coudron O, Pourrias B**, Guide des ordonnances de nutrition. Editions de santé, Paris ; 2014.
- 16-Enders G**. Le charme discret de l'intestin: tout sur un organe mal aimé. Actes Sud ; 2015. 350 p.
- 17-Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB**. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. n°90 ; 2010. 859-904.
- 18-Institut Européen de Diététique et Micronutrition**. Le microbiote intestinal dans tous ses états, Lettre scientifique N°36 [En ligne]
http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/iedm_lettre_scientifique_36_le_microbiote_mai_2014.pdf
- 19-Landman C, Quévrain E**. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Med Interne. 2016 ; 37 (6) : 418-423.4
- 20-Encyclopédie LAROUSSE**. [En ligne]
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/bact%c3%a9rie/25038>
- 21-Hindré T**. Le microbiote intestinal humain. [En ligne]
<http://docplayer.fr/18293140-Le-microbiote-intestinal-humain.html>
- 22-Armand M**. Un nouvel organe : notre microbiote. Actualités en Diététique et Nutrition. 2013 ; 54 : 87-1083 [En ligne]
https://www.researchgate.net/publication/272416248_Un_nouvel_organe_notre_microbiote
- 23-Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie**, Microbiote et immunité intestinale, Editions Elsevier-Masson, Octobre 2014, chapitre 13. [En ligne]
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
- 24-COLLIGNON A., BUTEL M.-J.** « Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 19-35.
- 25-ANSES**. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. [En ligne] <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>
- 26-LECLERC M., JUSTE C., BLOTTIERE H., DORE J.** « Microbiote intestinal : un univers méconnu ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. Vol. 42, Supplement 2, p. 22-27.
- 27-Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA**. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. J Clin Microbiol 1990 ; 28 : 1225-8.
- 28-Langhendries JP**. Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance? Archives de pédiatrie. 2006 ; 13 (12) : 1526-1534.
- 29-Campeotto F, Péjoan H, Perronneau D, Bonet A, Doucet-Populaire F, Dupont C, et al**. Influence of antibiotics on intestinal colonisation at birth. J Pediat Gastroenterol Nutr 2004 ; 39(Suppl 1) : S409.
- 30-PENDERS J., THIJIS C. et al**. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Maastricht : American Academy of Pediatrics, 2006. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882802>

- 31-Cibik R, Marcille F, Corthier G, Dore J.** La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation. Archives de pédiatrie. 2004 ; 11 (6) : 573-575.
- 32-BJORKSTEN B., NAABER P. et al.** The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. Linköping, Sweden : Blackwell Science Ltd, 1999.
- 33-Langhendries JP, Paquay T, Hannon M, Darimont J.** Acquisition de la flore intestinale néonatale : rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. Arch Pediatr 1998 ; 5 : 644-53.
- 34-MARTIN R., NAUTA A. J. et al.** Early life: gut microbiota and immune development in infancy. Utrecht : Wageningen Academic Publishers, 2010. (Page 7)
- 35-ASP, Agence Science Presse.** Actualité en périnatalité, A la découverte des cellules du lait maternel. Agence Science Presse. [En ligne] <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2013/01/15/decouverte-cellules-lait-maternel>
- 36-Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ.** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007 ; 31 (5) : 533-542. <https://www.em-consulte.com/en/article/130208>
- 37-Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al.** Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009;56:80–87
- 38-Penders J, Kummeling I, Thijs C.** Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;38:295–302
- 39-Campeotto F, Péjoan H, Perronneau D, Bonet A, Doucet-Populaire F, Dupont C, et al.** Influence of antibiotics on intestinal colonisation at birth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004 ; 39(Suppl 1) : S409.
- 40-Bernalier-Donadille A.** Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. In : Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourié B, eds. Flore microbienne intestinale. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004 : 61-80.
- 41-Bourlioux P., Koletzko B., Guarner F., Braesco V.,** The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522724>
- 42-Moreau MC.** Influence de la microbiologie intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 131-149.
- 43-Macpherson AJ, Harris NL.** Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol. 2004 ; 4 (6) : 478-85.
- 44-CORTHIER G.** « Flore intestinale et santé : quels enjeux ? » *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 76-80. ,[En ligne] <https://www.institut-benjamin-delessert.net/export/sites/default/.content/media/documents/JABD/Resumes-orateurs-JABD/resumes-2007/Corthier.pdf>
- 45-Moreau M-C,** Flore intestinale, prébiotiques et effets sur la réponse immunitaire intestinale à IgA. Arch. Pédiatr. 7 suppl: 247-8, 2000.

46-Apoil P-A. Bases immunologiques de la tolérance orale. Rev Fr Allergol. 2013 ; 53 (3) : 239-242
<https://www.em-consulte.com/en/article/799415>

47-GUGLIELMI, L. Immunité des muqueuses. [En ligne] http://www.hydrotherapiegeneve.ch/wp-content/uploads/2015/03/Immuno_Immunodeficiencies.pdf

48-A. Ricardo et al., « the developing intestinal ecosystem : implications for the neonat », *Pediatr. Res.*, 58, 625-628, 2005 <https://www.nature.com/articles/pr2005714>

49-Balakrishnan, Maya; Floch, Martin H. « Prebiotics, Probiotics and Digestive Health », *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, novembre 2012 [En ligne]
https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2012/11000/Prebiotics,_probiotics_and_digestive_health.10.aspx

50-MARTEAU P. « Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 37-58.

51-Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 ; 11 (8) : 506-514. [En ligne]<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912386>

52-Barbut F « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose ». 2010, 511-20. [En ligne]
https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/le_microbiote_intestinal_equilibre_et_dysbiose_286920/article.phtml

53-La nutrition. Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien. [En ligne]
<https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/produits-laitiers/les-probiotiques-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>

54-World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics 2017. [En ligne]
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

55-Vidal. « Probiotiques », 2014. [En ligne]
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>

56-Faure S, Pubert S, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013 ; 52 (528) : 17-21. [En ligne]
<https://www.em-consulte.com/en/article/834529>

57-FELIS G. E., DELLAGLIO F. « Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria ». *Current issues in intestinal microbiology*. septembre 2007. Vol. 8, n°2, p. 44-61, [En ligne]
<https://www.caister.com/ciim/v/v8/05.pdf>

58-Scaldaferri F. « Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol*. Juin 2016. 22 (24) : 5505-5511. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917610/>

59-Lefevre M, Racedo SM, Ripert G, Housez B, Cazaubiel M, Maudet C, Jüsten P, Marteau P, Urdaci MC. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common

- infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing*. 2015 Dec 3;12:24. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640504>
- 60-COLLIGNON A., SANDRE C., BARC M.-C.** « Saccharomyces boulardii module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, p. 76-83
- 61-VASILJEVIC T., SHAH N. P.** « Probiotics - From Metchnikoff to bioactives ». *International Dairy Journal*. juillet 2008. Vol. 18, n°7, p. 714-728. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958694608000447?via%3Dihub>
- 62-BOUDOUHI R., FERREIRA C., MOREL E., SZYMANSKI A., TIZAOUI S.** Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation ». Lille : Université Lille 1 Sciences et Technologies, 2005. 202 p. [En ligne] http://pfeda.univ-lille1.fr/iaal/docs/qualimapa2005/allegations/pro_fin_rap.pdf
- 63-Legifrance.** Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>
- 64-Derbré S.** Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? *Actualités Pharmaceutiques*. 2010;49(496):14-1
- 65-Ciorba M. A** Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2012;10(9):960-968. [En ligne] [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(12\)00369-2/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(12)00369-2/fulltext)
- 66-Commission européenne.** Règlement (UE) n° 907/2013 de la Commission du 20 septembre 2013 fixant les règles applicables aux demandes concernant l'utilisation de descripteurs génériques (dénominations). [En ligne] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0907&from=EN>
- 67-Bureau L.** Plantes, compléments alimentaires et nutraceutique, une réglementation complexe. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016 ; 55 (561) : 34-38
- 68-EFSA.** L'EFSA termine l'évaluation des allégations de santé fonctionnelles génériques. [En ligne] <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/110728>
- 69-FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization),** *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. London Ontario, Canada.2002. [En ligne] https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- 70-BOCLE J.-C., THOMANN C.** *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte*. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2005.
- 71-Turchet et al.** Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging*. 2003;7(2):75-7.
- 72-AFSSA.** Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs scientifiques concernant les allégations présentes sur l'étiquetage d'un lait fermenté contenant notamment du *Lactobacillus casei* DN-114 001. Afssa - Saisine n° 2003-SA-0200
- 73-Arunachalam K, Gill HS, Chandra R.K.** Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr*. 2000 ; 54 (3) : 263-267.

74-Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. J Am Coll Nutr. 2001 ; 20 (2 Suppl) : 149-156.

75-Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2007 ; 42 (2) : 69-75.

76-HSIEH M.H., VERSALOVIC J., et al. *The human microbiome and probiotics: Implications for pediatrics*. Houston : National Institutes of Health Public Access, 2010

77-Heyman M. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. Nutrition Clinique et Métabolisme. 2006 ; 20 (2) : 85-94.

78-Nermes et al., « is there a role of probiotics in the prevention of treatment of food allergy ? », Current Allergy and Asthma Reports 13, n°6 (2013) : 622-30. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934549>

79-Sanchez et al., « Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese man and women », British Journal of Nutrition 111 (2013) : 1507-19. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299712>

80-Bäuerl C., Pérez-Martínez G., Yan F., Brent Polk D., et Monedero V., «Analyse fonctionnelle des protéines p40 et p75 de *Lactobacillus casei* BL23 » J Mol Microbiol Biotechnol . 2011 janvier; 19 (4): 231–241. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019367/>

81-Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. Nutrition Reviews ;2011. 69(7):392–403. [En ligne] <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/69/7/392/1937489>

82-Rousseaux C. et al., Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med. 2007 janvier; 13 (1): 35-7. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159985>

83-Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. Br J Nutr 2011 ; 105 : 755-64

84-Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. Eur J Clin Nutr 2007 ; 61 : 355-61

85-Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosh JA., Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. Brain Behav Immun 2015 ; 48 : 258-64

86-Tillish K., Labus J., Kilpatrick L., et al., Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology 2013 ; 144 : 1394-1401

87-Marteau P. et Doré J., « Le microbiote intestinal un organe à part entière ». John Libbey Eurotext, 2017. 338pages

88-Kotzampassi et Giamarellos-Bourboulis, « Probiotiques pour les maladies infectieuses: plus de médicaments, moins de suppléments diététiques ». Int J Agents antimicrobiens. 2012 oct.; 40 (4): 288-96. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858373>

89-VANDERPOOL C., YAN F., POLK D. B. « Mechanisms of probiotic action : implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases ». *Inflammatory Bowel Diseases*. novembre 2008. Vol. 14, n°11, p. 1585–1596.

90-Vandenplas Y., Huys G., Daube G., « Probiotiques : une mise à jour ». *Journal Pediatric* 2015 janvier-février; 91 (1): 6-21. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25458874>

91-Butel M-J. (2014) Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine Mal. Inf.*; 44(1):1–8. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290962>

92-Roberfroid M. et al. Effets prébiotiques: avantages pour le métabolisme et la santé. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63 [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920376>

93-Szilagyi A. « Lactose – a potential prebiotic. » *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 1591-602

94-Gibson R.G., Delzenne N., « Inulin and oligofructose : new developments », *Nutr. Today*, 43(2), 53-59,2008

95-Duarte P.M., et al., *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9, 438-465,2010

96-Tap J., Furet JP., Bensaada M. et al., Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol* 2015 ; 17 : 4954-64. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26235304>

97-Perlemuter G., Cassard A-M., « Les bactéries, des amies qui vous veulent du bien ». Edition Solar, mars 2016. 346 p

98-Haro C., Montes-Borrego M., Rangel-Zuniga OA., et al., Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 233-42

99-Haro C., Garcia-Carpintero S., Alcala-Diaz JF., et al., The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem* 2016 ; 27 : 27-31

100-Waisten J-P. Le Larousse médical. Paris, France: Larousse; 2009. 1113 p. [En ligne]
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/di%C3%A9t%C3%A9tique/12525>

101-IEDM. « Qu'est-ce que la Micronutrition ? ». [En ligne] <http://www.iedm.asso.fr/Qu-est-ce-que-la-Micronutrition>

102-HIRSH Martin. « Avis de l'AFSSA relatif à la demande d'évaluation du concept de la "micronutrition" utilisé dans l'alimentation des sportifs ». 6 juin 2003.

103-Schilienger Jean-Louis. *Nutrition clinique pratique*. Elsevier Masson. Janvier 2011. 317 pages + extrait en ligne : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/besoins-nutritionnels-et-apports-conseilles.-lequilibre-alimentaire>

104-MGD. *Complexe vitamines et minéraux*. 2017 <https://mgdnature.com/complements-alimentaires/vitalite/vitamines-mineraux/>

105-Martin A., Azais-Braesco V., Bresson J-L., Couet C., Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, et Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Ed. Paris : Tec & Doc., France,

2001.

106-ANSES. Avis et rapports de l'ANSES relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles Décembre 2016. [En ligne]
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>

107-Wintergerst ES., Maggini S., Hornig DH., Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab 2007 ; 51 (4) : 301-23. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726308>

108-Vasson M-P. « Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine. ». Les moniteurs des pharmacies, 2015.241 p

109-Tchiakpé L. Rôles biologiques et métaboliques des micronutriments. In : Vasson MP, Jardel A. Principes de nutrition pour le pharmacien. Paris, Edition Tec & Doc, Lavoisier, 2005, p.43-86

110-Ciqua. Table de composition nutritionnelle des aliments ; ANSES [En ligne]
<https://ciqua.anses.fr/>

111-Sylvianne Le Craz, Florence Delcher, et Eva Biniguer. « Les vitamines - Cahier formation n°217 ». Le moniteur des pharmacies, 8 novembre 2014.

112-Nutrition Expertise. « Le cuivre » Site certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS). [En ligne] <https://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/cuivre.html>

113-FRAKER « The dynamik link between the Integrity of the immune system and Zinc status ».The american society for nutritional sciences, 2000. 130: 1399S-1406S.

114-RINK « Zinc-altered immune function. » The american society for nutritional sciences, 2003. 133 : 1452S-1456S.

115-Dr Hoppenot Isabelle. « Le rôle des oligo-éléments dans la défense immunitaire ». Le quotidien santé, 2018. [En ligne] <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/content/le-role-des-oligo-elements-dans-la-defense-immunitaire>

116-M Tam, S Gómez, M González-Gross, A Marcos. « Possible roles of magnesium on the immune system », European Journal of Clinical Nutrition (2003) 57, 1193–1197. doi:10.1038/sj.ejcn.1601689

117-Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression- plasma glutamine is not the link. J Appl Physiol. 2002 Sep;93(3):813-22. Review. [En ligne]
<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00048.2002>

118-Moriguti JC, Ferriolli E, et al. Effects of arginine supplementation on the humoral and innate immune response of older people. Eur J Clin Nutr. 2005 Dec;59(12):1362-6. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047027?dopt=AbstractPlus>

119-Baligan M, Giardina A, et al. [L-arginine and immunity. Study of pediatric subjects]. [Article en italien, résumé en anglais]. Minerva Pediatr. 1997 Nov; 49(11): 537-42. [En ligne]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9549298?dopt=Abstract>

120-J.-M. Tadié, E. Guerot and C. Delclau. Supplémentation en L-arginine en réanimation Réanimation, Volume 18, Issue 6, August 2009, Pages 511-517. [En ligne]
https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0908-Reanimation-Vol18-N6-p511_517.pdf

121-E.A.Gurzell et al. « DHA enriched fish oil targets B cell Lipid microdomains and enhances ex vivo and in vivo b cell function ». Journal of leukocyte biology, 2013. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597837/>

122-EFSA. « EFSA Nouvelle: L'EFSA évalue la sécurité des acides gras oméga-3 à longue chaîne ». [En ligne] <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/120727>

123-Macheix J.J., Fleuriet A., Sarni-Manchado P. « Les Polyphénols en agroalimentaire » Lavoisier, 2006.1-28.

124-Ksouri, R., Megdiche, W., Debez, A., Falleh, H., Grignon, C., & Abdelly, C. Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. Plant Physiology and Biochemistry, 2007. 45(3), 244-249.

125-Perez-jimenez et al. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols : an application of the Phenol - Explorer Database. Eur J Clin Nutr., 64 : S112-20,2010

126-Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. « Programme National Nutrition Santé » (PNNS) 2019-2023

127-The Online Scientist. « The seven countries study » [En ligne] <https://www.sevencountriesstudy.com/>

128-Weill Pierre. *Tous gros demain ? 40 ans de mensonges, 10 kilos de surpoids*. Paris, France: Plon, 2007

129-Olivier Coudron. Université de Bourgogne. Diplôme Universitaire Alimentation Santé et micronutrition. 2019-2020

130-Olivier Coudron. « Nutrition et cerveau - TDAH France ». <http://www.tdah-france.fr/Nutrition-et-cerveau.html>.

131-De Lorgeril Michel , et al. « Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study ». *Circulation* 99, no 6 (16 février 1999): 779-785.

132-Dr Michel De lorgeril. « Le nouveau régime méditerranéen ». Edition terre vivante, janvier 2015. 463 p.

133-Communiqué de presse du Comité de Coordination de l'étude SU.VI.MAX. « Des apports nutritionnels adéquats en vitamines et minéraux antioxydants réduisent significativement l'incidence des cancers et la mortalité chez les hommes dans l'étude su.vi.max » [En ligne] https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/enquete_SU-VI-MAX.pdf

134-Wikipédia. « Régime méditerranéen ». wikipédia l'encyclopédie libre. [En ligne] 12 Octobre 2018. https://fr.wikipedia.org/wiki/Spécial:Citer/Régime_méditerranéen

135-The American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations « Mediterranean Diet ». 2017. [En ligne] <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/aha-diet-and-lifestyle-recommendations?uid=1899>

136-Régime Méditerranéen. [En ligne] <http://www.regime-mediterraneen.fr/>

137-Ministère de l'Emploi et de la Solidarité Haut Comité de la santé publique. « Rapport du Haut

Comité de la Santé Publique. Chapitre 2 : Consommation alimentaire et état nutritionnel de la population vivant en France », juin 2000. santé-gouv.

138-ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) « Sel : une diminution des apports, malgré tout insuffisante ». [En ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/sel-une-diminution-des-apports-malgré-tout-insuffisante>

139-Stamler J. « The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. » *Am J Clin Nutr.* 1997 Feb;65(2 Suppl):626S-642S. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022559>

140-IEDM (Institut Européen de Diététique et Micronutrition) « Bien équilibrer ses acides gras » 2013. [En ligne] <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/acides-gras.pdf>

141-Bleu-Blanc-Coeur « Notre démarche scientifique ». [En ligne] <https://www.bleu-blanc-coeur.org/a-propos/notre-demarche-scientifique/>

142-THOMAS REMER et FRIEDRICH MANZ, « Potential Renal Acid Load of Foods and its Influence on Urine pH », *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 95, n° 7, 1995, p. 791–797

143-Leclerc Christian. Groupe Pileje [En ligne] <https://www.pileje.fr/apropos/presentation>

144-LAGARDE, Claude. Laboratoire Nutergia. Laboratoire Nutergia . <https://www.nutergia.com/>

145-Institut de veille sanitaire (InVS). Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS), Bulletin épidémiologique hebdomadaire n° 16-17, 24 avril 2012

146-Eurekasante.vidal [En ligne] <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes>

147-Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. « Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. » *J Med Food* 2007 Sept ;10(3) : 423-34 [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17887935>

148-Gayet Métois Formation. « Conseil associé en OTC et médecines naturelles » 2018

149-Roxas M, Jurenka J. « Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. » *Altern Med Rev.* 2007 Mar;12(1):25-48 [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17397266>

150-COUIC-MARINIER F. Huiles essentielles : l'essentiel - Conseils pratiques en aromathérapie pour toute la famille au quotidien. 2013.

151-Gertsch J, Viveros-Paredes JM, Taylor P. « Plant immunostimulants--scientific paradigm or myth? » *J Ethnopharmacol.* 2011 Jul 14;136(3):385-91. doi: 10.1016/j.jep.2010.06.044. Epub 2010 Jul 8. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620205>

152-Ballot-Flurin « Propolis exceptionnelle » 2019 [En ligne] <https://www.ballot-flurin.com/notre-philosophie/matieres-apicoles/propolis>

153-Cardinault N, Cayeux MO, Percie du Sert P. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie.* 2012;10:298-304.

154-Cardinault N. Soignez-vous avec les produits de la ruche. Editions Thierry Souccar. 2016 (240p.).

155-Donadieu Y. La propolis. Editions Dangles. 2008 (90p.).

156-Yves Donadieu, La Gelée royale, thérapeutique naturelle, éd. Maloine, 1994

157-Groupement des producteurs de gelée royale. [En ligne] <http://www.geleeroyale-gpgr.fr/>

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des 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 ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.





UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

STIMULER SON SYSTEME IMMUNITAIRE : APPROCHE NUTRITIONNELLE ET COMPLEMENTAIRE.

Résumé

Notre système immunitaire contribue à maintenir un bon état de santé général par son bon fonctionnement. Il nous protège durablement tout au long de notre vie, il est donc primordial de veiller à son équilibre et la connaissance des principaux facteurs qui le module est nécessaire. L'un d'entre eux, dont le rôle est crucial, est notre écosystème intestinal. Le microbiote qui le compose renferme environ 10^{14} bactéries qui sont indispensables, de la naissance à l'âge adulte, aux fonctions de digestion, de défenses, de maintien de l'immunité et de tolérance. La compréhension des missions du microbiote peut fournir de nouvelles cibles en prévention et en thérapeutique. En effet il existe une corrélation significative entre l'état du microbiote et la réponse immunitaire de l'organisme. Un déséquilibre de cette flore microbienne, de plus en plus important ces derniers siècles en raison des changements de mode de vie et d'alimentation, a fragilisé notre système immunitaire. Il est vrai que notre hygiène de vie est garante de notre immunité, ainsi une alimentation saine est à valoriser et à conseiller. A l'aide de programmes nationaux, le pharmacien doit relayer l'information à ses patients en matière d'éducation alimentaire, et peut apporter une complémentation en micronutrition pour une prise en charge individualisée. Des conseils supplémentaires en médecine naturelle, telle que la phytothérapie, l'aromathérapie et l'apithérapie, peuvent être des outils complémentaires permettant de renforcer son système immunitaire et rester en bonne santé.

Mots-clés

Système immunitaire / Immunité

Microbiote

Alimentation saine

Micronutrition

Complément alimentaire

Officine

TITLE

STIMULATE YOUR IMMUNE SYSTEM: NUTRITIONAL AND COMPLEMENTARY APPROACH.

Summary

Our immune system contributes to stay good health by its good functioning. It protects us durably throughout our life, it is essential to ensure its balance and the knowledge of the main factors which the module is necessary. One of them, whose role is crucial, is our intestinal ecosystem. The microbiota that compose it contains about 10^{14} bacteria which are essential, from birth to adulthood, for digestion, defense, immunity and tolerance. Understanding the missions of the microbiota can provide new targets for prevention and therapy. In fact, there is a significant correlation between the state of the microbiota and the body's immune response. An imbalance in this microbial flora, more and more important in recent centuries due to changes in lifestyle and diet, has weakened our immune system. It is true that our lifestyle guarantees our immunity, so a healthy diet is to be valued and advised. Using national programs, the pharmacist must relay information to his patients in terms of food education, and can provide micronutrition supplementation for individualized supported. Additional advice in natural medicine, such as herbal medicine, aromatherapy and apitherapy, can be complementary tools to strengthen your immune system and stay healthy.

Keys words

Immune system / Immunity

Microbiota

Health food

Micronutrition

Dietary supplement

Pharmacy

