



**HAL**  
open science

# Compléments alimentaires multivitaminés (vitamines et minéraux) : efficacités et conseils à l'officine

Sarah El Kssimi

► **To cite this version:**

Sarah El Kssimi. Compléments alimentaires multivitaminés (vitamines et minéraux) : efficacités et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03521928

**HAL Id: dumas-03521928**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03521928>**

Submitted on 11 Jan 2022

**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.



**Université Picardie Jules Verne (UPJV)**

**UFR de Pharmacie**

**Année 2021**

**THESE D'EXERCICE  
POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 30/09/2021**

**Par Sarah EL KSSIMI**

Né 26/01/1994 à Dreux

**Compléments alimentaires multivitaminés  
(vitamines et minéraux) : Efficacités et conseils à  
l'officine.**

**JURY**

**Présidente du Jury :** Isabelle SIX, maitre de conférences PharmD, PhD

**Directeur de thèse :** Gilles MAIRESSE, maitre de conférences à l'UPJV

**Membre du jury :** Houda EL QOTNI, pharmacienne d'officine



## Table des matières

Table des matières .....	
Remerciements .....	
Liste des tableaux .....	
Liste des figures.....	
Listes des annexes .....	
Listes des abréviations.....	
Introduction .....	1
I. Généralités : le complément alimentaire et la nutrition.....	2
1. Définition de la nutrition .....	2
2. La nutrition dans l'alimentation .....	3
3. Composition des compléments alimentaires .....	5
4. Législation et Cadre réglementaire du complément alimentaire .....	5
5. Les allégations de santé .....	6
II. Micronutrition .....	7
1. Micronutrition et vitamines .....	7
A. Définition de la micronutrition .....	7
B. Définition des vitamines .....	8
C. Les valeurs nutritionnelles de référence. ....	8
D. Les carences en vitamines .....	9
2. Les vitamines liposolubles .....	11
A. Vitamine A .....	12
B. Vitamine D .....	15
C. Vitamine E.....	19
D. Vitamine K .....	21
3. Vitamines hydro solubles .....	23
A. Les vitamines B .....	23
B. Vitamine C .....	32

4.	Principaux minéraux et oligoéléments .....	35
A.	Le magnésium .....	35
B.	Le fer .....	38
C.	Le zinc .....	40
III.	Les autres composés des compléments alimentaires .....	44
1.	Les plantes médicinales .....	44
A.	Le ginseng .....	44
B.	La caféine .....	45
2.	Acide gras .....	47
A.	Oméga 3 et oméga-6 .....	47
IV.	Les preuves d'efficacité des différents composants des compléments alimentaires .....	50
1.	Composition des principaux compléments alimentaires multivitaminés .....	50
2.	Étude d'efficacité des compléments alimentaires et conseils associés .....	52
A.	Les allergies inflammatoires .....	53
B.	Infection virale hivernale : rhume, grippe saisonnière... ..	55
C.	L'anxiété / le stress / la dépression .....	61
D.	Le sommeil .....	71
E.	La fatigue .....	77
F.	Les performances cognitives : la concentration et la mémoire .....	82
G.	La prévention cardio-vasculaire (athérosclérose, hyperlipidémie) .....	91
3.	Le complément alimentaire idéal et le conseil associé .....	99
	Conclusion .....	102
	Bibliographie .....	103
	Les annexes .....	112



# SERMENT DE GALIEN



Faculté de pharmacie

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

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

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

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

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

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

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

**De coopérer avec les autres professionnels de santé.**

**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.**

## Remerciements

Madame Six, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre gentillesse et votre bienveillance au cours de toutes ces années d'études.

Monsieur Mairesse, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger et d'accompagner ma thèse. Pour tout le temps que vous m'avez accordé, les conseils et les réponses aux questions que vous m'avez apportées.

Madame El Qotni, je vous remercie d'avoir été à mes côtés et d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour la confiance que vous m'avez accordée lors mes débuts et durant mes études.

A toute l'équipe de la Pharmacie Arc en ciel, pour l'accueil chaleureux, la formation et la confiance qu'ils m'ont accordée au cours de mes années d'études et lors de la préparation de ma thèse. Merci pour ces bons moments passés ensemble dans la joie, le rire et la bonne humeur.

A madame Dubedat et à toute l'équipe de la Pharmacie de Brichebay pour l'accueil durant mes 6 mois de stage, pour la formation, les conseils, le soutien et la bienveillance.

A ma famille, mes parents, mes frères et mes sœurs, pour votre accompagnement, votre soutien et les encouragements que vous m'avez porté tout au long de ma vie.

A toutes mes amies, Lyna, Dounia, Ocilia, Christiane, Katia et mon cercle d'amis proches vous êtes toutes comme des sœurs pour moi. Merci pour votre soutien, pour ce qu'on a vécu ensemble jusqu'à présent et pour toutes les aventures qui nous attendent encore.

A l'ensemble de mes professeurs, maitres de stage, encadrants, merci de m'avoir transmis votre savoir et de m'avoir formé pour mon avenir.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu croiser tout au long de mes études qui m'ont transmis leur savoir-faire, et qui ont contribué à enrichir mon expérience professionnelle.

## Liste des tableaux

Tableau 1: Comparaison des recommandations diététiques pour trois pyramides du régime méditerranéen (Davis et al., 2015) .....	4
Tableau 2: Grammes par jour d'aliments et de groupes d'aliments clés du régime méditerranéen (Moyenne)(Davis et al., 2015).....	5
Tableau 3: Les normes de la vitamine D (Bosomworth, 2011).....	17
Tableau 4: Sources des vitamines B.....	25
Tableau 5: Propriétés physico-chimique des vitamines B (Rafal, 2001) .....	27
Tableau 6: Tableau comparatifs de certaines multivitamines .....	51
Tableau 7: Niveau de preuves d'efficacité pour prévenir les allergies inflammatoires.....	55
Tableau 8: Niveau de preuves d'efficacité pour prévenir les affections virales hivernale .....	60
Tableau 9: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre le stress.....	70
Tableau 10: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre l'anxiété.....	70
Tableau 11: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre la dépression.....	70
Tableau 12: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre les troubles du sommeil.....	76
Tableau 13: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre la fatigue.....	82
Tableau 14: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments sur les performances cognitives .....	91
Tableau 15: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments pour la prévention cardiovasculaire.....	98
Tableau 16: Valeurs nutritionnelles de référence pour l'UE (Efsa.europa, 2021).....	118
Tableau 17: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine A (Vidal, 2021c) .....	121
Tableau 18: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine D (Vidal, 2021d) .....	121
Tableau 19: Règles des allégations de santé autorisé pour la vitamine E (Vidal, 2021a) .....	122
Tableau 20: Règles des allégations de santé autorisé pour la vitamine K (Vidal, 2021e).....	122
Tableau 21: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B1 (Vidal, 2021f) .....	123
Tableau 22: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B2 (Vidal, 2021g) .....	123
Tableau 23: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B3 (Vidal, 2021h) .....	124
Tableau 24: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B5(Vidal, 2021i) .....	124
Tableau 25: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B6 (Vidal, 2021j) .....	125
Tableau 26: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B8 (Vidal, 2021k) .....	125
Tableau 27 : Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B9 (Vidal, 2021l) .....	126
Tableau 28: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B12 (Vidal, 2021m) .....	126
Tableau 29: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine C (Vidal, 2021n) .....	127
Tableau 30: Règles des allégations de santé autorisées pour le magnésium (Vidal, 2021o).....	128
Tableau 31: Règles des allégations de santé autorisées pour le fer (Vidal, 2021p).....	128
Tableau 32: Règles des allégations de santé autorisées pour le zinc (Vidal, 2021b) .....	129



Tableau 33: Règles des allégations de santé autorisées pour la caféine (Vidal, 2021q).....	130
Tableau 34: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus de l'huile de poisson (Vidal, 2021r).....	131
Tableau 35: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus des huiles végétales (Vidal, 2021s).....	131
Tableau 36: Composition détaillé des principaux compléments alimentaires vendu en officine destiné à l'adulte.....	138
Tableau 37: Composition détaillé des principaux compléments alimentaires vendu en officine destiné à l'adulte (suite).....	139
Tableau 38: Doses toxiques et usuelles des différents micronutriments .....	141

## Liste des figures

Figure 1: Structure chimique rétinol.....	12
Figure 2: Vitamine D2 (Ergocalciférol) .....	15
Figure 3: Vitamine D3 (Cholécalciférol) .....	15
Figure 4: Vitamine E .....	19
Figure 5: Vitamine K1.....	21
Figure 6: Vitamines K2 .....	21
Figure 7: Vitamine B1 .....	23
Figure 8: Vitamine B2.....	23
Figure 9: Vitamine B3.....	23
Figure 10: Vitamine B5.....	23
Figure 11: Vitamine B6.....	23
Figure 12: Vitamine B8.....	23
Figure 13: Vitamine B9.....	24
Figure 14: Vitamine B12.....	24
Figure 15: vitamine C.....	32
Figure 16: Structure de l'hème b.....	38
Figure 17: Structure de l'acide alpha linoléique (omega-3) .....	48
Figure 18: Structure de l'acide linoléique (oméga-6) .....	48
Figure 19 : Pyramide de la Diète méditerranéenne (Fondation dieta mediterranea, 2010).....	112
Figure 20: Voie d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K via les entérocytes (Reboul, 2011).....	119
Figure 21: Mode d'action de la vitamine A (American association for cancer research) .....	120
Figure 22: Vue d'ensemble des vitamines B, C et Fer, magnésium dans les principales voies de production d'énergie cellulaire (Tardy et al., 2020) .....	132
Figure 23: Les vitamines B liées aux cycles du folate et de la méthionine (Kennedy, 2016).....	133
Figure 24: Quantités de caféines dans les aliments (EFSA, 2015).....	134
Figure 25: Conversion des acides alpha-linolénique et linoléique en AGPI à longue chaîne .....	135
Figure 26: Voie de biosynthèse de la mélatonine (Ménard, 2011).....	140

## Listes des annexes

Annexe I : Pyramide de la Diète méditerranéenne .....	112
Annexe II : Valeurs nutritionnelles de références pour l'UE .....	113
Annexe II : Voie d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K .....	119
Annexe IV : Mode d'action de la vitamine A .....	120
Annexe V : Les allégations de santé des différents micronutriments .....	121
Annexe VI : Les principales voies de production d'énergie cellulaire des vitamines B, C, du fer et du magnésium .....	132
Annexe VII : Cycles du folate et de la méthionine .....	133
Annexe VIII : Quantités de caféines dans l'alimentation .....	134
Annexe IX : Conversion des acides alpha-linolénique et linoléique .....	135
Annexe X : Composition détaillée des principaux compléments alimentaires .....	136
Annexe XI : Voie de biosynthèse de la mélatonine .....	140
Annexe XII : Doses toxiques et usuelles des différents micronutriments .....	141
Annexe XIII : Fiches conseils en officines .....	142

## Listes des abréviations

Abs : Absence

ABCA1 : ATP-binding cassette A1

ACTH : Adénocorticotrophine

AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments

AGMI : Acides gras monoinsaturés

AGPI : Acides gras polyinsaturés

AJR : Apport journalier recommandé

ALA : Acide alpha-linolénique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AQR : Apports Quotidien Recommandés

AS : Apport satisfaisant

BM : Besoins moyens

BNM : Besoins moyen pour une population

CD36 : Cluster Différenciation 36

CEHC : Carboxyéthyl hydroxychromane

CRF : Corticotrophin releasing factor

DGCCRF : Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DHA : Acide docosahexaénoïque

Efsa : European Food Safety Authority

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ER : Equivalent rétinol

HDL : Lipoprotéines de haute densité

IR : Intervalle de référence

G : gramme

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LSS : Limite supérieure de sécurité

MDF : Mediterranean Diet Foundation

Mg : milligramme

NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1

NR : Non référencé

OMS : Organisation mondiale de la santé

RALDH : Rétinaldéhyde déshydrogénase

SNC : Système nerveux central

SR-B1 : Scavenger receptor class B type I

PKC $\alpha$  : Protéines kinase C  $\alpha$

RAR : Récepteur à l'acide rétinoïque

RALDH : Rétinaldéhyde déshydrogénase

RDH : Rétinaldéhyde

RPN ou RNP : Références nutritionnelles pour une population

RXR : Récepteurs rétinoïques

VNR : Valeurs nutritionnelles de références

# Introduction

Les chercheurs, les patients, ainsi que les soignants s'intéressent de plus en plus aux rôles des micronutriments dans l'optimisation de la santé et dans la prévention ou le traitement des maladies. Cet intérêt est notamment dû à l'augmentation des connaissances sur les fonctionnements biochimiques de ces micronutriments. Il est également dû aux carences chez une grande partie de la population : les étudiants, les sportifs, les actifs, les personnes âgées... L'intérêt du public est également motivé par les nombreuses allégations commerciales de nombreux compléments alimentaires retrouvés sur le marché ; mais également par les publicités diffusées à la télévision, dans la presse écrite, ainsi que sur internet. Le public se retrouve confronté à une large gamme de produits disponibles en pharmacie mais aussi sur internet. Il est important pour tous les professionnels de santé confrontés à ces demandes de connaître les preuves d'efficacité, la qualité des produits, mais également de connaître les situations dans lesquelles un apport peut entraîner des bénéfices cliniques. Ainsi, un pharmacien peut être en mesure de conseiller et d'orienter au mieux le patient, et être capable de mettre en garde des patients contre le danger des produits achetés sur les différents sites internet.

Les compléments alimentaires qui se trouvent aujourd'hui sur le marché, sont essentiellement composés d'un mélange de micronutriments et d'autres composés tels que des plantes ou des probiotiques. Les micronutriments regroupent les vitamines, les minéraux et les oligoéléments. La micronutrition étant un sujet très vaste, cette thèse sera centrée sur les vitamines présentes dans les compléments alimentaires et leurs rôles dans ces produits. Cependant, certains éléments étant des composants clés dans les compléments alimentaires multivitaminés, il a semblé pertinent de les détailler également. Parmi ces composés, on retrouve les principaux minéraux, ou encore certaines oligo-éléments, acide gras et plantes.

Il est important de préciser que certains micronutriments peuvent avoir le statut de médicaments dans certaines conditions, à certains dosages et pour des pathologies précises. Cette thèse évoquera uniquement le statut des micronutriments en tant que compléments alimentaires.

De plus, les produits mentionnés dans cette thèse sont uniquement cités pour leur composition quantitative et non qualitative. Une étude plus poussée sur la qualité des composants doit être faite pour permettre de savoir la réelle biodisponibilité des compléments alimentaires.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons essayer de regrouper les preuves d'efficacité des compléments alimentaires multivitaminés pour les principales demandes de conseils en officine. Nous allons d'abord détailler le principe de la nutrition et de la micronutrition, puis nous évoquerons les enjeux des compléments alimentaires en général. Les principales vitamines et les principaux minéraux présents dans ces compléments alimentaires seront détaillés, ainsi que certains composants clés retrouvés dans la composition de beaucoup de produits. Enfin, nous ferons un état des lieux non-exhaustif de plusieurs études traitant de l'efficacité des micronutriments. Il va être question essentiellement de la supplémentation en compléments alimentaires d'adultes en bonne santé.

# **I. Généralités : le complément alimentaire et la nutrition**

## **1. Définition de la nutrition**

La nutrition est « l'ensemble des processus d'absorption et d'utilisation des aliments, indispensables à l'organisme pour assurer son entretien et ses besoins en énergie. » (Larousse)

Il existe plusieurs éléments nutritionnels fondamentaux. Certains sont des nutriments énergétiques qui fournissent l'énergie nécessaire à l'organisme. Parmi eux, on retrouve :

- Les protides constitués d'acides aminés. Ils rentrent dans la composition des enzymes, de certaines hormones et des anticorps. Ils jouent un rôle également dans le renouvellement et la croissance des tissus par leur composition en azote (qui répare les cellules).  
Leur apport est donc indispensable dans l'alimentation. Ils sont retrouvés principalement dans les protéines animales.
- Les lipides qui représentent l'architecture des cellules. Ils forment les réserves de l'organisme avec leurs stockages sous la forme de graisses.
- Les glucides qui sont la première source d'énergie.
- L'eau représente 70% du corps humain. Elle rentre dans la composition des cellules et donc intervient dans la plupart des réactions de l'organisme.
- Les sels minéraux séparés en 2 groupes :
  - o Les macroéléments sont présents en grande quantité dans l'organisme. Ils jouent un rôle dans la composition de l'ADN, dans le remodelage osseux, dans la fonction cardiaque ou encore dans la neurotransmission.
  - o Les oligoéléments minéraux sont présents en petites quantités. Ils jouent un rôle notamment dans divers métabolismes du corps humain.
- Les autres nutriments fondamentaux :
  - o Les acides gras sont également nécessaires. Une carence peut provoquer des lésions cutanées ou encore rénales
  - o Les vitamines jouent un rôle extrêmement important dans l'organisme. Chaque vitamine a son propre rôle. Leur apport doit être en quantité suffisante pour garantir le bon équilibre.

## **2. La nutrition dans l'alimentation**

Au quotidien, il est important de bien se nourrir et donc d'avoir une alimentation équilibrée. Ainsi, notre alimentation va avoir une influence sur la forme, le bien-être, la vitalité, la longévité ou encore sur l'apparition de certaines maladies. C'est pourquoi la bonne prévention de certaines maladies passe souvent par un rééquilibrage alimentaire. Une bonne alimentation doit être pauvre en graisses saturées, en sucres rapides, en laitage, en boissons sucrées, et riche en sucres lents, fruits, légumes, fibres, poissons gras, vitamines et oligoéléments.

Il est donc important de noter qu'avant d'envisager toutes formes de supplémentation, l'alimentation reste la clé de la prévention. En effet, la plupart des micronutriments présents dans les compléments alimentaires sont présents dans l'alimentation. Donc bien se nourrir, de manière équilibrée et avec de bons produits peut être la clé d'un apport suffisant en micronutriments.

Les macronutriments alimentaires fournissent le carburant nécessaire pour maintenir l'intégrité biochimique et structurelle du corps. Les aliments ingérés sont digérés par des enzymes qui décomposent les glucides en monosaccharides, les lipides en acides gras et les protéines en acides aminés. Les produits de dégradation pénètrent dans la cellule où une série d'oxydation se produit. Cela aboutit à une production d'énergie chimique sous forme d'ATP utilisable facilement par les cellules de l'organisme.

Il existe plusieurs types de régimes alimentaires conseillés pour avoir une alimentation saine et équilibrée. Parmi tous ces régimes, le régime méditerranéen est l'un des régimes de choix cité dans de nombreuses études et dans plusieurs publications scientifiques.

### Le régime méditerranéen :

Un des régimes alimentaires le plus connu comme étant sain pour l'organisme est le régime méditerranéen. Il convient notamment à l'ensemble des pathologies chroniques comme le diabète et les maladies cardiovasculaires. Il est connu pour être un régime alimentaire préventif de plusieurs pathologies. Il est associé à une plus faible incidence des maladies cardiovasculaires. Le régime méditerranéen est pauvre en graisses saturées et riche en huile végétale. Il existe plusieurs publications sur ce régime, une étude reprend trois principales pyramides de ce régime. En 1993, la première pyramide du régime méditerranéen a été produite puis mise à jour en 2009. La directive diététique grecque de 1999 est basée sur le régime méditerranéen traditionnel. Un troisième modèle pyramidal du régime publié en 2010 par la MDF (Mediterranean Diet Foundation) est conçu comme une représentation flexible et générale du régime (Davis et al., 2015) [Tableau 1] et [Annexe I: Pyramide de la Diète méditerranéenne : Figure 19].



Nourriture	La préservation et la confiance d'Oldway (2009)	Fondation Diète Méditerranéenne (2011)	1999 Directives diététiques grecques (1999)
Huile d'olive	Tous les repas	Tous les repas	Principal lipide ajouté
Légumes	Tous les repas	≥2 sert à chaque repas	6 portions par jour
Fruits	Tous les repas	1 à 2 portions à chaque repas	3 portions par jour
Pains et céréales	Tous les repas	1 à 2 portions à chaque repas	8 services par jour
Légumineuses	Tous les repas	≥2 sert par semaine	3 à 4 services par semaine
Noisettes	Tous les repas	1 à 2 portions par jour	3 à 4 services par semaine
Poisson/fruits de mer	Souvent, au moins deux fois par semaine	≥2 sert par semaine	5 à 6 portions par semaine
Œufs	Portions modérées, quotidiennes à hebdomadaires	2 à 4 services par semaine	3 portions par semaine
Volaille	Portions modérées, quotidiennes à hebdomadaires	2 services par semaine	4 portions par semaine
Produits laitiers	Portions modérées, quotidiennes à hebdomadaires	2 portions par jour	2 portions par jour
Viande rouge	Moins souvent	<2 services/semaine	4 portions par mois
Bonbons	Moins souvent	<2 services/semaine	3 portions par semaine
Vin rouge	Avec modération	Avec modération et en respectant les croyances sociales	Au quotidien avec modération

Tableau 1: Comparaison des recommandations diététiques pour trois pyramides du régime méditerranéen (Davis et al., 2015)

Dans cette même étude, on retrouve un référencement en gramme des quantités à consommer par jour en se basant sur 11 études. Une moyenne a été établie entre ces différentes études. [Tableau 2]

Années de collecte de données	Pain	Toutes les céréales <sup>1</sup>	Légumineuses	Pomme de terre	Tous les légumes <sup>2</sup>	Fruits/Noix	Viande/Produits carnés <sup>3</sup>	Fromage	Tous les produits laitiers <sup>4</sup>	Des œufs	Huile d'olive	Poisson <sup>5</sup>
Moyenne	298,6	305,8	35,6	125,8	374,9	268,7	105,1	21,9	213,6	23	44	50,5
En gramme												

Tableau 2: Grammes par jour d'aliments et de groupes d'aliments clés du régime méditerranéen (Moyenne)(Davis et al., 2015)

<sup>1</sup> Toutes céréales comprend tous les produits raffinés et à grains entiers déclarés, y compris le pain; <sup>2</sup> Tous les légumes, y compris les pommes de terre ; <sup>3</sup> Viande/Produits à base de viande comprend toutes les viandes rouges, viandes blanches et charcuteries non transformées et transformées, sauf indication contraire; <sup>4</sup> Tous les produits laitiers comprennent le fromage, le lait et les produits laitiers, ainsi que les yaourts tels que déclarés ; <sup>5</sup> Le poisson comprend les poissons gras, les poissons non-gras et les crustacés.

Il est recommandé de limiter le beurre, la margarine, les fromages gras, la charcuterie, les boissons sucrées, les pâtisseries, les biscuits et gâteaux, les frites, chips ou encore les bonbons.

### **3. Composition des compléments alimentaires**

Les compléments alimentaires peuvent contenir des vitamines, des minéraux, des plantes et des préparations de plantes (à usage non-thérapeutique exclusif), des éléments à but nutritionnel ou physiologique, des éléments alimentaires utilisés traditionnellement pour un usage, des excipients.

### **4. Législation et cadre réglementaire du complément alimentaire**

Les compléments alimentaires contrairement aux médicaments n'ont pas besoin d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils doivent cependant répondre à trois réglementations différentes :

- Aux dispositifs généraux du droit alimentaire. Ils doivent être déclarés au même titre que l'alimentation auprès de la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). On retrouve notamment des exigences au niveau de la sécurité, c'est-à-dire de l'hygiène, des arômes, des additifs, des matériaux en contact des aliments ou encore des nouveaux ingrédients.

- aux normes de la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 (Directive, 2002), transposée en droit français par le décret n°2006-352 (Décret, 2006). Cette directive européenne décrit les compléments alimentaires 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 » (Décret, 2006). Elle décrit également les nutriments comme étant les vitamines et les minéraux.
- aux règles du droit agricole.

Certains micronutriments, notamment certaines vitamines rentrent dans la composition de médicament et donc sont régis par les réglementations des médicaments et doivent donc avoir une autorisation de mise sur le marché.

## **5. Les allégations de santé**

Les compléments alimentaires ne doivent pas revendiquer le traitement ou la prévention des maladies. Cependant, ils peuvent afficher des allégations de santé. Ces allégations sont contrôlées et doivent être autorisées par l'autorité européenne de sécurité des aliments (AESA). La liste des allégations nutritionnelles autorisées est retrouvée dans le règlement (CE) n°1924/2006 et la liste des allégations de santé est retrouvée dans le registre des allégations nutritionnelles et de santé de l'Union européenne. Si l'allégation n'est pas sur les listes autorisées, alors une demande doit être faite auprès de la DGCCRF en France pour être transmise à l'AESA.

« On appelle allégation de santé tout message (texte, nom de marque, image, etc.) qui affirme, suggère ou implique qu'un produit procure des bénéfices particuliers en termes de santé » (Vidal).

On retrouve trois catégories d'allégations :

- les allégations de santé : elles suggèrent une réduction possible d'un risque de maladie. Elle met en lien un nutriment ou aliments avec un état de santé. Cependant, elles ne peuvent pas prétendre à guérir une maladie.
- les allégations nutritionnelles : elles mentionnent la teneur en nutriments dans un aliment.
- les allégations génériques : elles concernent uniquement des vitamines et minéraux. La liste est établie par un comité scientifique européen.

Les autorités de santé européennes (La commission européenne, EFSA ou European Food Safety Authority) se sont prononcées sur les allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant des vitamines et minéraux en 2012. Après un examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer sous certaines conditions. Ces conditions seront détaillées par la suite. Après cet examen des preuves, des interdictions d'utilisation de certaines allégations ont été prononcés.

## **II. Micronutrition**

### **1. Micronutrition et vitamines**

#### **A. Définition de la micronutrition**

La micronutrition est de plus en plus présente dans l'optimisation de la santé et dans la prévention ou le traitement des maladies. Les micronutriments ne sont pas synthétisés pour la plupart par l'organisme et doivent donc être apportés dans l'alimentation. Ils ne sont nécessaires qu'en faible quantité, mais leur rôle est essentiel dans de nombreux processus physiologiques.

Les micronutriments les plus répandus peuvent être séparés en trois classes :

- Les vitamines (A, B, C, D, E, K),
- Les minéraux (le fer, le cuivre et le magnésium...),
- Les oligoéléments (zinc, cuivre, iode, sélénium, fluor...).

On peut retrouver d'autres classes qui peuvent être considérées en micronutrition :

- Les flavonoïdes, caroténoïdes et polyphénols.
- Les acides gras polyinsaturés comme les oméga 3 et 6
- Les acides aminés essentiels
- Les pré et probiotiques.

Les micronutriments jouent un rôle central dans le métabolisme et le maintien de la fonction tissulaire. Un apport adéquat est nécessaire, mais fournir des suppléments en excès aux personnes qui n'en ont pas besoin peut être nocif. Le bénéfice clinique est généralement constaté chez les personnes ayant des déficits (Shenkin, 2006).

## **B. Définition des vitamines**

Les vitamines sont des substances organiques de faible poids moléculaire et dépourvues de valeur énergétique. Ce sont des nutriments non synthétisés par l'organisme. Elles doivent de ce fait être apporté essentiellement par l'alimentation. À l'exception de la vitamine D qui est apportée en grande partie par les rayons UV du soleil. Elles sont d'origine animale ou végétale et sont assimilées par l'organisme au cours de la digestion. Malgré le fait qu'elles ne sont pas produites par l'organisme, elles sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

Leurs rôles sont plus ou moins larges et bien définis. Elles sont par exemple présentes dans les réactions chimiques importantes, jouent un rôle dans le métabolisme énergétique et dans la croissance cellulaire et le bon fonctionnement des organes, permettent de lutter contre les infections, réparent les tissus en étant dans la composition de certaines membranes cellulaires, participent à la synthèse de certains neuromédiateurs, de globules rouges, d'hormones.

Au total, l'être humain a besoin de quantités adéquates de 13 vitamines. On peut distinguer les vitamines hydrosolubles et liposolubles. Les 8 vitamines B et la vitamine C sont hydrosolubles. Elles sont facilement diluées dans l'eau puis éliminées dans les urines. Elles doivent être apportés en permanence à l'organisme. Hormis pour la vitamine B6, elles n'exposent à aucun surdosage. Les vitamines A, D, E et K sont liposolubles et peuvent être stockées par l'organisme. Ce sont des vitamines facilement détruites par la chaleur. Ces vitamines doivent être apportées au cours d'un repas en présence de graisse (comme de l'huile de cuisson).

Historiquement, l'apport en vitamine était essentiellement utilisé pour pallier les éventuelles carences. Mais l'approche actuelle est beaucoup plus complexe. Aujourd'hui elles peuvent être utilisées à des fins préventives ou curatives.

## **C. Les valeurs nutritionnelles de référence.**

Les « valeurs nutritionnelles de références » ou VNR regroupent un ensemble de valeurs nutritionnelles pour une population donnée. Elles couvrent les « besoins moyens » ou BM, la « référence nutritionnelle pour une population » ou RNP, « l'apport satisfaisant » ou AS et « l'intervalle de référence pour les macronutriments » ou IR. Les besoins moyens et l'apport de référence de la population reflètent la distribution des besoins pour une population donnée, si les besoins moyens ne peuvent être déterminés alors les apports de référence pour une population ne peuvent être déterminés. Ils sont fixés par chaque pays et permettent de définir les besoins de la population en bonne santé selon sa tranche d'âge et son sexe (enfants, hommes, femmes, personnes âgées). Ces apports sont difficiles à évaluer, car ils

dépendent tout d'abord de l'individu (âge, sexe), de son régime alimentaire (végétarien, malnutrition ou dénutrition) mais aussi de sa situation du moment (pathologie particulière, grossesse, stress, fumeurs, sportifs...). Cela permet de définir les apports minimaux permettant d'éviter les carences et donc d'assurer les fonctions de base de l'organisme.

Ces valeurs ne sont normalement pas destinées aux consommateurs directement. Elles servent aux professionnels de santé, aux décideurs politiques, à l'étiquetage des aliments et à l'établissement des lignes directrices de nutrition. Ces lignes directrices permettront au consommateur de s'informer sur leurs besoins nutritionnels.

Ces valeurs sont destinées aux personnes en bonne santé. En effet, les personnes souffrant de maladie sont susceptibles d'avoir une adaptation de leurs besoins nutritionnels. Ainsi, toutes les données citées par la suite représentent les apports recommandés dans les cas non-pathologiques. Bien souvent, pour traiter une carence, la supplémentation est plus importante.

L'apport alimentaire quotidien nécessaire pour la plupart des vitamines reste dans l'ordre des microgrammes et des milligrammes. En effet, la plupart des vitamines agissent comme des cofacteurs ou des coenzymes, la vitamine D et la vitamine E font exception de par leurs sources non-alimentaires (Efsa.europa, 2021).

Les « valeurs journalières recommandées » ou de référence sont des valeurs utilisées pour l'étiquetage des denrées alimentaires. Elles sont uniques à chaque nutriment et ne sont pas liées au sexe et à l'âge. Elles sont harmonisées par les réglementations européennes (Règlement (UE) N°1169/2011). Sur le site de Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments), un tableau de ces valeurs pour les vitamines et minéraux est disponible (Efsa.europa, 2021) [Annexe II : Tableau 16].

Aujourd'hui, ces valeurs sont fortement contestées. En effet, on suppose que ces valeurs sont en dessous des besoins réels. Ils ont été déterminés à l'origine pour éviter les carences qui provoquent des maladies plus ou moins graves. Cependant aujourd'hui on se rend compte qu'un déficit léger en vitamines et minéraux peut provoquer des dysfonctionnements dans l'organisme.

#### **D. Les carences en vitamines**

Lorsque les vitamines et les minéraux sont fournis en quantités adéquates à l'Homme, leurs propriétés biochimiques se traduisent par des fonctions physiologiques normales. Lorsque l'approvisionnement est inférieur aux exigences, des carences franches peuvent survenir qui se manifestent par des symptômes cliniques. Il y a désormais des preuves scientifiques et démontrent qu'il existe une situation intermédiaire appelée état nutritionnel « sous-optimal » ou « inadapte » et peut être

associé à des déficits fonctionnels infra clinique et/ou à des risques accrus de pathologie. Cette carence peut être complétée par un apport en nutriment. (Scholey, 2018).

Le régime alimentaire pré industriel riche en micronutriments comprenant des légumes, des fruits, des oléagineux, du poisson et de la viande lorsqu'ils étaient disponibles, a été remplacé par notre régime alimentaire actuel. Ce régime est riche en énergie, hautement digestible et appauvri en micronutriments. Des études suggèrent que cette divergence entre l'ancienne manière de consommer et les régimes modernes sous-tend les niveaux élevés de carences en vitamines observés dans les sociétés développées et de nombreuses « maladies liées au mode de vie » associées telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires et certaines démence (Kennedy, 2016).

On estime que 2 milliards de personnes dans le monde souffrent de carence en micronutriments. Les plus touchés sont les femmes enceintes, les hommes et les femmes qui travaillent, les sportifs, les personnes âgées et les personnes avec une malabsorption.

Aujourd'hui dans les pays développés, les maladies dues à une avitaminose par carence alimentaire ont pratiquement disparu. Alors que dans les pays en voie de développement ces maladies sont encore présentes avec des recrudescences selon les climats politique et sociaux des pays. On peut citer quelques exemples de pathologie dues à une carence sévère en vitamines :

- Le bériberi est causé par une carence en vitamines B1 et provoque une insuffisance cardiaque et des troubles neurologiques avec des troubles cognitifs.
- La pellagre est causée par un déficit en vitamine B3 et en tryptophane et provoque une dermatite, des diarrhées et parfois des démences.
- Le rachitisme est causé par une carence en vitamines D et en calcium et provoque un défaut de croissance et d'ossification lors du développement.
- Le scorbut est une carence en vitamines C et provoque un déchaussement des dents, des hémorragies des gencives et peut provoquer la mort.
- La xérophtalmie est causée entre autre par un déficit en vitamine A qui peut provoquer une sécheresse oculaire avec une atrophie potentielle de la conjonctive bulbaire et une opacité de la cornée et peut conduire à la perte totale de la vue.

Malgré une bonne alimentation diverse et équilibrée, certains groupes de personnes sont plus à risque d'être en carence de vitamines, notamment la femme enceinte, les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines maladies chroniques. De plus, certains comportements individuels peuvent entraîner des carences comme la consommation d'alcool, de tabac... Les fonctions des gènes sont déterminées par des phénomènes épigénétiques qui peuvent avoir pour origine une cause nutritionnelle. La nutrition est en effet un facteur clé de la santé des individus. Les nutriments peuvent

avoir une incidence dans les processus physiologiques et pathologiques à travers des processus épigénétiques (Bar-El Dadon et al 2017).

## **2. Les vitamines liposolubles**

### **Le métabolisme des vitamines liposolubles :**

Les vitamines liposolubles suivent le processus de digestion des lipides. Elles sont incorporées dans les micelles mixtes pour être absorbées dans les entérocytes intestinaux. Le pourcentage de leur absorption est variable selon les vitamines et l'organisme : la vitamine A est absorbée entre 70 et 90 %, la vitamine E est absorbée entre 10 et 30%, la vitamine D est absorbée entre 60 et 99% et la vitamine K est absorbée entre 13 et 80% selon sa provenance (Reboul, 2011) [Annexe III : Figure 20].

Ces vitamines sont absorbées dans l'intestin via des transporteurs. Cependant, tous les transporteurs ne semblent pas être encore identifiés à ce jour. La vitamine E est absorbée via le transporteur du cholestérol SR-BI (scavenger receptor class B type I) et NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*). La vitamine D est absorbée via les deux même transporteurs que la vitamine E, mais aussi via le CD36 (*Cluster-Determinant 36*). La vitamine A est absorbée par diffusion passive et active, il semblerait que des transporteurs intestinaux existent, mais ne sont toujours pas identifiés La vitamine K1 est absorbée via des transporteurs actifs encore inconnue (During and Harrison, 2007) .

Les vitamines liposolubles sont transportées dans les cellules intestinales par des transporteurs spécifiques. La CRBP (cellular rétinol binding protein) pour la vitamine A, les transporteurs des autres vitamines restent inconnus.

Seule la vitamine A est identifiée clairement comme étant métabolisée dans les entérocytes. Une fois dans l'appareil de Golgi, la vitamine A estérifiée et les vitamines D, E et K libres sont incorporées dans les chylomicrons pour passer dans la circulation sanguine via le réseau lymphatique. En parallèle des chylomicrons, une partie de la vitamine E et de la vitamine A peuvent être excrétées dans les HDL en cas d'insuffisance en apport lipidique alimentaire via les transporteurs ABCA1 (ATP-binding cassette A1) et d'ABCG1.



## A. Vitamine A

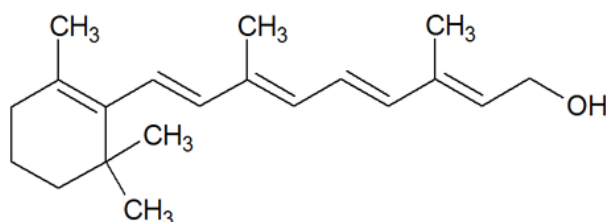


Figure 1: Structure chimique rétinol

La vitamine A possède de nombreux dérivés naturels et des produits métabolisés (rétinoïdes) tel que  $\beta$ -carotène (provitamine A), le rétinol, la rétine, l'isotrétinoïne, l'acide tout trans-rétinoïque, l'acide 9-cis rétinoïque et l'acide 13-cis rétinoïque.

Elle peut aussi être produite à partir de caroténoïdes, c'est la provitamine A. Elle est indispensable durant toute la vie et est impliquée dans divers processus. (Connolly et al., 2013)

### Sources de la vitamine A :

La seule source de la vitamine A est alimentaire. Elle est soit d'origine animale sous forme de vitamine A (le foie, les huiles de foie de poissons, les laitages, les fromages gras, le jaune d'œuf). Ou d'origine végétale sous forme de pro vitamine A (abricot, brocoli carotte, céleri, chou, courge, courgette, épinard, lentille, melon, orange, pamplemousse rose, pastèque, pêche jaune, persil, piment rouge poivrons, tomate, prune potiron...) (Rafal, 2001).

### Propriété physico-chimique :

Elle est insoluble dans l'eau, facilement soluble dans les graisses. Elle résiste très bien au froid, mais perd jusqu'à 30% de ses nutriments à la chaleur. Les aliments riches en vitamine A ne doivent donc pas être trop cuit afin de pouvoir conserver leurs richesses et pour une meilleure assimilation doivent être consommés avec une matière grasse (Rafal, 2001).

### Mode d'action de la vitamine A :

La vitamine A est stockée dans le foie pour 90% d'entre elle. Elle rejoint par la suite les différents organes où elle joue son rôle. Elle est enfin éliminée par les urines et les selles.

Le mode d'action de la vitamine A est similaire à celui des hormones stéroïdiennes, avec des récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) de la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Ces récepteurs agissent donc au niveau transcriptionnel en se liant à des séquences nucléotidiques spécifiques de gènes cibles. (De Lucas, 1991).

La vitamine A est oxydée par le rétinaldéhyde (RDH) en rétinol puis par le rétinaldéhyde déshydrogénase (RALDH) en acide rétinoïque. Ces trois isomères ; la trans-rétinoïque, l'acide 9-cis rétinoïque et l'acide 13-cis rétinoïque sont transportés vers le noyau par des protéines cellulaires liant l'acide rétinoïque.

Dans la voie classique ; l'acide rétinoïque est transporté dans les cellules par la protéine CRABP et se lie au récepteur à l'acide rétinoïde  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) et aux récepteurs rétinoïques (RXR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) qui se lie au site de fixation de l'acide rétinoïque (présent sur les promoteurs de gènes) pour induire l'expression des gènes cibles en aval dont le récepteur à l'acide rétinoïde  $\beta$  (RAR $\beta$ ). RAR $\beta$  exerce un rétrocontrôle sur sa propre expression et celle de ses gènes en aval. Sa fonction principale est d'inhiber la croissance cellulaire.

Une autre voie transporte l'acide rétinoïque dans les cellules par l'intermédiaire de FABP5. Il délivre l'acide rétinoïque à d'autres récepteurs tels que PPAR $\beta/\delta$  et Er $\alpha$  qui active des voies non-génomiques et a une action sur les propriétés apoptotique et prolifératif des cellules cancéreuses [Annexe IV : Figure 21] (De Lucas, 1991).

#### Besoins en vitamine A :

Les apports nutritionnels recommandés sont de :

- 800 E.R (équivalent rétinol) soit 1,6 mg pour les femmes.
- 1000 E.R soit 2 mg pour les hommes.

#### Carence en vitamine A :

Selon l'OMS, environ 10% de la population mondiale souffrirait d'une carence pathologique en vitamine A (OMS). La carence en vitamine A est principalement due à une consommation importante de graisse pauvre en vitamine A et la consommation de fruit n'est pas suffisante pour maintenir un bon apport.

Cependant dans les pays industrialisés la carence en vitamine A est rare, elle concerne principalement des personnes atteintes de pathologies chroniques comme une insuffisance hépatique ou encore une maladie chronique de l'intestin.

Le manque de vitamine A peut avoir pour conséquence la cécité nocturne par atteinte de la rétine puis une cécité totale par épaissement de la cornée qui finit par mourir. On peut aussi retrouver des problèmes de peau, un retard de croissance, de l'anémie ou encore une fragilité aux infections.

#### Le rôle de la vitamine A :

##### **La vitamine A à un rôle dans :**

- **La différenciation, la prolifération cellulaire et l'embryogenèse :**

De par ses récepteurs nucléaires, l'acide rétinoïde est impliqué dans l'embryogenèse et donc dans la croissance, la différenciation et l'intégrité cellulaire. (Mark et al., 2006)

Les études montrent que la voie classique est dominante et donc que l'abondance de l'acide rétinoïque joue un rôle sur l'activation plus ou moins importante de la voie non-génomique. (Connolly et al., 2013) Elle intervient dans la croissance, le développement et la protection de la peau, et donc joue un rôle majeur dans la cicatrisation.

- **L'immunité :**

Lors d'une maladie infectieuse, la concentration sérique en vitamine A peut diminuer, en diminuant l'apport, en diminuant son absorption, ou en augmentant son excrétion. Cette carence en vitamines a pour conséquence de diminuer l'immunité innée en stoppant la régénération naturelle des barrières muqueuses endommagées par l'infection ou en freinant l'action des cellules immunitaires. En plus de son action sur l'immunité innée, la vitamine A joue un rôle dans l'immunité adaptative en ayant une action sur les anticorps anti cellules Th2.(Stephensen, 2001)

- **La vision :** la carence en vitamine A est la principale cause de cécité chez l'enfant.

- **Antioxydante :**

La vitamine A est une des vitamines antioxydante, c'est-à-dire qu'elle intervient dans la prévention et la prise en charge des maladies cardio-vasculaire et du cancer, mais également dans le retard de certains symptômes du vieillissement.

Les vitamines A et E et C grâce à leurs propriétés antioxydantes protègent la peau, les muqueuses, les bronches, l'appareil digestif en plus des vaisseaux.

Traitement :

Le traitement préventif de toute cette carence est simplement d'avoir une alimentation équilibrée et variée.

L'indication d'une supplémentation en vitamine A serait bénéfique pour la prévention cardio-vasculaire, la prévention des infections à répétition, la protection des personnes à risque, des personnes âgées, fumeurs, alcooliques, des personnes atteintes de maladies graves (SIDA). De nombreuses études affirment l'efficacité de la vitamine A dans la prévention des cancers, même si les études ne sont pas unanimes.

Contre-indication :

La supplémentation trop importante en vitamine A est contre-indiquée pendant la grossesse et pendant l'allaitement. On conseille aux femmes enceintes une alimentation avec des produits riches en vitamines A, à l'exception du foie qui est beaucoup trop riche. La supplémentation en vitamine A est contre-indiquée également chez les personnes insuffisantes rénales sous dialyse.

### Interaction médicamenteuse :

La vitamine A peut avoir des interactions avec des médicaments qui vont empêcher ou réduire son absorption. On retrouve notamment les laxatifs huileux comme la paraffine, les pansements gastriques, la cortisone en traitement chronique.

### Toxicité de la vitamine A :

Attention à la surconsommation médicamenteuse en vitamine A. En effet, une consommation de vitamine A de manière importante (> 3000 µg ER) et prolongée peut entraîner des effets comme des maux de tête, une fatigue, irritabilité, des douleurs articulaires, nausée, vomissement, mais surtout des troubles hépatiques graves comme la cirrhose. On peut aussi avoir des anomalies fœtales (si consommation > 1500 µg ER par jour durant la grossesse).

Contrairement à la vitamine A pure, les bêta carotènes contenus dans les fruits et légumes, si consommés en excès, ne présentent pas de risque car ils ne seront pas transformés en vitamine A.

### Efficacité de la vitamine A :

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la vitamine A puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 17: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine A (Vidal, 2021c)].

## **B. Vitamine D**

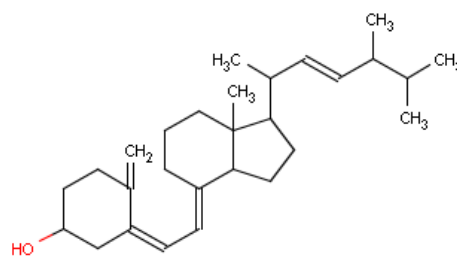


Figure 2: Vitamine D2 (Ergocalciférol)

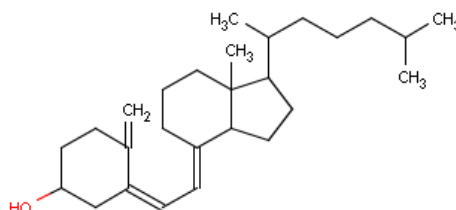


Figure 3: Vitamine D3 (Cholécalférol)

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Elle regroupe l'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) d'origine végétale et le cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>) produit par l'organisme ou d'origine animale. (Tissandier et al., 2006)

#### Les sources de la vitamine D :

Les principales sources alimentaires de la vitamine D<sub>2</sub> sont les céréales, les champignons ou encore les levures et celles de la vitamine D<sub>3</sub> sont les poissons gras, les œufs et les aliments lactés enrichis. Cependant, la source principale de la vitamine D reste la vitamine D endogène sous l'action des rayons UV du soleil sur la peau (Rafal, 2001).

#### Les propriétés physico-chimiques :

La vitamine D est une vitamine sensible à la lumière et à la chaleur et est donc potentiellement détruite à la cuisson. De par sa nature liposoluble, elle a un aspect huileux et doit être de préférence consommée avec un repas riche en graisse (Rafal, 2001).

#### Synthèse et mode d'action de la vitamine D :

La vitamine D a pour particularité d'avoir une source autre qu'alimentaire (20%), en effet, elle est fabriquée par l'organisme (80%). Les rayons UVB du soleil sont captés initialement par la peau pour interagir avec la 7-déhydrocholestérol et donne la prévitamine D<sub>3</sub>. La prévitamine D<sub>3</sub> subit une isomérisation en cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Puis celui-ci est métabolisé par le cytochrome P principalement dans le foie et dans le rein pour former le 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25 (OH) D<sub>3</sub>) dans le foie, puis le 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) forme active de la vitamine D dans le rein. Le transport de 25 (OH) D<sub>3</sub> du foie vers le rein se fait par l'intermédiaire de la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein). Le complexe DBP/25 (OH) D<sub>3</sub> pénètre dans le rein par endocytose via la mégaline. Les cytochromes P intervenant dans ce métabolisme sont nombreux, mais il apparaît que le CYP2R1 et le CYP24A1 semble être les candidats majeurs à la synthèse de 25 (OH) D<sub>3</sub>. Le CYP27B1 permet la synthèse de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

La vitamine D<sub>3</sub> active ou 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> une fois synthétisée diffuse dans l'organisme et agit sur les organes cibles. La demie vie plasmique de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est de quatre heures environ.

La vitamine D<sub>3</sub> active est catabolisée par le CYP24A1 en 1,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>) forme inactive de la vitamine D.

Le métabolisme de la vitamine D est étroitement lié à divers autres métabolismes. La régulation passe par le foie et le rein lors du métabolisme par les cytochromes. Dans le foie, le CYP27A1 est stimulé par les récepteurs nucléaires HNF4 $\alpha$  (hepatic nuclear factor 4 $\alpha$ ) et PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) et inhibé par la PPAR $\alpha$  et SHP (small heterodimer partner).

Dans le rein, le CYP27B1 est stimulé principalement par la parathormone (PTH), par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie. Cet enzyme est inhibé par l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie. La 1,25(OH)2D3 exerce un rétrocontrôle via le VDR (vitamin D receptor) qui inhibe le CYP27B1 dans le rein et stimule le CYP27A1 qui permet l'inactivation de la vitamine D. Le CYP27A1 est également stimulé par l'apport en phosphate, la calcitonine et le PXR (pregnane X receptor) et inhibé par la PTH (Sassi et al., 2018).

#### Les besoins en vitamine D :

Les A.Q.R sont de 400 à 600 UI par jour pour un adulte. Cependant, selon de nombreuses études, cet apport quotidien, recommandé est insuffisant si la synthèse endogène est insuffisante. En effet pour les personnes bien exposées aux rayons UV, les apports journaliers recommandés n'apportent aucune valeur ajoutée. Tandis que pour les personnes peu ou pas exposées au rayons UV et pour les personnes dont la synthèse cutanée est réduite (comme les personnes âgées), les apports journaliers recommandés sont insuffisants pour maintenir un taux sérique en vitamine D. Donc les apports journaliers recommandé devraient être le double ou voir plus des apports journaliers recommandés actuels (Heaney et al., 2003).

#### Les carences de la vitamine D :

On estime entre 30 et 50% de la population mondiale serait en carence ou en déficit en vitamine D. On considère qu'un taux supérieur à 77 nmol/L est considéré comme normal [Tableau 3](Bosomworth, 2011).

	Carence	Insuffisance	Normal
Taux sanguin en vitamine D	< 25 nmol/L	Entre 25 et 75nmol/L	> 75 et 110 nmol/L
Risques	Risque de rachitisme et ostéomalacie	Risque d'ostéoporose, fracture...	/

Tableau 3: Les normes de la vitamine D (Bosomworth, 2011)

#### Le rôle de la vitamine D :

La vitamine D et le Calcium : La vitamine D est un acteur majeur du métabolisme phosphocalcique. Elle est hypercalcémiant. Au niveau intestinal, elle permet l'absorption intestinale du calcium en augmentant la synthèse du transporteur du calcium (CaT1) qui permet l'absorption, en favorisant le transport du calcium entre les cellules intestinales et le plasma du calcium et du phosphate. Au niveau osseux, la vitamine D active la résorption osseuse du calcium en activant la différenciation des cellules-souches mésenchymateuse en ostéoclastes. Au niveau rénal, la vitamine D augmente la réabsorption tubulaire du calcium.

La vitamine D a également un rôle physiologique dont un rôle immunomodulateur (cellules dendritiques, lymphocyte T, macrophage), un rôle anti prolifération (kératinocytes, fibroblastes, chondrocytes, monocytes, cellules tumorales), un rôle de neuroprotection (synthèse de facteurs neurotrophiques et neurotransporteurs) et un rôle dans la croissance.

Traitement :

La vitamine D est donnée couramment en traitement préventif essentiellement chez les populations à risque, notamment chez les enfants en croissance, chez les personnes âgées et pour certaines maladies chroniques (Vidal).

Contre-indication :

La contre-indication majeure de la supplémentation en vitamine D est l'hypercalcémie (Vidal).

Interaction médicamenteuse :

L'huile de paraffine empêche l'absorption de la vitamine D (Vidal).

Toxicité de la vitamine D :

La toxicité de la vitamine D, représente un surdosage en vitamine D et entraîne une hypercalcémie plus ou moins toxique.

Le chiffre officiel indique qu'à partir d'une supplémentation de 2 000 UI de vitamine D, un surdosage est possible. Cependant, les études actuelles montrent qu'une supplémentation de 10 000 UI par jour n'entraîne pas de surdose malgré une supplémentation prolongée (Vieth et al., 2001).

Efficacité de la vitamine D :

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la vitamine D puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 18: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine D (Vidal, 2021d)].

### C. Vitamine E

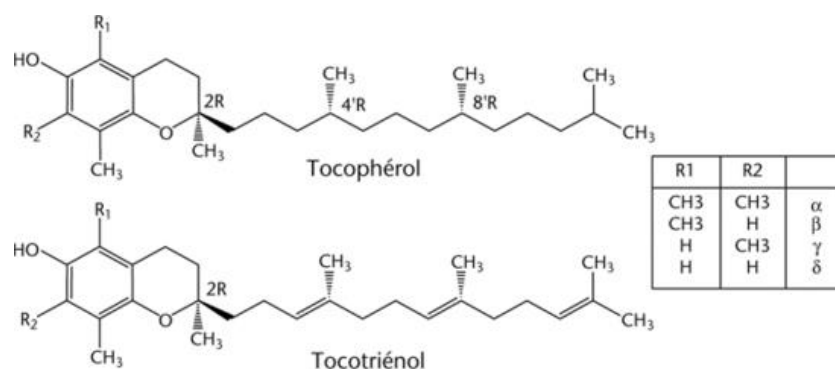


Figure 4: Vitamine E

On retrouve deux groupes de molécule de vitamine E, les tocophérols et les tocotriénols qui comprennent chacun 4 vitamines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ . Les isoformes de vitamine E les plus courantes sont les  $\alpha$  et  $\gamma$ -tocophérol (Landrier, 2011).

#### Les sources de la vitamine E :

Les sources alimentaires sont principalement les céréales complètes, les huiles (germe de blé ++, tournesol, maïs, colza, olive, beurre), les oléagineux (amande, noisette, noix, pistache). On retrouve également la vitamine E dans les fruits (avocats) et légumes, dans les fromages gras et les laitages. Les sources alimentaires les plus abondantes sont les huiles de cuissons végétales (Rafal, 2001).

#### Les propriétés physico-chimiques :

La vitamine E étant très sensible à la lumière, il est important de conserver les huiles végétales dans des bouteilles opaques. Cependant, malgré la sensibilité à la chaleur de la vitamine E, la perte de vitamine E est peu importante lors des cuissons. La consommation de la vitamine E, accompagnée de graisse ou d'huile, augmente son absorption de par sa propriété liposoluble (Rafal, 2001).

#### Le métabolisme de la vitamine E :

La vitamine E absorbée est distribuée aux tissus périphériques via la circulation sanguine. La vitamine E résiduelle non distribuée est captée par le foie sous forme de  $\alpha$ -tocophérol pour être distribuée aux tissus périphériques. 90% de la quantité totale de la vitamine E est stockée dans les tissus adipeux. Seule une petite partie de la vitamine E est contenue dans le plasma. La quantité de vitamine E dans le plasma peut être modifiée rapidement par l'alimentation tandis que le stock hépatique est difficilement modulable. Il faut une longue période de supplémentation en vitamine E pour augmenter le stock adipeux. C'est pourquoi, en cas de carence en vitamines E, le stock hépatique est en général difficilement mobilisable.



La dégradation de la vitamine E est catalysée par des enzymes à cytochrome P450. Le carboxyéthyl hydroxychromane (CEHC), produit de la dégradation de la vitamine E, est éliminé par voies biliaires ou urinaires.(Landrier, 2011)

#### Les besoins en vitamine E :

Les apports journaliers recommandés sont calculés en fonction de l'âge et de l'état physiologique. L'A.Q.R. est d'environ 15 mg chez l'adulte. Tandis que chez les personnes âgées, l'A.Q.R. est compris entre 20 et 50 mg par jour. (Rizvi et al., 2014)

#### Les carences en vitamine E :

La carence en vitamine E reste très rare et s'inscrit dans un contexte de forte malnutrition ou dans le cadre de maladie chronique de l'intestin. Cependant à terme une carence en vitamines E peut provoquer des atteintes neuromusculaires ou des lésions rétiniennes. (Landrier, 2011)

#### Le rôle de la vitamine E :

La vitamine E possède de nombreuses fonctions reconnues. L' $\alpha$  et le  $\gamma$ -tocophérol sont des puissants anti-oxydants. L' $\alpha$ -tocophérol s'oxyde et produit des radicaux libres stable. L'action de ce radical est catalysée par la vitamine C et le glutathion. Lorsqu'une molécule de vitamine E neutralise un radical libre, elle s'oxyde et sa capacité antioxydante est perdue. D'autres anti-oxydants comme la vitamine C sont capables de régénérer la capacité antioxydante de la vitamine E. Le  $\gamma$ -tocophérol joue un rôle majeur dans l'inflammation notamment celle des neutrophiles. (Rizvi et al., 2014).

#### Interaction médicamenteuse :

A forte dose, la vitamine E de par son action anticoagulante peut potentialiser l'effet des anticoagulants oraux. Il faut donc limiter la dose de vitamine E en cas de prise d'anti coagulant. Il en est de même pour les patients ayant eu un ulcère digestif ou un AVC (accident vasculaire cérébral). Ainsi, il faut stopper toute supplémentation en vitamine E en prévision d'une intervention chirurgicale (un mois avant minimum). Enfin, il ne faut pas non plus associer les compléments alimentaires contenant de la vitamine E avec du ginkgo et d'autres plantes aux propriétés similaires (Vidal).

En 2014, une étude australienne a mis en garde les personnes souffrant d'hypertension artérielle contre la prise de vitamine E. En effet, lors de la prise de 500 mg/jour de vitamine E (tocophérols), la tension artérielle des personnes hypertendues a augmenté. La prudence est donc de mise. (Vidal).

#### Toxicité de la vitamine E

La vitamine E est très peu, voire pas du tout toxique même à des doses 100 fois supérieures à la normale (Rafal, 2001).

### Efficacité de la vitamine E :

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la vitamine E puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 19: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine E (Vidal, 2021a)]

### **D. Vitamine K**

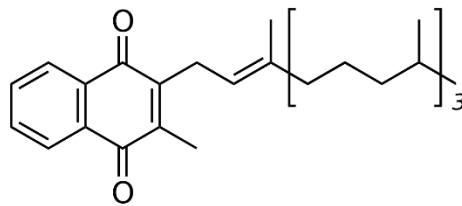


Figure 5: Vitamine K1

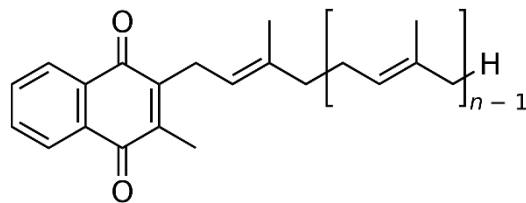


Figure 6: Vitamines K2

La vitamine K existe sous deux formes : phytoménadione ou vitamine K1 et ménaquinone ou vitamine K2. C'est l'une des vitamines vitales à l'organisme. La vitamine K est indispensable à la coagulation du sang. Elle est absorbée dans la partie supérieure de l'intestin en présence de la bile, stockée essentiellement dans le foie, mais les réserves de l'organisme ne dépassent pas huit jours (Vidal, 2020).

### Sources de la vitamine K

La vitamine K1 est surtout présente dans les aliments d'origine végétale, notamment dans les huiles végétales (huile de soja), les légumes verts à feuille (brocoli, chou, chou-fleur, épinard, persil...), le foie, la salade. La vitamine K2 se trouve principalement dans les laitages, le foie et les œufs (Rafal, 2001).

### Propriété physico-chimique

La vitamine K étant instable à la lumière, les aliments en contenant doivent être stockés à l'abri de la lumière. Cependant, elle est stable à la chaleur, donc les aliments riches en vitamine K sont stables lors de la cuisson (Rafal, 2001).

### Besoins en vitamine K

L'apport journalier recommandé de la vitamine K est de 70µg par jour. Cependant, actuellement, les données sont jugées insuffisantes pour pouvoir définir les besoins réels quotidiens.

### Carences en vitamine K

La carence en vitamines K est très rare et essentiellement pathologique, notamment en raison des hémorragies. Cette insuffisance en vitamine K se caractérise par des ecchymoses, des saignements de nez, des mélénas (Vidal, 2020).

### Le rôle de la vitamine K

La vitamine K a un rôle essentiel et indispensable dans la coagulation du sang. Elle prévient et stop les hémorragies. Elle est également un rôle dans le développement du squelette et la santé de l'os en intervenant dans la fixation du calcium (Shearer et al., 2012).

### Traitement

La vitamine K est donnée systématiquement en prévention chez les nouveau-nés en allaitement exclusif.

### Interaction médicamenteuse

La vitamine K est contre-indiquée chez les patients sous anti coagulant. Les personnes sous anticoagulant doivent réduire leurs consommations en aliments riches en vitamine K et éviter les compléments alimentaires qui en contiennent (Vidal).

### Toxicité

La Toxicité de la vitamine K1 et K2 est extrêmement rare voire impossible (Kory and Zbigniew, 2021).

### Efficacité de la vitamine K :

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la vitamine K puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 20: Règles des allégations de santé autorisé pour la vitamine K (Vidal, 2021e)]

### 3. Vitamines hydro solubles

Les vitamines hydrosolubles sont faiblement stockées dans l'organisme.

#### A. Les vitamines B

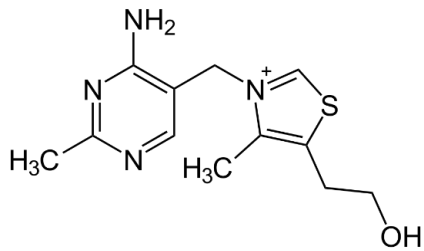


Figure 7: Vitamine B1

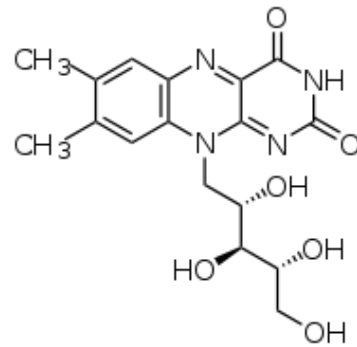


Figure 8: Vitamine B2

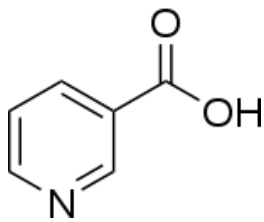


Figure 9: Vitamine B3

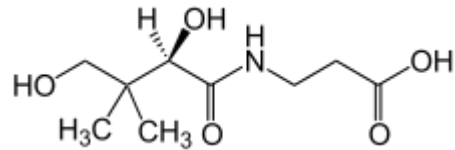


Figure 10: Vitamine B5

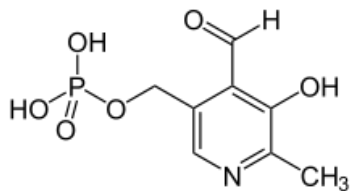


Figure 11: Vitamine B6

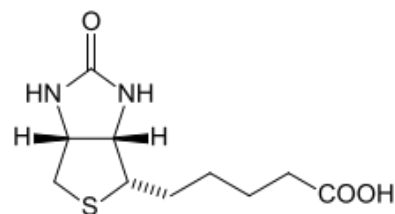


Figure 12: Vitamine B8

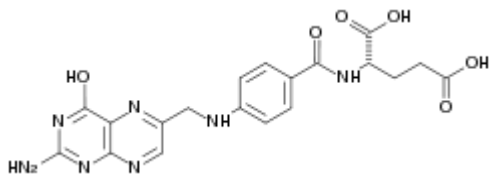


Figure 13: Vitamine B9

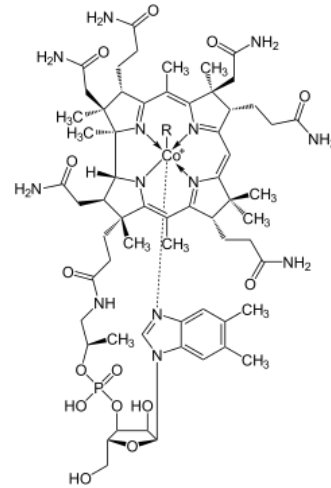


Figure 14: Vitamine B12

Le groupe des vitamines B est composé de huit vitamines hydrosolubles. Ces vitamines sont étroitement liées entre elles. On retrouve la vitamine B1 (thiamine), la vitamine B2 (riboflavine), la vitamine B3 (niacine), la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B8 (biotine), la vitamine B9 (folate) et la vitamine B 12 (cobalamine). Les vitamines B n'ont pas une structure chimique similaire, elles sont regroupées dans le sous-groupe des vitamines B de par leurs solubilités et leurs fonctions de coenzymes cellulaires. Les vitamines du groupes B forment un complexe indissociable car elles fonctionnent en synergie. Elles sont donc co-factrices les unes des autres, et augmentent mutuellement leur assimilation. Pour cette raison, lors de la prise d'une supplémentation en vitamine B isolée, une complémentation globale renforcera l'absorption de celle-ci et optimisera l'atteinte de l'objectif.

#### Sources des vitamines B :

Leurs consommations chez l'homme se font principalement via la consommation de produit d'origine animale, mais on retrouve de nombreuses sources végétales (Kennedy, 2016) [Tableau 4].

Les vitamines B	Sources végétales	Sources animales
Vitamine B1	Céréales à grains entiers (germe de blé, flocons d'avoine...) ++ Riz brun Légumes verts Pomme de terre Légumineuses (haricots, lentilles, petit-pois...)	Foie Porc ++ Volaille ++ Œufs ++ Produits laitiers
Vitamine B2	Légumes à feuilles (brocoli, persil...) Légumineuses Levures ++ Champignons	Produits laitiers ++ Foie ++ Reins Viande, Poisson
Vitamine B3	Céréales complètes Légumineuses Champignons Noix	Viandes blanches Foie de veau Poisson (saumon, thon) Produits laitiers
Vitamine B5	Céréales complètes Légumes verts Levure de bière	Viandes Foie ++ Poissons Produits laitiers
Vitamine B6	Germe de blé Levure Légumineuse Légumes verts Noix, Bananes Pomme de terre	Viande Poisson gras Produits laitiers
Vitamine B8	Légumes à feuilles Levures de bière Pain complet	Œufs Foie Porc Produits laitiers
Vitamine B9	Légumes verts ou à feuilles Salades ++ Légumineuses Levures Germe de blé Agrumes	Foie Œuf Produits laitiers
Vitamine B12	Aucunes sources végétales !!!	Viande, Poisson Foie Œufs Produits laitiers

Tableau 4: Sources des vitamines B

### Propriété physico-chimique des vitamines B :

Les propriétés physico-chimiques des différentes vitamines B leur confèrent des caractéristiques propres concernant leurs comportements dans l'alimentation [Tableau 5].

Les vitamines B	Milieu	Propriétés	Conséquence
Vitamine B1	Eau	Très soluble dans l'eau	Elle est très peu stockée dans l'organisme. Sensible à la chaleur De par sa solubilité, on la retrouve dans le jus de viande, ou dans l'eau de cuisson qui sont rarement cuisinés.
	Chaleur	Sensible à la chaleur	Les aliments qui en contiennent doivent être consommés crus ou cuisiné à la vapeur et non dans de l'eau chaude. La micro-onde fait perdre jusqu'à 30 % de la vitamine.
	UV	Sensible au UV	
	Milieu alcalin/ acide	Sensible au milieu alcalin	Les aliments ne doivent pas être cuisinés avec du sel.
Vitamine B2	Eau	Peu soluble dans l'eau	Préférer les cuissons vapeurs et recueil du jus de viande riche en vitamines
	Chaleur	Stable à la chaleur	Résiste bien à la cuisson.
	UV	Instable au UV Très sensible à la lumière	Conservation dans un flacon opaque
	Milieu alcalin / acide	Instable en milieu alcalin	Les aliments ne doivent pas être cuisinés avec du sel.
Vitamine B3	Eau	Soluble dans l'eau et l'alcool	C'est la vitamine la moins fragile des vitamines hydrosolubles. Elle est relativement stable à plupart des cuissons.
	Chaleur	Stable à ma chaleur	
	UV / Lumière	Stable à la lumière	
	Milieu alcalin / acide		
Vitamine B5	Eau	Soluble dans l'eau et l'alcool	Le lavage et la cuisson des aliments qui en contiennent peuvent faire perdre jusqu'à 40% des vitamines.
	Chaleur	Sensible à la chaleur	
	UV	Stable à la lumière	
	Milieu alcalin / acide		

Vitamine B6	Eau	Très soluble dans l'eau	Perte de la moitié de ces apports lors d'une cuisson à l'eau. Les pommes de terre conservées à 6° ne perdent rien.
	Chaleur	Détruite par la chaleur Non altéré par le froid	
	UV	Sensible à la lumière	
	Milieu alcalin / acide	Sensible en milieu alcalin	
Vitamine B8	Eau	Peu soluble dans l'eau	La cuisson à l'eau entraîne une perte de 40% du contenu des vitamines B8
	Chaleur	Stable à la chaleur	
	UV	Détruis à la lumière	A consommer rapidement
Vitamine B9	Eau	Peu soluble dans l'eau	Les légumes verts conservés à température ambiante ou au soleil peuvent perdre jusqu'à 50% de leurs teneurs en vitamines La cuisson fait perdre jusque 80% des vitamines dans les légumes Le lait pasteurisé n'en contient pratiquement plus contrairement au lait frais
	Chaleur	Sensible à la chaleur et à l'air	
	UV	Très sensible aux UV	
	Milieu alcalin / acide	Soluble dans les acides	
Vitamine B12	Eau	Très soluble dans l'eau et stable dans l'air	La cuisson à l'eau peut entraîner jusqu'à 40% de perte en vitamines.
	Chaleur	Stable dans la chaleur	
	UV	Sensible à la lumière, aux UV et à l'humidité	

Tableau 5: Propriétés physico-chimique des vitamines B (Rafal, 2001)

### Besoins en vitamine B :

Les apports journaliers recommandés (AJR) en vitamines B sont (Kennedy, 2016) :

- Pour la vitamine B1 : 1,2mg/j
- Pour la vitamine B2 : 1,3mg/j
- Pour la vitamine B3 : 16mg/j
- Pour la vitamine B5 : 5mg/j
- Pour la vitamine B6 : 1,3 à 1,5 mg/j
- Pour la vitamine B8 : 30µg/j
- Pour la vitamine B9 : 400µg/j
- Pour la vitamine B12 : 2,4µg/j



### Les rôles des vitamines B :

Les vitamines B agissent comme des coenzymes dans des processus enzymatiques qui soutiennent chaque aspect du fonctionnement physiologique cellulaire. En tant que coenzyme, la forme biologiquement active de la vitamine se lie au sein d'une protéine « apoenzyme » créant un « holoenzyme », augmentant donc la compétence de l'enzyme. Les vitamines B peuvent aussi jouer un rôle de précurseur direct des substrats métaboliques comme par exemple, le CoA est acétylé pour former l'acétyl-CoA.

Les vitamines B contribuent à de nombreuses fonctions physiologiques à l'organisme : la production d'énergie et de globules rouges, la régénération des cellules, le bon fonctionnement du système nerveux...

#### **Le rôle dans la production d'énergie :**

Les vitamines B agissent comme des coenzymes, ainsi elles jouent un rôle clé dans la majorité des fonctions cellulaires. Plusieurs vitamines B sont impliquées dans le processus catabolique essentiel à la génération d'énergie dans les cellules. Les vitamines B1, B2, B3 et B5 sont des coenzymes essentiels dans la respiration aérobie des mitochondries et la production d'énergie cellulaire via leur rôle direct dans le cycle de l'acide citrique, la chaîne de transport d'électrons. Les vitamines B sont aussi impliquées dans le processus anabolisant (Tardy et al., 2020) [Annexe VI : Figure 22]. Le cycle de l'acide citrique est une série de réactions chimiques qui génèrent de l'énergie dans les mitochondries. Les glucides, les graisses, les protéines sont transformées en ATP via une série de réactions enzymatiques. Dans ce processus, les vitamines B jouent un rôle de cofacteurs enzymatiques.

Le cycle de l'acide citrique est également un intermédiaire pour la biosynthèse de nombreux composés clés comme les acides aminés, les acides gras et les pyrimidines. Les vitamines B sont incluses dans les cycles du folate et de la méthionine. Ce sont deux cycles essentiels au bon fonctionnement cellulaire. Dans le cycle des folates, le folate tourne à travers plusieurs réactions enzymatiques pour générer les carbones nécessaires à la synthèse de l'ADN/ARN et aux groupes méthyl nécessaire pour régénérer la méthionine à partir de l'homocystéine. Les vitamines B sont donc fortement dépendantes entre elles, notamment les vitamines B9, B6 et B12. Le cycle du folate est nécessaire à la formation de la forme active de la vitamine B9 et dépend de la vitamine B12. La vitamine B12 est elle-même nécessaire pour l'activation de l'enzyme permettant de coupler le folate avec la méthionine à partir de l'homocystéine. La vitamine B6 permet entre autres, le catabolisme de l'homocystéine en cystéine [Annexe VII : Figure 23] (Kennedy, 2016).

#### **Le rôle spécifique au niveau du cerveau :**

Le cerveau représente 2% du poids du corps, mais 20% des dépenses énergétiques totales. Chacune des vitamines B sont activement transportées à travers la barrière hémato-encéphalique ou le plexus choroïdes. Le taux de vitamine dans le corps et notamment dans le cerveau est régulé par de

multiples mécanismes homéostatiques. Cependant, la concentration en vitamines B reste beaucoup plus élevée dans le cerveau que dans le reste du corps. Cela laisse penser que les vitamines B ont un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du cerveau (Kennedy, 2016).

La Thiamine (B1) est une coenzyme dans la synthèse des acides gras, des stéroïdes, des acides nucléiques et des précurseurs d'acides aminés aromatiques des neurotransmetteurs et d'autres composés bio actifs essentiels au fonctionnement du cerveau. C'est un neuro modulateur dans le système des neurotransmetteurs de l'acétylcholine, et elle contribue à la structure et à la fonction des membranes cellulaires y compris celle des neurones. Elle est impliquée dans la formation des synapses, la croissance des axones et la genèse de la myéline (Kennedy, 2016).

La riboflavine (B2) produit des coenzymes nécessaires à la limitation de la vitesse de la plupart des réactions enzymatiques cellulaires. Ils sont nécessaires à la synthèse, à la conversion et au recyclage des vitamines B3, B6 et B9, à la synthèse de toutes les protéines de l'hème. Ce sont aussi des cofacteurs dans le métabolisme des acides gras essentiels, l'absorption et l'utilisation du fer et la régulation des hormones thyroïdiennes. C'est également un antioxydant direct via son action dans le cycle redox du glutathion (Kennedy, 2016).

La niacine (B3) est impliquée dans plusieurs aspects de la fonction cellulaire, notamment via les nucléotides dérivés de la niacine. Elle participe aux réactions de protection antioxydante, au métabolisme, à la réparation de l'ADN, à des événements de signalisations cellulaires, et à la conversion du folate en son dérivé tétrahydrofolate (forme biologiquement active). La vitamine B3 joue un rôle dans les cascades inflammatoires et la lipolyse antiathérogène dans les tissus adipeux à travers son action agoniste à deux récepteurs de la protéine G (NIACR1 à haute affinité et NIACR2 à faible affinité). Ces récepteurs sont présents en périphérique dans les cellules immunitaires et les tissus adipeux et dans le cerveau. Une corrélation entre le taux de NIACR1 et le sommeil a été démontrée notamment chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Elle est impliquée dans le contrôle de la libération intracellulaire du calcium. La signalisation du calcium est fortement intégrée au métabolisme des nucléotides et à l'état énergétique de la cellule. En effet, le calcium a un rôle primordial dans la génération du potentiel d'action des neurones (Kennedy, 2016).

L'acide pantothénique (B5) est un substrat pour la synthèse de la coenzyme A (CoA). La CoA contribue notamment aux métabolismes oxydatifs, à la structure et au fonctionnement des cellules cérébrales via son implication dans la synthèse du cholestérol, des acides aminés, des phospholipides et des acides gras. Elle est également impliquée via le CoA dans la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs (acétylcholine) et hormones stéroïdiennes. La vitamine B5 est nécessaire pour la libération de neurotransmetteurs dans la synapse (Kennedy, 2016).

La pyridoxine (B6) est un cofacteur nécessaire au cycle du folate. C'est également un cofacteur limiteur de vitesse dans la synthèse de neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, le GABA, la noradrénaline et l'hormone mélatonine. Une carence en vitamines B6, entraîne une régulation à la baisse du GABA et de la synthèse de la sérotonine. Cela peut conduire à la perte de l'inhibition de l'activité neuronale par les GABA, et ainsi conduire à des troubles du sommeil, du comportement et de la fonction cardiovasculaire et à une perte de contrôle hypothalamus-hypophysaire de l'excrétion hormonale. On retrouve une corrélation entre la baisse du niveau en pyridoxal et les inflammations sévères (Kennedy, 2016).

La biotine (B7) joue un rôle essentiel dans le métabolisme et l'hémostase du glucose, y compris dans la régulation de l'absorption hépatique du glucose, la glyconéogénèse, la transcription des récepteurs de l'insuline et la fonction des cellules bêta pancréatiques (Kennedy, 2016).

La folate (B9) et la cobalamine (B12) sont deux vitamines liées notamment en raison de leurs rôles complémentaires dans les cycles du folate et de la méthionine. Une carence en B12 entraîne une carence fonctionnelle en folate qui reste piégée sous forme méthyltétrahydrofolates. Cette carence peut entraver la différenciation et la réparation neuronales et donc favorisé l'atrophie de l'hippocampe, la démyélinisation, et compromettre l'intégrité des phospholipides membranaire. Le cycle des folates est nécessaire au cofacteur essentiel des enzymes qui convertissent les acides aminés en neurotransmetteurs monoamines (sérotonine, mélatonine, dopamine, noradrénaline, adrénaline) (Kennedy, 2016).

#### Carences en vitamines B :

La carence en vitamines B est exceptionnelle dans les pays industrialisés. Cependant, une grande partie de la population générale présente un déficit en vitamines B.

Une carence en vitamines B peut avoir pour conséquence de créer un obstacle à la dégradation naturelle et au recyclage de l'homocystéine entraînant une accumulation et un certain nombre de conséquences cellulaires négatifs potentiels. Certaines études mettent en lien l'augmentation du niveau de l'homocystéine et certaines pathologies comme les maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives.

Les études démontrent qu'une carence en vitamines B provoque des symptômes cliniques :

- une carence en vitamines B1 peut provoquer une fatigue générale, des fatigues musculaires, des faiblesses et aller jusqu'au béribéri ;
- une carence en vitamines B2 s'accompagne souvent d'anémie qui entraîne de la fatigue ;
- une carence en vitamines B3 entraîne des symptômes de faiblesse, pertes d'appétit, fatigue et apathie ;
- une carence en vitamines B5 induit des maux de tête, de la fatigue, de l'insomnie et une fatigabilité accrue ;
- une carence en vitamines B6 entraîne une anémie microcytaire ;

- une carence en vitamines B9 peut entraîner un anémie mégaloblastique qui conduit à des symptômes de faiblesse et de fatigue, de maux de tête, des palpitations et essoufflement ;
- une carence en vitamines B12 s'accompagne souvent d'une diminution de l'énergie et de la tolérance à l'exercice, ainsi que de fatigue.

### Toxicité des vitamines B

Etant donné la nature hydrosoluble des vitamines B et donc de leur excrétion par les urines, il existe très peu de risque de toxicité par les vitamines B sauf pour la vitamine B6. Il est important de noter que même pour les vitamines B qui peuvent provoquer des effets toxiques, les doses toxiques sont largement supérieures aux doses journalières recommandées :

- Vitamine B1 : non toxique même en excès (Martel et al., 2021).
- Vitamine B2 : la toxicité est rare par consommation alimentaire. Des doses répétées supérieures à 100 mg par jour de vitamine B2 pharmacologique peut entraîner des toxicités cellulaires (Pinto and Zemleni, 2016).
- Vitamine B3 : la dose toxique provoquant des effets vasomoteurs est de 1000 à 3000 mg/jour (Soit 700 fois la dose journalière) (Djado and Bajaj, 2021).
- Vitamine B5 : non toxique et est considéré comme relativement sûre. Des doses supérieures à la quantité recommandée (5mg/jour) peuvent induire une légère diarrhée et/ou une détresse intestinale (Sanvictores and Chauhan, 2021).
- Vitamine B6 : la dose sans effet nocif observé est de 200 mg/ jour et la limite supérieure de sécurité est de 100 mg/jour (Soit 60 fois la dose journalière) (Katan, 2005).
- Vitamine B8 : L'excès dans le corps est rare car elle est très bien éliminée dans les urines (Bistas and Tadi, 2021).
- Vitamine B9 : non toxique en raison de sa nature hydrosoluble et de son absence de stockage dans le corps (Merrell and McMurry, 2021).
- Vitamine B12 : non toxique même en excès (Amin and Gupta, 2021).

### Efficacité des vitamines B :

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant des vitamines B puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions. [Annexe V : Tableau 21: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B1 (Vidal, 2021f), Tableau 22: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B2 (Vidal, 2021g), Tableau 23: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B3 (Vidal, 2021h), Tableau 24: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B5 (Vidal, 2021i), Tableau 25: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B6 (Vidal, 2021j), Tableau 26: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B8 (Vidal, 2021k), Tableau 27 : Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B9 (Vidal, 2021l), Tableau 28: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B12 (Vidal, 2021m)]

## B. Vitamine C

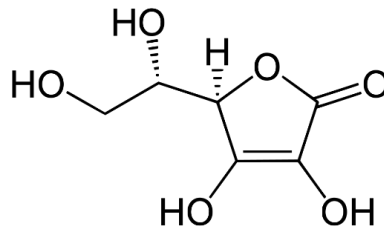


Figure 15: vitamine C

La vitamine C ou acide L- ascorbique est une vitamine antioxydante hydrosoluble indispensable aux êtres humains. L'ascorbate est sa forme active. C'est la vitamine la plus connue du grand public, la plus utilisée en automédication. Elle est impliquée dans la bonne marche et le fonctionnement de nombreuses réactions de l'organisme.

### Sources de la vitamine C :

On retrouve la vitamine C de manière répandue dans les agrumes comme le citron, les oranges ou encore les pamplemousses. Elle est également présente dans les légumes verts (comme les céleris, le chou vert de manière importante, les épinards, le persil, les poivrons...), les salades, les fruits acides (ananas, cassis, kiwi, mangue, papaye, pomme, poire...), surtout dans les fruits rouges (cerises, fraise, framboises, groseille, tomate...), la pomme de terre ou encore les abats. Certains fruits sont connus comme étant riche en vitamine C et son utilisé comme source pour produire des compléments alimentaires avec de la vitamine C d'origine naturelle. On retrouve principalement : prune de kakadu, le camu-camu, l'acérola, l'églantier et les fruits de l'argousier (Doseděl et al., 2021).

### Propriété physico-chimique :

En raison de l'hydrosolubilité de la vitamine C, elle est très peu stockée dans l'organisme. Un apport régulier est donc nécessaire.

La vitamine C est acide, soluble dans l'eau, stable à l'abri de la lumière et de l'humidité, instable au contact de l'air et surtout à la chaleur.

La vitamine C est la vitamine la plus fragile. Elle peut être totalement détruite à la cuisson ou lors du réchauffage. Par exemple, des pommes de terre cuites durant 1 heure n'en contiennent presque plus. Le blanchiment des fruits et légumes avant la mise en conserve détruit presque toute la vitamine C, il est préférable de consommer des fruits et légumes frais. Les taches brunes qui apparaissent sur les poires et les pommes exposées quelques jours à la lumière sont liées à la destruction de la vitamine C. Pour conserver leurs vitamines C, les jus de fruits ont besoin de flacons opaques.

A température ambiante, les épinards perdent 30 % de leurs vitamines C en 24 heures, le chou peut perdre la totalité de sa vitamine C en 5 jours (Rafal, 2001).

### Métabolisme de la vitamine C

La vitamine C est absorbée au niveau de la partie basse de l'intestin grêle, elle est concentrée dans les muscles et dans le foie sans être véritablement stockée. Elle nécessite donc un apport quotidien. C'est un nutriment essentiel qui ne peut être synthétisé par l'homme en raison de l'absence de l'enzyme L-gulonolactone oxydase (Moritz et al., 2020).

La biodisponibilité de la vitamine C d'origine naturelle et celle synthétique semble identiques. Cela est probablement dû au fait que la vitamine C a une biodisponibilité élevée et que des changements mineurs n'ont pas de conséquences. L'absorption de la vitamine C est relativement lente, on atteint les concentrations plasmatiques après 2 à 4 heures. La grande majorité de la vitamine C est éliminée par les reins. Environ 20 % de l'excrétion urinaire correspond à l'acide ascorbique non métabolisé. La vitamine C est réabsorbée de manière efficace et saturable par les voies urinaires afin de maintenir les taux plasmatiques homéostatiques de vitamine C. A des doses quotidiennes de 20 à 60 mg, presque aucune vitamine C n'est excrétée dans les urines dans les 24 heures, tandis qu'une dose de 100 mg entraîne l'excrétion de 25 % de la dose de vitamine C et les doses égales ou supérieures à 500 mg sont presque entièrement excrétées (Doseděl et al., 2021).

### Besoins en vitamine C :

Les besoins sont diversement appréciés selon que l'on souhaite prévenir une carence ou optimiser des performances. Les apports journaliers recommandés en vitamine C sont de 200 mg par jour. Une quantité de 10mg par jour en vitamine C est suffisante pour prévenir l'apparition du scorbut (Efsa.europa, 2021).

### Carence en vitamine C :

On parle hypovitaminose lorsque la vitamine C plasmatique est inférieure à 23 $\mu$ mol/l. La carence en vitamines C reste encore répandue dans les pays occidentaux, notamment en raison d'un apport insuffisant dans l'alimentation, des mauvaises hygiènes de vie (tabac...), du stress... Une carence en vitamines C entraîne une immunité altérée et une plus grande sensibilité aux infections. On estime entre 10 à 50 % de la population française reçoivent des quantités insuffisantes de vitamine C. Cependant, les carences sévères restent rares (< 11 $\mu$ mol/L). Ces carences peuvent être à l'origine du scorbut. Il est caractérisé par un affaiblissement des structures collagéniques et entraîne une mauvaise cicatrisation des plaies et une immunité altérée. Mais également par une sensibilité plus importante aux infections.

La consommation en vitamine C dans l'alimentation est en constante baisse dans la population, ce qui est corrélé avec l'augmentation de maladies liées à la carence en vitamines C (Carr and Maggini, 2017).

### Les rôles de la vitamine C :

#### - **Rôle antioxydant et immunitaire**

La vitamine C est un puissant antioxydant et un cofacteur d'enzyme biosynthétique et régulatrice de gène. La vitamine C contribue à la défense immunitaire en soutenant diverses fonctions cellulaires du système immunitaire inné et adaptatif. Elle joue également un rôle dans le système anti-infectieux de l'organisme en agissant sur les phagocytes et donc dans la destruction microbienne. Son activité anti oxydative est liée à sa forme active, l'ascorbate. C'est un agent piègeur de radicaux libres. Son rôle anti oxydant est également lié à l'action régénérante de la vitamine E, une autre vitamine antioxydante puissante (Carr and Maggini, 2017).

#### - **Rôle dans l'énergie cellulaire**

La vitamine C a un rôle de cofacteur d'enzymes biosynthétiques, notamment celles nécessaires à la stabilisation de la structure tertiaire du collagène. Et celles responsables de la biosynthèse de la carnitine, une molécule essentielle au transport des acides gras dans les mitochondries pour générer l'énergie métabolique. Elle joue un rôle important dans la production d'énergie par bêta-oxydation [Annexe VI :Figure 22]. La vitamine C est également un cofacteur des enzymes impliqués dans les synthèses des hormones catécholamines (noradrénaline, vasopressine : hormone au cœur de la réponse aux infections sévère cardiovasculaire) (Tardy et al., 2020).

#### - **Rôle dans le système nerveux central**

La concentration de l'acide ascorbique est élevée dans le système nerveux central. Le système nerveux maintient une concentration élevée en vitamine C même lorsque l'organisme est en carence. Plusieurs études suggèrent un rôle neuroprotecteur de la vitamine C sans pour autant élucider le mécanisme. On pense à l'implication de neurotransmetteurs comme la dopamine, la norépinephrine et la sérotonine. La vitamine C pourrait aussi jouer un rôle dans la synthèse des cellules gliales et de la myéline. C'est un cofacteur des enzymes qui catalysent la formation des catécholamines (noradrénaline, adrénaline) et des enzymes actives dans la biosynthèse des neuropeptides (Doseděl et al., 2021).

#### - **Rôle dans le fonctionnement endocrinien**

Elle participe au métabolisme des glucides, du fer (la vitamine C augmente l'absorption du fer), des glandes surrénales, de la thyroïde, des glandes sexuelles.

### Contre-indication et interaction médicamenteuse :

Aucune contre-indication pour des doses inférieures à 1 gramme par jour n'existe chez l'adulte. Il est recommandé d'éviter de consommer des complexes de vitamines qui contiennent à la fois de la vitamine C, du cuivre et du fer. Ensemble, ils peuvent entraîner ce qu'on appelle une « bombe oxydative ».

### Toxicité de la vitamine C :

Il n'existe pas de toxicité à dose usuelle. A forte dose, la vitamine C peut provoquer des troubles digestifs comme des diarrhées, de l'excitation nerveuse avec des insomnies, des calculs rénaux (Doseděl et al., 2021).

### Efficacité de la vitamines C

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la vitamine C puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 29: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine C (Vidal, 2021n)].

## **4. Principaux minéraux et oligoéléments**

### **A. Le magnésium**

Le magnésium se trouve principalement dans la cellule et agit comme contre ion pour l'ATP, c'est un cofacteur de plus de 600 systèmes enzymatiques. Il agit en régulant diverses réactions biochimiques dans le corps (synthèse des protéines, transmission et conduction neuromusculaire, contrôle de la glycémie, régulation de la pression artérielle). Il est indispensable à la synthèse de l'ADN et ARN, à la reproduction. Il est notamment essentiel dans la synthèse des neurotransmetteurs et dans le métabolisme énergétique.

Le magnésium joue un rôle dans le métabolisme phosphocalcique en agissant sur l'hormone parathyroïdienne (PTH) et sur différentes étapes de l'hydroxylation de la vitamine D. Il participe aussi à la régulation de la kaliémie en diminuant l'excrétion rénale de potassium.

On retrouve 1000 à 1100 mmol (24 g) de magnésium dans l'organisme dont 1 % dans l'espace intracellulaire, le reste est stocké dans les os et les muscles.

Lors de l'ingestion du magnésium, il est absorbé par le tube digestif. Cette absorption est favorisée par la vitamine D, la PTH ou encore les œstrogènes et est limitée par l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie. Il est éliminé majoritairement par les reins. La vitamine B6 permet une meilleure fixation du magnésium, c'est pourquoi elle est retrouvée dans de nombreuses formules contenant du magnésium (Minetto et al., 2016).



### Les différents sels de magnésium :

Le magnésium peut être différencié en fonction de son sel associé. Il existe plusieurs catégories : les organiques, les inorganiques et les formes complexées. Ces sels vont conditionner la tolérance, la biodisponibilité ou encore l'activité du magnésium.

Les sels de première génération, appelé aussi sels inorganiques (oxyde, chlorure, hydroxyde, sulfate, carbonate) ont l'avantage d'être peu coûteux, mais ils sont souvent mal tolérés et peuvent provoquer des troubles du transit comme des diarrhées. Les sels de deuxième génération ou organiques (citrate, gluconate, lactate, aspartate, glutamate) sont mieux tolérés. Les sels de troisième génération ou les formes complexées (bisglycinate, glycérophosphate, hydrolat de protéines de riz) sont protégés par des brevets. L'assimilation est meilleure, car l'association permet l'utilisation de nouvelles voies d'absorption.

La biodisponibilité du magnésium est très variable en fonction du sel. L'apport en magnésium peut être très important, mais l'absorption sera très faible. Des études mettent en évidence que les sels organiques permettent une meilleure biodisponibilité par rapport aux sels inorganiques. Les nouveaux complexes de magnésium présentent une biodisponibilité encore plus importante. Des études montrent que plus le magnésium sera absorbé et plus les effets indésirables laxatifs seront moindres et donc plus le magnésium sera toléré (Firoz and Graber, 2001).

### Sources du magnésium

Le magnésium est présent dans presque tous les aliments mais principalement dans les aliments les plus caloriques. On le retrouve principalement dans les agrumes, les bananes, les céréales complètes (flocons d'avoine, son...), le cacao, le chocolat, les crustacés, les poissons gras, la figue, les fromages durs, les fruits secs, les légumes (épinard, haricot secs et verts, maïs, pois cassé, soja...), le pain complet (Rafal, 2001).

### Besoins en magnésium

Les apports journaliers recommandés sont de 420mg/j pour les hommes et 360mg/j pour les femmes (Efsa.europa, 2021).

### Carences en magnésium

La carence en magnésium est l'une des carences les plus symptomatologiques. Les carences en magnésium sont assez fréquentes. On estime entre deux tiers et trois quarts de la population française seraient en carence. Cette carence est notamment due à une consommation moins importante de céréales, pain complet, légumes et fruits secs.

Lors d'une carence en magnésium, on peut constater des signes d'hyperexcitabilité motrice comme des crampes musculaires, des contractures ou encore des spasmes. On peut retrouver des signes

d'hypersensibilité comme des fourmillements des extrémités et autour de la bouche. Des troubles neuro-végétatifs peuvent également apparaître, tels que de l'anxiété, une déprime ou des insomnie et vertiges. Il existe aussi des troubles gastro-intestinaux, des troubles cardiovasculaires avec des palpitations ou des douleurs pseudo-angineuses, des troubles gynécologiques ou encore des troubles trophiques avec des fragilités des ongles, des tendances aux caries (Volpe, 2013)...

### Toxicité du magnésium

La toxicité du magnésium est essentiellement rénale en particulier si l'apport quotidien est supérieur à 1 gramme par jour. Il y a un risque de précipitation de sels phospho-magnésiens dans les urines. Le surdosage en magnésium provoque des troubles du transit qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

### Les rôles du magnésium :

#### - **Rôle dans la production d'énergie cellulaire :**

Le magnésium a un rôle important dans la production et l'utilisation de l'ATP. Chaque molécule d'ATP doit se lier à un ion magnésium pour composer la forme active biologiquement. Dans les cellules, la plupart de l'ATP est présent sous forme de complexe Mg-ATP. Ces complexes sont des cofacteurs pour plusieurs kinases lors de la glycolyse par exemple. Le magnésium agit également comme régulateur de certains enzymes dans le cycle de l'acide citrique. Le complexe ATP-Mg permet aussi la migration de l'ATP dans le cytosol et donc de fournir de l'énergie au sein de la cellule.

#### - **Rôle dans le système nerveux**

Le magnésium est impliqué dans le transport actif à travers les membranes cellulaires du potassium et du calcium. Le magnésium est important pour le système nerveux, et notamment dans la coordination neuromusculaire. Il a un rôle clé dans la transmission neuronale au niveau cellulaire, aussi bien dans la membrane présynaptique que dans la membrane postsynaptique.

Une carence en magnésium peut provoquer l'augmentation des neurotransmissions glutamatergiques et donc provoquer un stress oxydatif et potentiellement une mort cellulaire.

### Efficacité du magnésium

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant du magnésium puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V :

Tableau 30: Règles des allégations de santé autorisées pour le magnésium (Vidal, 2021o)].

## B. Le fer

Le fer est un minéral essentiel à la vie des hommes et des animaux. Le fer est absorbé en fonction des besoins dans la partie haute de l'intestin, capté par la ferritine et est stocké dans la moelle, la rate et le foie. C'est un circuit qui recycle en permanence le fer des protéines et n'est éliminé qu'en très faible quantité par les selles, et encore moins par les urines. Quand le globule rouge meurt, le fer des hémoglobines est utilisé pour fabriquer d'autres cellules sanguines.

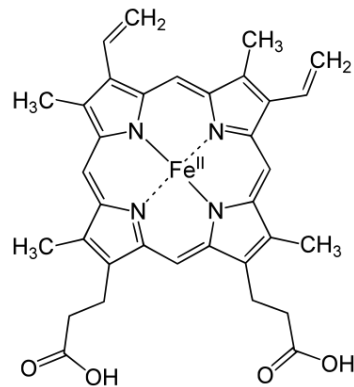


Figure 16: Structure de l'hème b

### Sources en fer

On retrouve deux types de fer selon sa provenance (Verna et al., 2021):

- Le fer « héminique », d'origine animale. Présent essentiellement dans le boudin, la viande (viandes rouges, abats, foie), les œufs, le poisson et les fruits de mer (coquillages, huîtres, moules). Il représente 10 à 15% du fer total, mais il est parfaitement absorbé.
- Le fer « non-héminique », d'origine végétale. Présent surtout dans les céréales (céréales complètes, farine de soja), les légumes (chou, asperge, légumes à feuilles type épinard, persil, poireau...), les fruits (fruits secs), les produits laitiers et les légumineux (lentilles, haricot blanc). Il est plus important en quantité, mais il est beaucoup moins absorbé, environ 8 % seulement.

### Besoins en fer

Les apports journaliers recommandés sont très variés selon le sexe et l'âge. Ils ont de 5 à 10 mg chez l'homme et 15 à 20 mg chez la femme (Efsa.europa, 2021).

### Carences en fer

La carence en fer reste très fréquente malgré sa faible élimination et son cycle fermé. Il a été suggéré que 20 % de la population mondiale souffre d'une carence en fer. La menstruation féminine est la seule cause physiologique de la perte de fer (entre 10 à 15mg par jour de saignement).

Une carence en fer peut provoquer des symptômes d'anémie, tels que pâleur, fatigue, baisse de résistance physique ou de concentration, essoufflement à l'effort... (Benton, 2008).

La quantité de fer stockées dans l'organisme se dose grâce à la ferritine (Verna et al., 2021):

- Elle est normale aux alentours de 60mg/ml.
- Un déficit avéré est autour de 30gm/ml.
- L'absence de réserve est inférieure à 10mg/ml.

### Toxicité du fer

Malgré le rôle clé du fer dans le transport de l'oxygène, l'excès en fer peut être toxique pour les cellules, car il peut favoriser la génération de radicaux libres via la réaction de Fenton dans lequel le fer réagit avec le peroxyde d'hydrogène et produit des radicaux d'hydroxyles avec des conséquences plus ou moins délétères. Mais cette action pro-oxydatif du fer reste limitée de par l'autorégulation de l'organisme. De plus, seul le fer libre peut participer à la réaction de Fenton et donc cela limite les réactions.

Malgré une carence fréquente, une grande partie de la population ne présente pas de carence en fer. Une supplémentation systématique en cas de fatigue par exemple peut s'avérer dangereuse. En effet, une supplémentation intempestive en fer peut gêner la fixation des autres nutriments. Il est donc nécessaire de faire attention à une supplémentation inutile en fer (Chifman et al., 2014).

L'ingestion de fer élémentaire\* à (Yuen and Becker, 2021) :

- 20 mg/kg/ jour n'est pas toxique ;
- 20 mg/kg/ jour - 60 mg/kg/ jour entraîne des symptômes modérés ;
- Plus 60 mg/kg/ jour peut entraîner une toxicité grave entraînant la mortalité.

\*Le fer en comprimé est souvent formulé en :

- sulfate ferreux à 325 mg (soit 20% ou 65 mg de fer élémentaire)
- gluconate ferreux à 300 mg (soit 12% ou 36 mg de fer élémentaire)
- fumarate ferreux à 100 mg (soit 33% ou 33 mg de fer élémentaire)

### Interaction médicamenteuse et contre-indication

Le thé et le café diminuent fortement l'absorption en fer. Le fer doit donc être pris à distance de ces besoins. Certaines études recommandent de réduire la consommation de thé et de café pendant la période de la supplémentation.

Le zinc et le fer peuvent s'annuler mutuellement pour leur absorption. Il est recommandé de ne pas les associer.

Les vitamines C et E, le calcium et les protéines animales augmentent quant à eux l'absorption intestinale du fer (Vidal).

### Les rôles du fer :

#### - **Rôle dans la production d'énergie cellulaire :**

Le fer est inclus dans la structure porphyrine des enzymes de l'hème. Parmi les 40 protéines constituant la chaîne respiratoire, il y a six protéines de fer héminiques différentes et six autres contenant un complexe fer-soufre. Notamment, on retrouve une enzyme clé dans le cycle de l'acide citrique. [Annexe VI :Figure 22].

#### - **Rôle dans le transport de l'oxygène :**

Le fer est essentiel au vivant puisqu'il est nécessaire à la fabrication de l'hémoglobine et dans le transport de l'oxygène.

Environ deux tiers du fer se trouvent dans l'hémoglobine sous forme ferreux ( $Fe^{2+}$ ), permettant ainsi une liaison réversible de l'oxygène. Une molécule d'hémoglobine peut ainsi transporter quatre molécules d'oxygène. Le rôle de l'hémoglobine découle de la capacité du fer d'acquérir rapidement de l'oxygène au contact des poumons et de libérer de l'oxygène au besoin pendant la circulation à travers les tissus.

#### - **Rôle dans le système nerveux :**

Le fer est reconnu pour être essentiel à la différenciation et à la prolifération neuronales. La carence en fer affecte les processus neuronaux tels que la myélinisation, l'arborisation dendritique et la plasticité neuronale.

### Efficacité du fer

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant du fer puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [0 : Tableau 31: Règles des allégations de santé autorisées pour le fer (Vidal, 2021p)Tableau 31].

## **C. Le zinc**

Le zinc est un oligoélément essentiel crucial pour la croissance, le développement et le maintien de la fonction immunitaire. Il représente 10 % du protéome humain. C'est le deuxième micro-nutriment le plus abondant dans le corps humain après le fer. Le corps ne possède pas de système de stockage propre au zinc. Il est retrouvé principalement dans les muscles, les os, la peau et le foie.

### Sources du zinc

Le zinc est retrouvé dans les aliments d'origines animales et végétales. Celui contenu dans les aliments d'origine animal a une meilleure biodisponibilité que celui des végétaux.

Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes rouges, certains crustacés, les légumineuses, les céréales entières (Vidal, 2021b).

Dans les compléments alimentaires, la biodisponibilité n'est pas la même. Le zinc associé aux acides aminés comme l'aspartate, la cystéine et l'histidine a une meilleure disponibilité. Puis on retrouve le zinc associé au chlorure, au sulfate et à l'acétate. L'oxyde de zinc présente la biodisponibilité la plus faible.

### Métabolisme du zinc

Il est essentiel à la structure des protéines. Il est présent dans la structure d'un grand nombre de facteurs de transcriptions et dans un grand nombre d'enzymes permettant ainsi de nombreuses voies métaboliques. Le zinc est donc majeur dans les processus cellulaires, dans la croissance et le développement, dans la synthèse de l'ADN et dans la transcription de l'ARN.

Le tractus gastro-digestif est le principal site de régulation de l'équilibre du zinc. Le zinc est principalement absorbé dans le duodénum, l'iléon et le jéjunum par un processus médié par des transporteurs ou plus rarement par diffusion passive. Après son entrée dans le duodénum, le zinc passe dans la circulation sanguine. La distribution se fait par le sérum où environ 84% du zinc est lié à l'albumine, 15% aux  $\alpha$ 2-globulines et 1% aux acides aminés. L'homéostasie cellulaire du zinc et sa distribution intracellulaire sont contrôlées par des protéines de transport et de liaison spécialisées. Le transport du  $Zn^{2+}$  à travers les bicouches lipidiques est assuré par deux familles de protéines (ZIP : famille d'importateurs de zinc et ZNT : famille de transporteurs de zinc).

L'homéostasie du zinc permet le maintien du zinc plasmatique entre 10 et 18  $\mu$ mol/L. Cependant, le zinc plasmatique ne représente que 0,1 % du zinc corporel total (Gammoh and Rink, 2017).

### Besoins en zinc :

Les apports journaliers recommandés pour le zinc sont de 8 mg par jour pour les femmes et 12 mg par jour pour les hommes. Il dépend de plusieurs facteurs comme le poids, l'âge, le sexe, les comorbidités, le stress. Le zinc est un élément avec un pool plasmatique mineur de l'ordre de 20  $\mu$ mol/L et un renouvellement rapide. Il n'y a pas de réserve de zinc dans le corps (Gammoh and Rink, 2017).

### Carence en zinc :

La carence modérée en zinc est relativement courante et est estimée entre 15 et 20 % de la population. Elle touche majoritairement les pays en développement. Mais elle est également présente dans les pays développés. Plusieurs facteurs entrent en compte dans la carence en zinc, notamment le mode de vie (végétarien...), les maladies chroniques... Une carence en zinc entraîne entre autres un

déficit du système immunitaire. La carence sévère est plus rare, elle est souvent due à une malnutrition sévère. Une carence en zinc peut aussi être due à une hypoalbuminémie (Prasad and Bao, 2019).

#### Toxicité du zinc :

L'intoxication orale aiguë au zinc (dès 2 g de zinc) peut provoquer des troubles gastro-intestinaux et notamment des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des hémorragies gastro-intestinales ainsi que de la fièvre.

Il est recommandé de ne pas dépasser 40 mg par jour en zinc au risque de provoquer des effets indésirables en commençant par des troubles gastro-intestinaux. Des doses plus élevées ne doivent être administrées que pendant de courte période et le patient doit être suivi de près.

L'ingestion de doses de zinc variant de 100 à 150mg par jour pendant une longue période perturbe le métabolisme du cuivre et induit une baisse des taux sériques de cuivre, une microcytose, une neutropénie et un affaiblissement du système immunitaire. Un surdosage en zinc peut donc provoquer un effet inverse de l'effet attendu, notamment un effet pro-oxydant ou encore une diminution de l'immunité. L'ingestion de plus grande quantité entre 200 et 800 mg par jour peut entraîner une anorexie, des vomissements et une diarrhée (Johnson, 2020).

#### Les rôles du zinc

##### - **Rôle antioxydant et anti-inflammatoire :**

Le zinc est un puissant antioxydant. Il agit comme inhibiteur de l'oxydation de macromolécules telles que les acides nucléiques et les protéines. Il interagit avec plusieurs enzymes essentiels dans le système de défense anti oxydatif, notamment des enzymes qui entrent en jeu dans la capture des espèces réactives de l'oxygène.

Lors d'une exposition à long terme d'un stress oxydant, le zinc induit certaines substances antioxydantes ultimes en particulier les métallothionéines (MT). Ce sont des protéines qui se lient jusqu'à sept fois aux ions zinc. Elles agissent comme un tampon cellulaire pour le zinc et permettent notamment le maintien des concentrations physiologiques du zinc. En effet, un excès et un déficit en zinc peuvent avoir un effet pro-oxydant.

Lors d'une exposition aiguë, le zinc retarde le processus oxydatif via la stabilisation des protéines sulfhydriles. Le zinc antagonise les réactions catalysées par les métaux de transition, telle que la réduction de la formation de radicaux libres (formation d'hydroxyle à partir du peroxyde d'hydrogène et de l'oxygène).

Le zinc est un cofacteur de la superoxyde dismutase qui neutralise les anions superoxydes pour produire du peroxyde d'hydrogène.

Le rôle anti-inflammatoire du zinc aboutit à terme à une régulation à la baisse de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Les processus inflammatoires sont associés à des changements remarquables de

l'homéostasie du zinc. La réponse de phase aigüe diminue rapidement la concentration sérique de zinc en raison de la redistribution du zinc du plasma dans les organes, en particulier le foie.

Le zinc est par exemple capable de moduler l'activité de la voie de signalisation du facteur nucléaire- $\kappa$ B et peut donc affecter indirectement l'expression de nombreux gènes impliqués dans les réponses immunitaires (Jarosz et al., 2017).

#### - **Rôle dans l'immunité innée et adaptative**

Le zinc a un effet incontestable sur l'immunité innée et adaptative. Il est essentiel pour maintenir la structure et la fonction de la barrière membranaire. Sa carence endommage les cellules épidermiques et les revêtements des voies gastro-intestinale et pulmonaire, ce qui facilite l'entrée de pathogènes potentiels et d'agents nocifs dans le corps. Les premières cellules qui reconnaissent et éliminent les agents pathogènes envahissants sont des cellules du système immunitaire inné notamment les cellules polymorphonucléaires (PMN), les macrophages et les cellules Natural killer (NK). Une carence en zinc entraîne une chimiotaxie réduite des PMN et une phagocytose diminuée. La destruction d'agents pathogènes après phagocytose repose entre autres sur l'activité de la NADPH oxydase qui peut être inhibée par une carence en zinc ou un excès de zinc. De plus, le zinc augmente l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales *in vitro* et affecte la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ .

Le zinc joue également un rôle dans l'immunité adaptative, la carence en zinc est responsable de l'atrophie thymique et de la lymphopénie des lymphocytes B, affectant la production d'anticorps. Le zinc est également crucial pour l'équilibre entre les différents sous-ensembles de lymphocytes T (Jarosz et al., 2017).

#### - **Rôle dans le système nerveux**

Le zinc est considéré comme essentiel pour la formation et la migration des neurones et pour la formation des synapses neuronales. Il est présent dans les vésicules synaptiques de neurones spécifiques, où il joue un rôle majeur dans le contrôle de l'excitabilité synaptique en modulant la neurotransmission médiée par le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique. Les neurones ont des systèmes homéostatiques pour maintenir un niveau non-toxique de zinc. En effet, le zinc peut être fortement neurotoxique.

#### Efficacité du zinc

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant du zinc puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 32: Règles des allégations de santé autorisées pour le zinc (Vidal, 2021b)]



### **III. Les autres composés des compléments alimentaires**

#### **1. Les plantes médicinales**

##### **A. Le ginseng**

Le ginseng est une plante traditionnelle de la médecine chinoise utilisé depuis plus de 5 000 ans. Les préparations de ginseng résultent de plusieurs espèces de *Panax*. On décompte actuellement treize espèces. Les plus couramment utilisées sont le *Panax quinquefolius* ou ginseng américain cultivé aux Etats unis et au Canada et le *Panax ginseng* ou ginseng coréen cultivé en Chine et en Corée.

##### Pharmacologie du ginseng

Les composés bio actifs du ginseng sont des glycosides triterpéniques nommé ginsénosides. De nombreux procédés existent pour permettre au ginseng de préserver son efficacité, notamment la cuisson à la vapeur (ginseng rouge), le séchage à l'air et la fermentation (ginseng rouge fermenté). Cependant, ces procédés réduisent de moitié la quantité de ginsénosides par rapport aux racines fraîches. La quantité restante varie entre 14 et 18mg/g. Ces procédés modifient également la qualité des ginsénosides.

Le ginseng administré par voie orale est métabolisé par la microflore intestinale via des réactions de déglycosylation, d'oxygénation et d'hydratation. La déglycosylation permet la formation du composé actif avec un effet pharmacologique (20-O-β-D-glu-copyranosyl-20 (S) -PPD ou composé K). Le ginseng rouge fermenté produit le composé actif K plus rapidement et en plus grande quantité (Mancuso and Santangelo, 2017).

##### Toxicité du ginseng

La dose toxique chez l'homme n'est pas réellement établie. La toxicité a été étudiée chez l'animal et les résultats diffèrent selon l'animal et les études. La dose létale médiane varie entre 750mg/kg à 5000mg/kg. Ces doses restent relativement hautes et donc ne posent pas de problème pour l'usage thérapeutique de la racine (Mancuso and Santangelo, 2017).

##### Effet indésirable du ginseng

A petite dose le *P. ginseng* et *P. quinquefolius* sont bien tolérés. On peut constater des effets sur le système nerveux central à forte dose (plus de 2,5g par jour), tels que des insomnies, des tachycardies, de l'hypertension et de la nervosité.

Le ginseng peut également provoquer des maux de tête et des troubles gastro-intestinaux.

### Interaction et précautions

Le ginseng a un effet pro-œstrogène bien connu. Il doit donc être utilisé avec prudence chez les femmes sous progestatifs au risque de provoquer une augmentation des effets indésirables.

Le ginseng a un effet anti-coagulant. C'est pour cette raison qu'il est contre-indiqué avec les traitements anticoagulants au risque de provoquer une hémorragie.

Les personnes immunodéprimées doivent également éviter la prise de ginseng en raison de son effet immunomodulateur.

Les femmes enceintes et allaitantes doivent éviter la prise de ginseng. Les études chez l'animal ne sont pas unanimes sur l'innocuité du ginseng. (Mancuso and Santangelo, 2017).

### Efficacité du ginseng

Par manque de preuves scientifiques, EFSA a décidé que les compléments alimentaires contenant du ginseng ne peuvent pas prétendre soulager la fatigue liée au stress (Efsa.europa, 2021).

## **B. La caféine**

La caféine ou 1,3,7 - triméthylxanthine est l'un des stimulants les plus consommés au monde, en particulier sous forme de café. La caféine est contenue dans plus de soixante plantes connues. La source la plus connue est le café, mais on la retrouve aussi dans le thé, le cacao, les sodas, les boissons énergisantes [Annexe VIII : Figure 24], certains médicaments et compléments alimentaires. Historiquement, la caféine est utilisée pour améliorer les performances physiques, ainsi que la concentration et la mémoire.

### Pharmacologie de la caféine

La caféine est un antagoniste des récepteurs de l'adénosine. Les effets de la caféine sur la performance se produisent en grande partie à travers son occupation des récepteurs adénosine, notamment les récepteurs A1 et A2A. Ces récepteurs sont liés aux fonctions du cerveau associées au sommeil, à l'éveil et à la cognition.

Elle est absorbée efficacement et rapidement par l'estomac et l'intestin grêle. La concentration plasmatique maximale est atteinte 30 à 60 minutes après la consommation.

Cependant, des concentrations plasmatiques maximales atteintes entre 15 et 120 min ont été rapportées, en raison de différences interindividuelles et d'un retard de vidange gastrique. La demi-vie de la caféine varie entre 2 et 12 heures en raison des variations interindividuelles.

La caféine affecte le système cardiovasculaire avec un effet inotrope et chronotrope positif et le système nerveux central avec une stimulation de l'activité locomotrice et leurs effets de types anxiogènes.

Lors de la consommation de caféine en journée, une privation de sommeil peut s'ensuivre ainsi que des déficits de performance ressentis au cours de la journée suivante. La consommation de caféine le jour entraîne une diminution de la 6-sulfatoxymélatonine le principal métabolite de la mélatonine la nuit suivante. C'est l'un des mécanismes de la privation de sommeil dû à la caféine (O'Callaghan et al., 2018).

### Toxicité de la caféine

Un arrêt soudain de la consommation moyenne de caféine peut entraîner un syndrome de sevrage qui peut se caractériser par des maux de tête modérés à sévères, une augmentation de l'anxiété et de la dépression et une réduction de la vitesse des tâches motrices simples.

Les doses toxiques pour la caféine sont difficiles à établir. Elle varie en fonction des conditions physiques, des affections ou maladies préexistantes ou encore des facteurs génétiques.

Une étude montre que la consommation de caféine à dose de 600 mg par jour augmente la pression artérielle et que cette augmentation n'était pas abolie au bout de 5 jours.

Une autre étude montre que la consommation de 250 mg de caféine par jour chez les non-consommateurs de caféine augmente la pression artérielle et n'a pas d'effet sur les personnes consommant habituellement de la caféine (Cappelletti et al., 2015).

L'efsa recense une consommation moyenne de 37 à 319 mg par jour de caféine chez les adultes. Elle donne également un cadre pour la consommation en caféine, avec la recommandation de consommer au maximum de 400 mg par jour de caféine (soit en moyenne 5,7mg/kg/j) pour les adultes en bonne santé. L'efsa précise également qu'une dose de 100 mg par jour de caféine peut affecter les schémas de sommeil chez certains adultes (EFSA, 2015).

### Interactions médicamenteuses et Précaution à prendre

La caféine est métabolisée par l'enzyme CYP1A2 et agit comme inhibiteur compétitif de cet enzyme, pouvant interagir avec un large éventail de médicaments psychiatriques, notamment des agents antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques et sédatifs. Ces interactions peuvent entraîner des effets secondaires liés à la caféine ou aux médicaments qui peuvent compliquer le traitement psychiatrique.

Plusieurs études suggèrent que la consommation à long terme et en grande quantité de caféine pourrait déclencher des troubles psychiatriques, allant de l'anxiété à la dépression, et même à la psychose (Cappelletti et al., 2018).

### Effet indésirable de la caféine

La caféine peut avoir de nombreux avantages comme le potentiel d'améliorer la performance, mais elle peut avoir des effets indésirables majeur comme la privation de sommeil ou encore la dépendance.

Les intoxications mortelles liées à la caféine sont très rares et sont souvent causées par l'ingestion de médicament ou de produits à base de caféine en vente libre et/ou diététique. Le danger de la caféine repose sur la large diffusion de la substance, qui se traduit par une consommation élevée partiellement consciente, en raison de la difficulté de connaître la quantité réelle de caféine ingérée quotidiennement. La consommation de caféine peut augmenter la pression artérielle, notamment lorsqu'elle est consommée en excès ou lorsqu'il y a une comorbidité de maladies cardiovasculaires. La dose toxique n'est pas réellement connue. Des toxicités graves telles que des convulsions et des arythmies cardiaques, observées avec des concentrations plasmatiques de caféine supérieures ou égales à 15 mg/L ont causé un empoisonnement ou, rarement, la mort. Cependant, des concentrations de caféine de 80 à 100 mg/L sont considérées comme mortelles. Une consommation de 3 à 6 mg/kg est considérée comme sûre. (Cappelletti et al., 2018).

### Efficacité de la caféine

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant de la caféine puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 33: Règles des allégations de santé autorisées pour la caféine (Vidal, 2021q)].

## **2. Acide gras**

Les acides gras sont des molécules organiques composées d'une chaîne carbonée. Cette chaîne carbonée peut être dépourvue de double liaison pour les acides gras dits saturés (AGS) et peut avoir une ou plusieurs doubles liaisons pour les acides gras dits monoinsaturés (AGMI) ou polyinsaturés (AGPI). Les acides gras polyinsaturés (Acide linoléique : oméga-6 et acide alpha-linoléique : oméga-3) sont dits essentiels, car ne peuvent pas être produits par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation.

### **A. Oméga 3 et oméga-6**

Les acides gras oméga-3 sont les principaux éléments constituant les membranes cellulaires. Les oméga-3 et 6 sont composés d'une longue chaîne de carbone avec une double liaison située respectivement à 3 carbones et 6 carbones de l'extrémité méthyle. Cette double liaison est impossible à insérer par l'homme, mais il est possible d'ajouter des carbones vers l'extrémité carboxyle (anses, 2019).

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés. Il en existe trois types principaux :

- L'acide alpha-linolénique (ALA) : c'est un des acides gras essentiels, c'est-à-dire qu'il n'est pas produit par l'organisme et doit obligatoirement être apporté par l'alimentation. Il est principalement présent dans les huiles végétales.
- L'acide eicosapentaénoïque (EPA) : c'est un acide gras synthétisé par l'organisme mais uniquement en présence d'ALA. Les principales sources sont les poissons gras et donc les huiles de poissons.
- L'acide docosahexaénoïque (DHA) : c'est un acide gras synthétisé par l'organisme mais uniquement en présence d'ALA. Les principales sources sont les poissons gras et donc les huiles de poissons.

**Acide alpha linoléique (18:3 n-3) :** chaîne de 18 carbones, 3 doubles liaisons, la 1ère à 3 carbones de l'extrémité méthyle

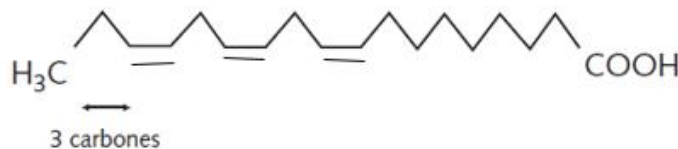


Figure 17: Structure de l'acide alpha linoléique (oméga-3)

**Acide linoléique (18:2 n-6) :** chaîne de 18 carbones, 2 doubles liaisons, la 1ère à 6 carbones de l'extrémité méthyle

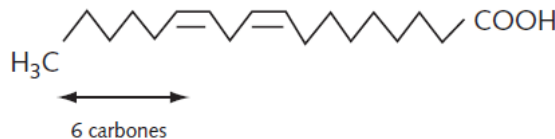


Figure 18: Structure de l'acide linoléique (oméga-6)

### Sources en oméga-3

Les principales sources en oméga-3 sont les poissons en particulier le hareng (15 % des lipides), les sardines sauvages (13 % des lipides), les œufs de goberge (18 % des lipides). Les fruits de mer sont également riches en oméga-3, mais leur consommation excessive peut être neurotoxique. Les oméga-3 sont également présents en grande quantité dans les huiles végétales, notamment les huiles de colza et soja. On peut retrouver les oméga-3 en quantité plus ou moins importante dans les produits laitiers, la viande, la volaille, la charcuterie.

Les principales sources des oméga-6 sont les huiles végétales, notamment l'huile de tournesol et de maïs. Les oméga-6 sont également présents dans les viande, les œufs... (anses, 2019).

### Métabolisme des oméga-3 et oméga-6

Le métabolisme de ces deux groupes d'acide gras suit des voies parallèles. Les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont en compétitions dans les voies métaboliques vis-à-vis des enzymes. Une grande quantité de l'un peut nuire au métabolisme de l'autre [Annexe IX : Figure 25] (NUT-Ra-omega3, 2003).

Le système nerveux central a la plus forte concentration de lipides dans l'organisme après le tissu adipeux. Le cerveau est particulièrement enrichi en acide gras polyinsaturé (AGPI) représenté par les oméga-6 et oméga-3.

### Besoins en oméga-3 et oméga-6

Les apports journaliers recommandés en oméga-3 sont de 1,6 g par jour pour les femmes et de 2 g par jour pour les hommes. Les apports journaliers recommandés en oméga-6 sont de 8 g par jour pour les femmes et 10 g par jour pour les hommes. Les apports journaliers recommandés pour les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont de 0,2 g par jour.

Le rapport oméga-6 sur oméga-3 doit être égale à 5 pour empêcher une compétition excessive entre les deux (Efsa.europa, 2021).

### Carences en oméga-3 et oméga-6

Les apports en oméga-3 sont très faibles dans la population. Ils sont estimés dans la population française entre 0,1 et 0,2 g par jour quels que soient le sexe et l'âge. Les apports en oméga-6 sont plus élevés, ils sont compris entre 1 et 2 g par jour. Cela aboutit à un rapport acide linoléique/acide alpha-linoléique trop élevé (supérieur à 10).

### Efficacité des oméga-3 et oméga-6

Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission Européenne) ont défini un cadre précis pour que des compléments alimentaires contenant des oméga-3 et des oméga-6 puissent prétendre à une efficacité. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits peuvent prétendre contribuer à certaines indications selon certaines conditions [Annexe V : Tableau 34: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus de l'huile de poisson (Vidal, 2021r), Tableau 35: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus des huiles végétales (Vidal, 2021s)].

## **IV. Les preuves d'efficacité des différents composants des compléments alimentaires**

### **1. Composition des principaux compléments alimentaires multivitaminés**

Les compléments alimentaires multivitaminés retrouvés en officine sont souvent des mélanges entre vitamines et minéraux. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes concentrés sur les vitamines présentes dans ces compléments alimentaires. Cependant, il me semble important d'évoquer les principaux minéraux retrouvés dans ces compléments alimentaires, notamment lorsqu'ils sont des composants clés, permettant au laboratoire de lui donner une allégation. Il est important de noter que les allégations sont souvent basées sur des bases biochimiques théoriques, et des caractéristiques cliniques observées lors de carences cliniques franches, plutôt que sur des données physiologiques empiriques. Il existe en effet peu ou pas d'études sur l'efficacité des compléments alimentaires multivitaminés. Les données existantes ne permettent pas de mettre en évidence l'efficacité réelle de chaque composant de ces compléments.

Les principaux compléments alimentaires destinés à l'adulte en officine sont les gammes de vitamines Berocca®, Biion3®, Centrum®, Alvityl®, Azinc®, Supradyn®, Azinc®, Vitascorbol®, Guronsan®, Solgar®. Le tableau en annexe détaille l'ensemble des compositions de ces compléments alimentaires [Annexe X : Tableau 36, Tableau 37]

On retrouve différentes catégories de compléments alimentaires multivitaminés. Certains sont fortement dosés en vitamines B, c'est-à-dire que leurs dosages sont très largement supérieurs aux apports journaliers recommandés. D'autres sont dosés normalement en vitamines B, c'est-à-dire avec les doses de valeurs journalières recommandées. Enfin, d'autres compléments sont plus spécifiques et peuvent comporter des particularités comme être enrichis en caféine [Tableau 6: Tableau comparatifs de certaines ].

Catégorie de multivitamines	Les compléments alimentaires	Les +	Les -
<b>Fortement dosée en vitamines B (supérieur aux AJR)</b>	Berocca®	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C (500mg)</li> <li>• Zinc</li> <li>• Magnésium</li> </ul>	Ne comporte pas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines D et E</li> </ul>
	Bion3® énergie	Présence de <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C (180mg)</li> <li>• Zinc</li> </ul>	Ne comporte pas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines D et E</li> <li>• Magnésium</li> </ul>
	Supradyn® énergie	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C (180mg), D et E</li> <li>• Zinc</li> </ul>	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnésium en faible quantité (45mg)</li> <li>• Fluor et phosphore</li> </ul>
<b>Dosages normaux en vitamines B</b>	Bion3® équilibre	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnésium (100mg)</li> <li>• Vitamines C (60mg) et D</li> <li>• Zinc</li> </ul>	Ne comporte pas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine E</li> </ul>
	Alvityl® vitalité	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines C (80mg), D et E</li> <li>• Zinc</li> </ul>	Présence : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnésium faible dosage (57mg)</li> <li>• Cuivre</li> </ul>
	Azinc®	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines C (120mg), D et E</li> <li>• Zinc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de magnésium</li> <li>• Présence de cuivre</li> </ul>
	Vitascorbol® multi	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines C (90mg) D et E</li> <li>• Zinc</li> </ul>	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible dose en magnésium (56 mg)</li> <li>• Cuivre</li> </ul>
	Centrum®	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnésium (100 mg)</li> <li>• Vitamines C (80 mg), D et E</li> </ul>	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuivre et phosphore</li> </ul>
<b>Les produits boost</b>	Berocca® boost	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les vitamines B</li> <li>• Caféine</li> </ul>	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C faible dose (60mg)</li> <li>• Magnésium faible dose (80 mg)</li> </ul>
	Alvityl® boost	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les vitamines B</li> <li>• Vitamine C (100mg)</li> <li>• Magnésium (112 mg)</li> <li>• Ginseng</li> <li>• Caféine</li> </ul>	
	Vitascorbol® boost	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les vitamines B</li> <li>• Caféine</li> </ul>	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C faible dose (80mg)</li> <li>• Magnésium faible dose (56 mg)</li> </ul>
	Guronsan®	Présence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamine C (500 mg)</li> <li>• Caféine</li> <li>• Glucoronamide</li> </ul>	Absence de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamines B</li> <li>• Magnésium</li> </ul>

Tableau 6: Tableau comparatifs de certaines multivitamines



## **2. Étude d'efficacité des compléments alimentaires et conseils associés**

Beaucoup d'allégations de santé sont basées sur des usages traditionnels des compléments alimentaires. Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous concentrer uniquement sur les preuves scientifiques. Dans les annexes sont détaillées les allégations de santé autorisées par les autorités européennes pour les différents micronutriments [Annexe V]. Il est donc interdit pour certaines mentions d'être revendiquées sur les notices et emballages des compléments alimentaires. Dans la suite de cette thèse, il va être mentionné de certaines de ces allégations, mais uniquement dans le but d'identifier les réels effets de ces différents composés.

Les vitamines et les autres compléments alimentaires cités ont plusieurs rôles dans l'organisme. Les indications détaillées dans cette partie sont ceux qui semblent le plus proche du conseil quotidien à l'officine chez l'adulte en bonne santé. Il existe très peu d'études sur les compléments alimentaires multivitaminés, cependant, il existe des études sur l'efficacité de chaque vitamine et autres composés. Les études existantes sur la supplémentation en multivitamines peuvent être nuancées. On peut se demander quels sont les ingrédients actifs ? Quelle est la dose optimale ? L'alimentation seule peut-elle être suffisante ? Doit-on adapter les formules selon les individus ?

Ainsi, les études qui comportent des mélanges de vitamines et minéraux sont difficilement interprétables, mais elles sont cliniquement très pertinentes. Isoler l'effet d'un seul composant est souvent cliniquement difficile. En détaillant séparément les composants de ces compléments, certains points peuvent être expliqués.

En officine, il y a de nombreuses demandes de compléments alimentaires multivitaminés. Certaines demandes sont plus récurrentes que d'autres, et concernent les principales demandes de conseil en pharmacie. Parmi eux, on retrouve des demandes de compléments alimentaires pour la prévention des allergies, pour la prévention ou le soin des affections hivernales, contre l'anxiété, le stress et la dépression, contre les insomnies, contre la fatigue, pour améliorer les performances cognitives et pour prévenir certaines pathologies cardio-vasculaires. Nous allons détailler les micronutriments qui sont potentiellement actifs pour ces indications, et indiquer s'il existe des preuves de leurs efficacités. Puis nous donnerons un niveau de preuves d'efficacité des différents micronutriments (faible, moyen et élevé). Ce niveau sera déterminé en fonction du type de données, selon s'ils ont été testés dans des études précliniques, des études cliniques avec des résultats concluants ou non. Si un micronutriment ne dispose pas d'études cliniques, et malgré les données biologiques et pré-cliniques, les preuves d'efficacité seront considérées comme faibles. S'il existe seulement quelques études cliniques, leur niveau de preuve sera considéré comme moyen. S'il existe plusieurs études cliniques, alors leur niveau de preuve sera considéré comme fort.

Lors du conseil en micronutriments, il faut noter que pour avoir un effet optimal, la supplémentation doit se faire avec des doses minimales en apports journaliers recommandés, et ne jamais dépasser les doses maximales de sécurité.

## A. Les allergies inflammatoires

### a. Définition

**Les allergies** sont des réactions immunitaires anormales liées à des antigènes ou des allergènes. Ces réactions peuvent être immédiates à travers les immunoglobulines E (IgE). Les macrophages prennent en charge les allergènes mis en contact pour la première fois par l'organisme, puis stimulent la production de lymphocyte T qui vont recruter les lymphocytes B. Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes pour produire les anticorps spécifiques, les IgE. Ils se fixent par la suite à la surface des macrophages (situés au niveau des muqueuses, de la peau et des basophiles du sang). Lors du second contact, les IgE à la surface des macrophages captent directement des allergènes et provoquent une dégranulation des macrophages en petites vésicules contenant notamment de l'histamine, des prostaglandines et des leucotriènes. L'histamine ainsi libérée va déclencher des réactions en chaîne dans l'organisme pour provoquer d'éventuels symptômes de l'allergie.

Les réactions allergiques peuvent également être retardées via la médiation des lymphocytes T. Cette réaction allergique est basée sur un couple protéine/allergène. Ce couple est reconnu par les cellules de Langerhans situées dans l'épiderme. Les cellules de Langerhans porteuses du couple migrent vers les ganglions lymphatiques. Ils sont présentés aux lymphocytes T CD4+ qui s'activent pour se propager dans l'ensemble des ganglions de l'organisme. Lors du second contact, les allergènes se fixent directement sur les cellules de Langerhans qui migrent vers les lymphocytes activés. Les lymphocytes spécifiques vont migrer vers l'antigène et provoquer des lésions épidermiques entre 48 et 72 heures après le contact.

Les réactions allergiques peuvent entre autres se manifester par une réaction inflammatoire de l'arbre bronchique et provoquer un asthme allergique.

Les cytokines sont médiatrices de l'inflammation. Ce sont des molécules de signalisation cellulaire importante sécrétées par diverses cellules immunitaires, innées et adaptatives, en réponse à une infection et à une inflammation. Ils comprennent les chimiokines, les interférons, les interleukines et les TNF qui modulent les réponses immunitaires. Les cytokines peuvent donc déclencher des réponses pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

*b. Les micronutriments utilisés pour prévenir les allergies*

**La vitamine C** renforce le fonctionnement des cellules du système immunitaire notamment celui des lymphocytes T. C'est un modulateur des cytokines, elle agit notamment en inhibant des cytokines pro-inflammatoires et en stimulant les cytokines anti-inflammatoires. Des études in vitro démontrent que la vitamine C a une action réelle d'immunomodulateur. Cela pourrait donc avoir un effet sur les réactions inflammatoires provoquées par les allergènes.

De plus, elle inhibe la sécrétion d'histamine par les globules blancs et renforce la détoxification. En effet, de nombreuses études menées chez l'homme et chez l'animal ont montré qu'une supplémentation en vitamine C alimentaire ou à 1 gramme par jour diminue le taux d'histamine. Il a été également montré qu'un manque de vitamine C peut être relié à un taux anormalement haut d'histamines. Les mécanismes de la détoxification de l'histamine restent cependant inconnus (Carr and Maggini, 2017).

**La vitamine E** a plutôt une action sur les allergies respiratoires en inhibant les neutrophiles responsables de l'inflammation respiratoire. Il faut cependant faire attention à la forme de la vitamine E utilisée. L' $\alpha$ -tocophérol est anti-inflammatoire et bloque l'hyperactivité des voies respiratoires. Tandis qu'une supplémentation en  $\gamma$ -tocophérol est pro inflammatoire et augmente l'hyperactivité des voies respiratoires lors d'une allergie respiratoire. Il faut noter également que le  $\gamma$ -tocophérol inhibe l'action anti inflammatoire de l' $\alpha$ -tocophérol. Ils ont donc des actions opposées lors du recrutement des leucocytes et de l'inflammation allergique des poumons. Les protéines kinase C  $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) permettent la migration des leucocytes. Elles sont agonisées par le  $\gamma$ -tocophérol et antagonisées par l' $\alpha$ -tocophérol. Plusieurs études rapportent que le taux plasmatique d' $\alpha$ -tocophérol est faible chez les asthmatiques. Cependant, les études montrent qu'une supplémentation seule en  $\alpha$ -tocophérol n'est pas suffisante pour avoir une amélioration significative. Il faut également avoir une consommation moins importante en  $\gamma$ -tocophérol très présente dans l'huile de soja et consommé de manière importante dans plusieurs régions du monde, notamment aux Etats-Unis (Cook-Mills and Avila, 2014).

*c. Conseils en officine des compléments pour les allergies inflammatoires*

La vitamine C présente une forte preuve de son efficacité pour prévenir et diminuer la progression des allergies inflammatoires.

La vitamine E ne présente pas de preuve d'efficacité clinique pour cette indication. Son dosage n'est donc pas défini. Etant donnée le manque de données cliniques, et le rapport bénéfice risque positif, l'utilisation de la vitamine E peut être envisageable à la dose journalière recommandée [Tableau 7].

	Vitamine C	Vitamine E : Sous la forme $\alpha$ -tocophérol
Dosage	1g/ jour	Pas de données A.Q.R = 15mg/j
Niveau de preuve d'efficacité	Forte	Faible

Tableau 7: Niveau de preuves d'efficacité pour prévenir les allergies inflammatoires

Le conseil en officine pour les allergies inflammatoires se concentrerait donc sur la supplémentation en vitamine C à 500-1000 mg/jour, mais il est possible aussi de compléter en vitamine E à 15 mg/j sous forme d' $\alpha$ -tocophérol. De plus, une stimulation du système immunitaire peut être nécessaire pour cette indication. On pourrait donc appliquer les conseils ci-dessous concernant la stimulation du système immunitaire.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires contenant entre autres de la vitamine C et/ou de la vitamine E [**Annexe XIII: Fiches conseils en officine**] :

- Vitamine C : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®...
- Vitamine C + zinc : Eric Favre® vitamine C/zinc
- Vitamine E : Solgar® vitamine E...

## **B. Infection virale hivernale : rhume, grippe saisonnière...**

### *a. Définition*

**Le rhume** est une affection respiratoire bénigne due à un virus, le plus souvent de la famille des rhinovirus ou des coronavirus. On estime à 5 % les affections causées par des adénovirus, 10 à 20 % par des coronavirus, 10 à 15 % causées par le virus influenza et 5 % par les adénovirus. Au cours de l'infection, le virus entre en contact avec la muqueuse du nez et des yeux. Il se lie par la suite à des récepteurs sur les cellules épithéliales. Les cellules immunitaires déclenchent une cascade d'événements : la libération de cytokines inflammatoires, la sécrétion de fluides, le gonflement local, une augmentation de la production de mucus, une stimulation des réflexes d'éternuements et de toux. Beaucoup de symptômes des virus sont causés par l'action des cytokines. Les cytokines circulantes peuvent provoquer de la fièvre, des douleurs musculaires, une diminution de l'appétit ou encore une fatigue générale. Les symptômes apparaissent en général 1 à 2 jours après le contact avec le virus. Les premiers signes peuvent néanmoins apparaître avant 24 heures. Un rhume simple sans complication dure en général 10 jours.

**La grippe saisonnière** est une infection respiratoire causée par le virus influenza A ou B. Le virus de la grippe mute tous les ans, ce qui engendre une infection possible tous les ans chez une même personne. Elle est très contagieuse, et se propage rapidement d'une personne à l'autre, ce qui déclenche des épidémies de grippe. Une série d'interaction entre l'hôte et le virus va enclencher l'infection virale. L'infection apparaît entre 1 à 4 jours après le contact avec le virus. Les formes bénignes présentent les symptômes d'un simple rhume. Les symptômes peuvent évoluer vers de fortes fièvres, des douleurs musculaires et des courbatures, une toux sèche, des maux de tête ou encore un malaise général. Les symptômes durent en général 7 jours.

**Le système immunitaire** est un ensemble d'éléments permettant à l'organisme de se défendre contre les agents infectieux, les agents extérieurs et l'élimination des cellules tumorales. Il a la capacité de différencier le « soi » (les antigènes alimentaires, les bactéries commensales), du « non-soi » (les virus, bactéries, parasites et champignons). Le système immunitaire est composé d'une partie innée et d'une partie adaptative. Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre les pathogènes extérieurs et stimule les systèmes immunitaires adaptatifs. Il comprend de nombreuses cellules, notamment les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules natural killer, les cellules dendritiques et les granulocytes. Le système immunitaire adaptatif est composé des cellules T et B. Lors d'une agression par un pathogène, le système immunitaire s'active en déclenchant une série de réponses inflammatoires. Mais lorsque l'activation du système immunitaire est compromise, l'inflammation persiste et entraîne une inflammation chronique.

*b. Les micronutriments utilisés pour prévenir les affections virales hivernales :*

**La vitamine C**

La vitamine C est un puissant anti oxydant hydrosoluble. Elle élimine de nombreux réactifs oxydants et stimule des anti-oxydants cellulaires et membranaires (glutathion et vitamine E). Elle n'a pas un rôle antiviral propre pour lutter contre les infections virales. Le rôle de la vitamine C lors d'une infection respiratoire n'est pas clairement défini. Les études ne prouvent pas l'efficacité de la vitamine pour lutter contre le virus de la grippe ou contre d'autres virus hivernaux. Lors d'une infection, on constate une diminution progressive du taux de vitamine C, ce taux revient à la normale progressivement après l'infection. Cela suggère que la vitamine C est probablement consommée pendant une infection. C'est pourquoi, une supplémentation en vitamine C pourrait avoir un impact positif sur la récupération après une infection. Une supplémentation en vitamine C de 200 milligrammes à 1 gramme par jour peut avoir un effet bénéfique sur la gravité et la durée d'un rhume. Chez les personnes en insuffisance de vitamine C et avec une supplémentation, les données montrent une diminution de l'incidence du rhume. Les études ne font souvent pas le lien entre l'effet de la vitamine C et le statut en vitamine C. Elles indiquent également une diminution de l'incidence du rhume lors d'une activité

sportive, ainsi, il est observé une diminution de 50 % du risque de contracter un rhume après une activité physique intense (Hemilä and Chalker, 2013). Plusieurs études ont été menées sur des groupes de personnes hospitalisées pour des infections avec un statut en vitamine C faible. Les résultats montrent une réduction du temps d'hospitalisation entre 19% et 36% selon la dose de la vitamine C administré (entre 0,25 gramme et 1,6 gramme par jour) (Mochalkin, 1970).

Les études présentent que les effets potentiels de cette vitamine sur les infections virales sont plutôt dus à son action immunomodulatrice et antioxydante. La vitamine C est présente en grande quantité dans les leucocytes. Lors de la phase inflammatoire initiale, les neutrophiles migrent vers le site de l'infection et libèrent des agents antimicrobiens, c'est la chimiotaxie. Puis les neutrophiles subissent une apoptose cellulaire et sont éliminés par les macrophages. Lors d'une agression par un agent oxydant, la vitamine C est libérée par les neutrophiles pour protéger les cellules des dommages oxydatifs. La vitamine C atténue à la fois la génération d'oxydants et l'activation du facteur pro-inflammatoire NFκB (activé entre autres par les oxydants) et déclenche une cascade de l'inflammation. Les études montrent que la vitamine C améliore la migration des neutrophiles vers le site de l'infection, augmente la phagocytose des pathogènes et stimule la destruction des microbes en agissant sur l'apoptose cellulaire. De nombreuses études menées chez l'enfant et l'adulte ont montré que la vitamine C a un impact positif dans la lutte contre les infections. Il a été également montré que la supplémentation de la vitamine C à dose alimentaire ou à dose de 1 g par jour peut améliorer la capacité chimiotactique des neutrophiles et peut améliorer la phagocytose. En supplémentation quotidienne, la vitamine C peut améliorer les fonctions des cellules immunitaires, en particulier chez les personnes avec un statut en vitamine C insuffisant. Les études démontrent clairement une amélioration chez les personnes en déficit de vitamine C, les résultats sont moins nets pour les personnes sans carence en vitamine C (Carr and Maggini, 2017).

Malgré de nombreuses études sur la vitamine C, il n'est pas démontré clairement un effet bénéfique de la vitamine C prise après le début de l'infection. Malgré tout, on observe un effet positif lors de la supplémentation en vitamine C lié sans doute à son activité antioxydante. Cependant, aucun effet néfaste ou négatif n'a été mentionné. C'est pourquoi, toutes les études recommandent l'utilisation de la vitamine C pour la prévention ou le traitement du rhume (Biancatelli et al., 2020).

### **La vitamine D**

La vitamine D est un régulateur connu de l'immunité innée. L'immunité innée est la première défense de l'organisme contre les infections. Elle comprend des composantes à la fois de l'hôte et du microbiote. Elle est nécessaire pour lutter contre les agents pathogènes envahissants. La vitamine D renforce les effets antimicrobiens des macrophages et des monocytes, luttant contre des agents pathogènes. Elle renforce le chimiotactisme et les capacités phagocytaires des cellules immunitaires innées et active directement la transcription des peptides antimicrobiens. La vitamine D régule également l'immunité adaptative. Elle stimule la présentation des antigènes par les cellules dendritiques.

Elle joue également un rôle dans l'homéostasie des lymphocytes T et B. De nombreuses études menées chez des patients immunodéprimés et chez des personnes en déficit en vitamine D montrent une diminution du nombre d'infections et une diminution des symptômes infectieux après une supplémentation régulière en vitamine D (Priehl et al., 2013).

Cependant, il n'existe pas d'étude clinique sur la supplémentation de la vitamine D chez des adultes en bonne santé et/ou sans déficit en vitamine D. Étant donné le statut en vitamine D de la majorité de la population, il pourrait être recommandé de supplémenter en vitamine D lors d'infection virale.

### **La vitamine E**

La vitamine E est reconnue pour son efficacité dans la modulation de la fonction immunitaire. Cet effet est dû essentiellement à l'action anti oxydante de la vitamine E. Les études ont démontré qu'une carence en vitamines E altère les fonctions immunitaires humorales (production d'anticorps) et cellulaires (les cellules T). Une supplémentation en vitamine E améliore les fonctions immunitaires innées et adaptatives, notamment l'activité des cellules NK et de la capacité phagocytaire des macrophages.

La modulation de l'immunité par la vitamine E s'explique dans un premier temps par un effet direct de la vitamine E sur la membrane. Les cellules immunitaires sont riches en vitamines E. Elle protège donc les membranes cellulaires contre les agressions oxydatives. En empêchant les dommages des lipides membranaires, la vitamine E permet d'aider le maintien de l'intégrité de la membrane et donc de ces fonctions dans la transduction du signal, la production des protéines et de la production des médiateurs immunitaires. D'autre part, la vitamine E exerce un effet indirect sur l'immunité en modulant les médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines pro-inflammatoires et la prostaglandine E2 (PGE2) qui inhibe la réponse des lymphocyte T et la production des interleukines 2. La supplémentation en vitamine E inhibe la production de PGE 2 et réduit la production d'autres marqueurs inflammatoires comme les TNF- $\alpha$  et les interleukines 6.

Les études ont montré qu'une supplémentation de 200 mg par jour de vitamine E diminue l'incidence des infections respiratoires hautes, que ce soit un simple rhume ou la grippe. Il convient de noter que la réponse d'un individu à la vitamine E varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment le stade de la vie, l'état de santé, l'état nutritionnel et l'hétérogénéité génétique (polymorphismes dans les gènes liés au métabolisme de la vitamine E) (Lewis et al., 2019).

### **Le Zinc**

Le zinc possède des propriétés antivirales uniques et distinctes contre de nombreux virus humains et notamment contre les virus des rhumes et de la grippe. Le zinc contribue à un certain nombre de voies de signalisation immunitaire innées et adaptatives. Le zinc est libéré après la reconnaissance de l'antigène par les récepteurs immunitaires. Il joue un rôle majeur dans la régulation du système

immunitaire en inhibant et activant certaines voies. Il module la sécrétion des interférons, la puissance des cytokines et la liaison aux récepteurs (Read et al., 2019).

Lors de la carence en zinc, on constate une diminution de la chimiotaxie et de la phagocytose, une augmentation de la production de cytokine pro-inflammatoire. Elle provoque également une atrophie thymique, une lymphopénie à cellule T, une réduction des cellules B immatures et donc une diminution de la production d'anticorps. Etant donné que le zinc n'a pas de lieu de stockage propre, une carence est rapidement possible en l'absence d'apport (Gammoh and Rink, 2017)

Le zinc ionique empêche le virus de se fixer et de répliquer dans les cellules épithéliales nasales et permet la réduction de l'inflammation dans les tissus nasaux. Les études de la supplémentation en zinc en prophylaxie d'un rhume montrent une diminution du nombre moyen de rhumes lors de la prise de 15 mg par jour de sulfate de zinc pendant 7 mois. D'autres études menées pendant la durée du rhume montrent une diminution de la durée du rhume et une diminution des symptômes lorsque la supplémentation de 10 à 25 mg toutes les 2 à 3 heures est faite dans les 24 heures suivant le début de l'infection. Il faut noter que le zinc a une biodisponibilité variable selon sa forme. La formulation du zinc peut dans certaines conditions, provoquer une inefficacité du complément alimentaire, par exemple les agents masquant le goût désagréable du zinc (Hulisz, 2004).

### **Le ginseng**

Il a été démontré que les extraits de racines de ginseng américaines et chinoises peuvent moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives. Le *P.ginseng* et le *P.quinquefolius* stimulent la prolifération des lymphocytes B, augmentent l'interleukine IL-2 et IL-10 et la production d'interféron. Le composé K a une action anti-inflammatoire en supprimant les sous-ensembles des cellules B mémoires, l'expression des récepteur CD4 sur les cellules T et l'expression des CD40 sur les cellules B. Les essais ont montré que la prise de 3 g par jour pendant 12 semaines de ginseng réduit la durée et la sévérité du rhume et l'incidence de la grippe et des infections des voies respiratoires hautes en général (Mancuso and Santangelo, 2017).

#### *c. Conseils en officine des compléments alimentaires pour les affections hivernales*

Il faut rappeler que les allégations de santé présentes sur les compléments alimentaires sont réglementées par les autorités européennes. Ainsi, de nombreux micronutriments ne peuvent prétendre légalement qu'à certaines indications [Annexe V: les allégations de santé]

- **Peuvent** prétendre à contribuer au bon fonctionnement du système immunitaire : les vitamines A, D, B6, B12, C, le fer et le zinc.
- **Ne peuvent** prétendre au bon fonctionnement du système immunitaire : la vitamine E, le magnésium et les oméga-3 (EPA, DHA et ALA).
- **Ne peut** prétendre à soulager les irritations de la gorge ou des voies respiratoires : vitamine C.



- **Peuvent** prétendre à la fonction antioxydante : les vitamines E, B2 et C et le zinc.
- **Ne peut** prétendre à la fonction antioxydante les oméga 3 (DHA).

Nous avons montré précédemment que [Tableau 8]. :

- **La vitamine C** présente une forte preuve de son efficacité antioxydante sur le système immunitaire. Elle pourrait également avoir un rôle immunomodulateur. Ces deux actions combinées permettraient à la vitamine C de réduire la durée du rhume, et permettrait la récupération plus rapide après une affection virale.
- **La vitamine D** montre une forte preuve d'efficacité pour les personnes présentant un déficit. Elle a un rôle majeur dans l'immuno-modulation. Etant donné qu'une grande partie de la population présente un déficit en vitamine D, une supplémentation est fortement recommandée (attention au surdosage en cas de traitement déjà existant).
- **La vitamine E** montre un niveau moyen de preuve d'efficacité. Elle ne présente que très peu de preuves cliniques sur son activité antioxydante et stimulatrice de l'immunité. Il est important de noter que légalement la vitamine E ne peut prétendre au bon fonctionnement du système immunitaire. Les études tendent toutefois d'avantage vers une confirmation de cette indication.
- **Le zinc** a prouvé son efficacité clinique sur la prophylaxie et sur la durée du rhume grâce à ses propriétés antivirale, antioxydante et immunomodulateur.
- Les études sur **le ginseng** restent très peu nombreuses, et l'efficacité clinique demande à être plus largement démontrée. La supplémentation de l'ensemble de ces micronutriments peut donc être recommandée pour la stimulation de l'immunité et la prévention et la réduction des symptômes du rhume.

	Vitamine C	Vitamine D	Vitamine E	Zinc	Ginseng
Dosage	500 mg à 1 g /j	800 à 2000 UI / j	200 à 400 UI / j	15 à 50 mg/j	500mg à 3g/j
Niveau de preuve d'efficacité	Forte	Forte	Moyenne	Forte	Moyenne

Tableau 8: Niveau de preuves d'efficacité pour prévenir les affections virales hivernales

Le conseil en officine pour les affections hivernales viserait donc une supplémentation riche en vitamine C à 500-1000 mg/jour, en vitamine D à 800-2000 UI/j, en vitamine E à 200-400 UI/j et en zinc à 15-50 mg / j.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires riches en vitamine C, en vitamine D, en vitamine E et en zinc. En l'absence de contre-indication, un complément en ginseng peut être envisagé.

Pour rappel, l'Efsa autorise les compléments alimentaires comportant des vitamines C et D et du zinc à prétendre au bon fonctionnement du système immunitaire, mais n'autorise pas la vitamine E à prétendre à cette indication. L'Efsa autorise également les compléments alimentaires comportant des vitamines C, D et E et du zinc à prétendre à une action antioxydante.

Il est possible de prendre les micronutriments séparément pour une plus grande précision, ou sous forme de multivitamines [**Annexe XIII : Fiches conseils en officine**] \*\*:

- Vitamine C : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®...
- Zinc : Solgar® zinc
- Vitamine C + zinc : Eric Favre® vitamine C/zinc
- Vitamine D : Solgar® vitamine D
- Vitamine E : Solgar® vitamine E...
- Compléments alimentaire enrichis en vitamines C, D, E, zinc : Bion3® défense, Azinc®, Supradyn® énergie, Vitascorbol® multi

\*\* Liste non-exhaustive

### **C. L'anxiété / le stress / la dépression**

#### *a. Définition*

**L'humeur** est un état mental émotionnel qui fluctue de manière aiguë et chronique. Elle varie selon l'individu en fonction des facteurs exogènes et endogènes. L'alimentation est un des facteurs de risques modifiable de l'humeur. Des études mettent en relation une mauvaise alimentation avec des troubles de l'humeur comme la dépression ou le stress.

**La dépression** est un état allant d'une simple tristesse de l'humeur aux troubles dépressifs les plus graves. C'est un état pathologique qui associe une modification de l'humeur, un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice. C'est un état caractérisé par une tristesse et une diminution du tonus de l'énergie. Elle se caractérise par une baisse de moral, des difficultés à penser, une perte d'intérêt et des plaintes physiques comme des maux de tête, un sommeil perturbé ou encore une perte d'énergie. Dans la plupart des dépressions, on retrouve des désordres dans au moins un neurotransmetteur monoamine, la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine. L'anxiété et le stress sont des comorbidités courantes de la dépression. On les retrouve chez 40 % des personnes déprimées.

**L'anxiété** est un trouble qui englobe un ensemble de problèmes psychologiques. Il se manifeste notamment par un sentiment de peur qu'un événement négatif se produise, d'inquiétudes, de comportement d'évitement et de compulsions. Cela peut inclure des crises de panique, de la nervosité, de la phobie sociale... Cette anxiété devient pathologique lorsqu'elle persiste malgré que la situation qui l'a provoquée disparaît, lorsque le système d'alerte se déclenche sans raison réel et quand elle est source d'une détresse incontrôlée. Physiologiques, plusieurs pistes sont étudiées sur les causes de l'anxiété. Les études suggèrent un déséquilibre des neurotransmetteurs du cerveau, notamment le GABA, la norépinéphrine, l'épinéphrine et la sérotonine. On a observé également des anomalies dans le cortisol et les hormones sexuelles.

Les premiers symptômes sont des symptômes émotionnels, notamment la sensation d'appréhension, les difficultés de concentration, les irritabilités, la confusion, les troubles du sommeil, l'agitation... S'en suivent des symptômes physiques comme des palpitations, des douleurs thoraciques, des troubles du transit, des maux d'estomac, des douleurs musculaires, des sueurs, des céphalées, de la fatigue et le manque d'énergie... Le stress est considéré comme un facteur déclenchant de la dépression et de l'anxiété.

**Le stress** est un état de déséquilibre de l'organisme et est perçu comme menaçant pour l'individu. C'est un ensemble de réponses d'un individu devant s'adapter aux modifications, aux contraintes ou encore aux menaces de son environnement. On retrouve trois types de stress, le stress normal qui permet à l'individu de s'adapter, le stress positif qui permet d'avoir une meilleure performance et le stress négatif qui est handicapant, destructeur et dépasse le seuil de tolérance. Lorsque l'organisme est soumis à un stress physique ou psychologique, l'hypothalamus est stimulé. Ce dernier stimule l'hypophyse et les surrénales. Elles sécrètent l'adrénaline, qui provoque une augmentation du rythme cardiaque, le relâchement des muscles respiratoires et digestifs et la dilatation des pupilles. L'adrénaline et la noradrénaline sécrétées par les surrénales et le système sympathique agissent rapidement pour permettre à l'organisme de fournir l'énergie nécessaire. Puis l'hypothalamus sécrète l'hormone CRF (corticotrophin releasing factor) qui stimule l'hypophyse qui libère l'ACTH (adénocorticotrophine) indispensable pour la sécrétion des corticostéroïdes par la corticosurrénale. Le cortisol est considéré comme l'hormone du stress. A dose élevée, le cortisol stimule le catabolisme protéique et entraîne des lésions du système limbique impliqué dans les émotions et une baisse des défenses immunitaires. La CRF permet également la libération de l'endorphine permettant de combattre la douleur entre autres. Lorsque le seuil de tolérance est dépassé, le stress peut provoquer des problèmes de mémoire, de concentration, de sommeil ou encore des troubles du système immunitaire. L'hyperactivité des hormones du stress peut provoquer l'atrophie des neurones et diminuer la régénération nerveuse des régions du cerveau lié à la dépression et à d'autres troubles de l'humeur.

b. Les micronutriments utilisés contre le stress, l'anxiété et la dépression

**Les multivitamines**

Une méta-analyse comprenant 8 études remplissant des critères similaires a analysé 1292 participants adultes en bonne santé dans plusieurs pays différents. Six compléments alimentaires sont donc analysés : Berocca® (+zinc, Mg, CA), Berocca® (+ Mg, Ca), Supradyn®, Execitif B®, Swisse® et Centrum 50+® [Annexe X : Tableau 36, Tableau 37]

Cinq essais ont inclus uniquement des hommes, deux uniquement des femmes et deux ont inclus un mélange de femmes et d'hommes. La durée de la période d'intervention était comprise entre 28 et 90 jours. Deux catégories de compléments alimentaires ont été utilisées. Une qui comprend une large combinaison de vitamines et de minéraux à des doses ne dépassant pas une à deux fois les apports recommandés. Et l'autre comprenant des doses beaucoup plus élevées que les apports journaliers recommandés et notamment en vitamine B avec un peu moins de minéraux.

Stress : cinq essais rapportent un effet bénéfique de la supplémentation en multivitamines / minéraux sur le stress contre deux essais qui ne montrent pas d'amélioration significative. Cependant, la méta-analyse révèle que statistiquement la supplémentation en multivitamines / minéraux réduisait considérablement le stress.

Humeur et santé mentale : six études concluent à un effet bénéfique très marqué sur les symptômes psychiatriques légers généraux après supplémentation en multivitamines / minéraux. Deux études ont mentionné un effet positif significatif sur l'anxiété, mais statistiquement, la supplémentation a considérablement amélioré les symptômes de l'anxiété. Aucun effet significatif n'a été rapporté sur le syndrome dépressif.

Cependant, la supplémentation a permis aux participants de se sentir globalement plus heureux.

Globalement, les compléments qui comprennent une plus grande dose en vitamines B ont un effet plus important que ceux avec une moins élevée en vitamines B et les minéraux en plus. (Long and Benton, 2013).

Un essai sur 58 jeunes adultes en bonne santé âgés de 18 à 39 ans analyse l'effet de la supplémentation en mélange multivitamines sur 4 semaines. Le complément (MMV) était composé de vitamine C à 500mg, vitamine B1 à 18,5mg, de vitamine B2 à 15mg, de vitamine B3 à 50mg, de vitamine B5 à 23 mg, de vitamine B6 à 10mg, de vitamine B12 à 0,01mg, de vitamine B9 à 0,4mg, de vitamine B7 à 0,15mg, du calcium à 100mg, du magnésium à 100mg et du zinc à 10mg. Il a été observé une amélioration significative de l'humeur dépressive et de l'abattement (White et al., 2015).

## **Les vitamines B : Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12**

Dans les études mettant en relation l'alimentation et les troubles de l'humeur. Il a été constaté que les aliments qui sont bénéfiques à l'humeur d'un individu sont proches de ceux du régime méditerranéen. C'est à dire des viandes maigres, des poissons gras, des légumes à feuilles vertes, des légumineuses et des noix. Il est important de noter que ces aliments sont particulièrement riches en vitamine B. En plus de l'aspect alimentaire, un lien a été établi entre les carences en vitamines B12 et B9 et une augmentation de l'incidence en dépression.

Les vitamines B6 et B12 sont des cofacteurs enzymatiques dans le cycle de la méthionine. Les vitamines B en général contribuent au bon fonctionnement de la clairance de l'homocystéine. C'est un acide aminé résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Une étude a démontré une très forte corrélation entre les troubles dépressifs et l'hyperhomocystéinémie. C'est pourquoi on pourrait penser qu'une supplémentation en vitamine B pourrait influencer positivement sur les troubles de l'humeur dépressifs (Kennedy, 2016).

Les vitamines B et en particulier la vitamine B6 agit également en étant utilisé par le cerveau pour fabriquer le GABA et la sérotonine, deux neurotransmetteurs qui entrent en jeu dans la régulation de l'humeur, la dépression et l'anxiété. Et donc ils influent sur la relaxation, le sentiment de bien-être et le sommeil. C'est un mécanisme d'action souvent utilisé dans les traitements médicamenteux de la dépression. La supplémentation en vitamine B pourrait être un complément de traitement pour les troubles dépressifs ou une alternative possible en cas de troubles légers de l'humeur.

La vitamine B6 est également indispensable à la production de taurine, un acide aminé essentiel dans la diminution de la tension nerveuse des cellules musculaires notamment en raison d'une réaction au stress. Une méta-analyse sur l'impact de la supplémentation en vitamines B sur l'humeur générale, l'anxiété, le stress et la dépression a analysé 16 essais versus placebo. Cette analyse a conclu à un effet positif de cette supplémentation sur l'humeur et le stress des personnes en bonne santé ou dit « à risque ». Cependant, elle ne conclut pas sur des effets significatifs sur les troubles dépressifs. Cela pourrait s'expliquer par le manque d'outils d'analyses de l'humeur sur une personne saine. De plus, cette analyse incluait pour la plupart la supplémentation en vitamine B associée à d'autres composants comme des minéraux, des acides aminés ou encore des plantes. Cela pourrait biaiser les résultats des essais. Enfin, la plupart des suppléments sont composés d'un mélange de vitamine B dosé entre 2 à 300 fois les apports quotidiens recommandés. La méta-analyse conclue à un effet positif de la vitamine B sur les troubles de l'humeur légers, notamment en cas de carence en vitamines B. (Young et al., 2019). Une autre étude montre que la supplémentation en vitamine B1 permet une amélioration de l'humeur même chez les personnes ayant un statut en thiamine normal (Long and Benton, 2013). Cela pourrait être due notamment à la limite des valeurs de référence utilisées.

Les études analysant uniquement la supplémentation en vitamines B9 et B12 ne démontrent pas une diminution de la gravité des symptômes de la dépression sur une courte période. Cependant, on peut

constater une amélioration sur une longue période (Almeida et al., 2015). Mais également que la vitamine B9 pourrait améliorer l'efficacité des traitements antidépresseurs (Bender et al., 2017).

### **La vitamine D**

Des chercheurs ont mis en relation la carence en vitamine D avec les troubles dépressifs et les troubles anxieux. Ce lien ne montre pas si un faible taux en vitamine D peut provoquer la dépression ou si la dépression entraîne une baisse de la vitamine D. Les hypothèses tendent à dire qu'une carence en vitamine D pourrait affecter la synthèse de la sérotonine, substance importante dans la régulation de l'humeur. Des études paracliniques ont rapporté que la vitamine D serait capable d'inhiber la recapture de la sérotonine et l'expression générique de la monoamine oxydase A. La vitamine D aurait aussi un autre mécanisme possible, le rôle neuro-immunologique. Ainsi, la vitamine D pourrait réguler l'expression génique pour empêcher l'expression excessive du système immunitaire causé par un stress à long terme et donc protégeant les cellules nerveuses et ayant une action anti-dépresseur. La propriété anti-oxydative de la vitamine D pourrait également jouer un rôle dans les troubles psychiatriques. La corrélation entre vitamine D et dépression pourrait être plus complexe et être due aux comorbidités sous-jacentes. En effet, la plupart des études menées sur la supplémentation en vitamine D et la dépression associent d'autres facteurs de comorbidités comme les pathologies cardiovasculaires ou le diabète. La plupart des études conclue en faveur d'une amélioration des symptômes de la dépression notamment en cas de carence en vitamines D. D'autres études concluent à un meilleur résultat pour l'utilisation d'un antidépresseur/vitamine D qu'avec un antidépresseur seul. Les doses utilisées pour obtenir un résultat significatif sont comprises entre 70 et 140µg par jour (2800 à 5600 UI) pendant une période de 3 mois. Les résultats restent cependant divergeant selon les études. Ces études sont très hétérogènes dans le choix des participants, dans la sévérité des symptômes, dans la présence de comorbidité... (Geng et al., 2019).

Les troubles anxieux et le stress sont des facteurs de risque des troubles dépressifs. L'anxiété est souvent associée à l'hyper excitabilité causée par une baisse de l'inhibition par le GABA ou causée par une augmentation des neurotransmissions glutaminergique excitatrices. Des études rapportent que le stress oxydant ainsi que la neuro-inflammation peuvent être à l'origine de troubles de l'anxiété. De part ce mécanisme d'action, la vitamine D pourrait être un bon candidat comme traitement de l'anxiété de par ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

Comme pour la dépression, un lien a été établi entre le faible taux de vitamine D et l'anxiété. Les études mettant en relation les supplémentations en vitamine D et l'anxiété associent d'autres conditions cliniques. Certaines études ont signalé une diminution des symptômes liés à l'anxiété et d'autre ne montre aucune différence significative (Casseb et al., 2019).

## **La vitamine C**

Le système nerveux central est particulièrement sensible aux dommages oxydatifs en raison de sa teneur élevée en métaux et en acides gras polyinsaturés. Les dommages oxydatifs ont aussi été associés à la dépression, aux troubles anxieux et au stress. La personne dépressive présente un taux plasmatique plus faible en anti-oxydants y compris en vitamines C et E.

Une méta-analyse a indiqué que le taux sérique d'acide ascorbique est augmenté chez les personnes présentant un trouble anxieux et/ou dépressif. Cela laisse penser qu'une supplémentation en acide ascorbique pourrait inverser les symptômes dépressifs et anxieux (Moritz et al., 2020).

Les études paracliniques suggèrent que la supplémentation en acide ascorbique réduit la libération de cortisol induite par le stress par action directe sur les surrénales. En effet, la vitamine C est nécessaire à la synthèse des glucocorticoïdes de par son action de cofacteur enzymatique dans le cortex surrénalien. Les études cliniques suggèrent une amélioration de l'état de stress pour une dose de vitamine C allant de 500 mg à 3 grammes répartis en 2 ou 3 prises sur une durée de minimum de deux semaines. L'étude paraclinique également que l'acide ascorbique aurait une action anxiolytique et donc aurait une action franche sur les troubles anxieux et le stress.

Des études cliniques montrent une amélioration du score d'anxiété avec une supplémentation de vitamine C à 500 mg - 1 gramme par jour pendant 2 à 6 semaines. La supplémentation est d'autant plus efficace lorsque le degré d'anxiété est le plus fort. Cependant, les résultats semblent plus mitigés lorsque les troubles sont minimes. Le mécanisme de cet effet anxiolytique n'est pas entièrement connu. Cependant, les études laissent croire que l'effet anxiolytique serait dû à l'action de la vitamine C sur la sérotonine.

D'autres études ont été menées sur les troubles liés au stress comme la dépression. Les résultats montrent une amélioration du trouble de l'humeur pour une supplémentation de 1g par jour pendant 3 à 8 semaines. Cet effet est plus marqué chez les personnes présentant d'autres troubles psychiatriques comme la schizophrénie, chez les personnes présentant d'autres comorbidités ou encore chez les personnes âgées. On retrouve aussi un effet plus important lorsque la vitamine C est utilisée comme traitement adjuvant d'un traitement antidépresseur comme la fluoxétine. Cependant, contrairement aux études menées pour l'anxiété et le stress, celle menée sur la dépression reste nuancée. En effet, même si des études montrent une amélioration du score de la dépression quelques autres études menées dans des conditions similaires ne démontrent aucun effet. Comme pour les troubles anxieux et le stress, le mécanisme reste encore flou. Il est toutefois démontré que l'effet sur les troubles anxieux, dépressifs et le stress n'est pas dû uniquement au caractère antioxydant de la vitamine C. En effet, d'autres mécanismes rentrent en jeu (Moritz et al., 2020).

## **Le magnésium**

Le magnésium a une action bien connue sur le stress, l'anxiété et les troubles du sommeil liés au stress. Il a été montré une augmentation du déplacement du magnésium de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire par les hormones libérées lors d'une réaction au stress et donc une augmentation de son excrétion urinaire et une diminution de la concentration sérique en magnésium. Le manque de magnésium sérique entraîne une augmentation de la libération d'hormones lié au stress et donc une diminution encore plus importante de la concentration sérique en magnésium.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de magnésium sur la réduction du stress. Notamment, l'une d'elle a montré que le magnésium seul améliore les symptômes du stress modéré. Cependant, pour le stress sévère le magnésium associé à la vitamine B6 améliore plus rapidement l'état du patient. Une étude comparant le magnésium seul et le magnésium associé à la vitamine B6 suggère que l'association des deux est 24% plus efficace pour les adultes en bonne santé avec un stress sévère. On suppose donc que la vitamine B6 améliore l'absorption cellulaire du magnésium en limitant son excrétion urinaire et en augmentant sa fixation dans les cellules. La conclusion de cette étude montre une amélioration en moyenne de 40% avec le magnésium seul et le magnésium/vitamine B6 entre la semaine 0 et la semaine 8 à une dose de 300mg de magnésium et 30 mg de vitamine B6 en trois prises pendant 8 semaines.

L'efficacité du magnésium est fortement liée au sel utilisé, ainsi le magnésium organique comme le lactate est plus efficace que le magnésium inorganique. Celui associé aux acides organiques possède de meilleure absorption et biodisponibilité (Pouteau et al., 2018).

## **Le Fer**

La supplémentation en fer est nécessaire uniquement en cas de carence. Une carence en fer est associée à une fatigue, à une mauvaise humeur, au stress, à l'incapacité à se concentrer et de se souvenir. Il a été constaté qu'une supplémentation en fer entraîne des améliorations sur la lassitude, sur la concentration et sur l'humeur (Long and Benton, 2013). Cependant il est important de noter que les compléments alimentaires riches en vitamines B cités plus haut qui ont le plus grand impact n'incluent pas de fer. Donc cela conforte l'idée que la supplémentation en fer est nécessaire uniquement en cas de carence.

## **Le ginseng**

Le ginseng est une plante traditionnellement utilisée en médecine chinoise dans l'amélioration de l'état mental tel que l'insomnie, la dépression, l'anxiété et la neurasthénie. D'après les études pré-cliniques sur l'animal, le *Panax ginseng* aurait une action modulatrice des neurotransmetteurs monoamines. Le ginseng agirait directement sur les neurotransmetteurs et sur les causes de la dépression (il réduit l'expression de l'acétylcholinestérase dans l'hippocampe, augmente les concentrations de divers neurotransmetteurs monoamines dans l'hippocampe et le cortex pré frontal et réduit la



concentration d'hormone adrénocorticotrope sérique. Il améliore la synthèse de la sérotonine et inhibe sa recapture.

Outre cette action, le P. ginseng agirait sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, et modulerait donc le taux de cortisol dans le sang. Son action pourrait être plus large et cibler l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. En effet, le composé actif du ginseng est un ligand des œstrogènes. Le P. ginseng aurait également une action sur la régulation à la hausse de l'expression des facteurs neurotrophique et neuroprotecteur.

Des études cliniques ont été menées sur des préparations formulées chinoises. Dans ces études, il a été constaté une amélioration des symptômes de la dépression, de l'anxiété et du stress. Cependant, ces études prennent en compte un mélange de plusieurs substances. Des études cliniques plus poussées sur le ginseng seul sont encore nécessaires pour prouver son efficacité réelle malgré des résultats très encourageant chez l'animal (Jin et al., 2019).

### **Oméga 3**

Les membranes cellulaires neuronales sont riches en composés docosahexaénoïques (DHA). Les études suggèrent une corrélation entre la faible consommation d'oméga-3 et la dépression. De plus, les personnes avec un trouble d'anxiété auraient un taux plus faible en oméga-3 membranaire et un ratio omega-6/omega-3 élevés. Cependant une méta-analyse incluant 31 essais conclue que la supplémentation en oméga-3 a peu ou pas d'effet sur le risque de dépression ou sur le symptôme de dépression. Les résultats ne diffèrent pas selon la dose, la durée de supplémentation ou la nature de la supplémentation (Deane et al., 2019). Cependant d'autres études semblent plus optimistes sur l'utilisation de l'oméga-3 dans les troubles psychiatriques, notamment les troubles de l'humeur. Même si aucune étude ne prouve son efficacité, des pistes sont étudiées. Par exemple, l'action des oméga-3 sur le cerveau par action directe sur les récepteurs d'acide gras, ou encore l'effet indirect des oméga-3 sur l'endocannabinoïde et sur l'axe hypothalamus hypophysaire (Larrieu and Layé, 2018).

#### *c. Conseils en officine des compléments contre le stress, l'anxiété et la dépression*

Il faut rappeler que les allégations de santé présentes sur les compléments alimentaires sont réglementées par les autorités européennes. Ainsi, de nombreux micronutriments ne peuvent prétendre légalement qu'à certaines indications [Annexe V : les allégations de santé] :

- **Peuvent** prétendre au fonctionnement normal du système nerveux et aux capacités intellectuelles normales : les vitamines B1, B2, B3, B6, B8, B12, C, le magnésium et le fer
- **Peuvent** prétendre au fonctionnement mental normal : Vitamines B6, B8, B12, C, le fer et zinc.
- **Peut** prétendre à contribuer au fonctionnement psychique normal : le magnésium
- **Ne peut** prétendre à contribuer à améliorer le stress et l'anxiété : le magnésium
- **Ne peut prétendre** à contribuer à améliorer l'humeur de la femme : la vitamine B6

Nous avons montré précédemment que [Tableau 9, Tableau 10, Tableau 11] :

- Les preuves d'efficacité des multivitamines contre le stress et l'anxiété sont moyennes. La supplémentation en multivitamines a été relativement concluante pour diminuer les effets dus au stress et à l'anxiété. Toutefois, aucune amélioration n'a été montrée pour la dépression. Les suppléments les plus efficaces sont ceux présentant un fort taux de l'ensemble des vitamines B. Cependant, ces études ne permettent pas de déterminer les doses nécessaires pour obtenir un effet, et ne permettent pas de savoir réellement quels micronutriments sont nécessaires.
- Les preuves d'efficacité des vitamines B sur le stress, l'anxiété et la dépression sont fortes. Les études sur les vitamines B sont concluantes sur leurs effets contre le stress et l'anxiété ; mais aussi sur leurs effets contre les troubles de l'humeur légers, en particulier en association avec un traitement antidépresseur. Ces études ne nous permettent pas de déterminer les doses à consommer pour obtenir un effet.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine D contre le stress et l'anxiété sont faibles, et celles contre la dépression sont moyennes. Plusieurs études démontrent l'efficacité de la vitamine D dans l'amélioration des symptômes de la dépression, en particulier lorsqu'elle est associée avec un médicament antidépresseur, et lorsque la personne présente une carence ou un déficit préexistant. Étant donné le fort taux de la population présentant une carence en vitamine D, la supplémentation semble nécessaire en cas de troubles de l'humeur. Cependant, cette supplémentation peut relever de l'ordre du médicament, et plus seulement du complément alimentaire. Il est donc important de vérifier le traitement du patient avant de conseiller un complément alimentaire, afin d'éviter tout surdosage. Il n'existe pas encore d'études qui prouvent l'efficacité de la vitamine D sur le stress et l'anxiété. Cependant, comme pour la dépression, une supplémentation peut être envisageable et être considérée sans risques dans la majorité des situations.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine C contre le stress, l'anxiété et la dépression sont moyennes. Il existe peu d'études concernant la vitamine C, le stress, l'anxiété et la dépression. Dans ces rares études, on constate une amélioration des symptômes de la dépression, en particulier lorsqu'elle est associée à un antidépresseur. Le stress et l'anxiété sont atténués de manière plus importante lorsque le degré d'anxiété et de stress est élevé.
- Les preuves d'efficacité du magnésium contre le stress et l'anxiété sont fortes. Le magnésium en association avec la vitamine B6 a une meilleure action que le magnésium seul. Une supplémentation en magnésium associée à la vitamine B6 est conseillée pour lutter contre le stress ou l'anxiété. Il est important de toujours surveiller les doses toxiques, en particulier pour la vitamine B6. Pour rappel, l'Efsa n'autorise pas le magnésium à prétendre à améliorer le stress et l'anxiété. Elle autorise néanmoins à prétendre au bon fonctionnement psychique et neuronal.

- Les preuves d'efficacité du ginseng sont faibles. On ne dispose pas d'études cliniques sur le ginseng seul. Étant donné les contre-indications cardiovasculaires, une supplémentation en ginseng doit être contrôlée.
- Les preuves d'efficacité de l'oméga-3 sont faibles. Aucune étude ne démontre clairement les bienfaits des oméga-3 sur les troubles de l'humeur.

	Multi-vitamine	Vitamines B	Vitamine C	Vitamine D	Magnésium	Fer	Ginseng	Omega 3
Dosage	/	ARJ	500 mg à 3g/j	2500 à 5600 UI/j	300 mg/j	/	/	/
Niveau de Preuve d'efficacité	Moyenne	Forte	Moyenne	Faible	Forte	Abs	Moyenne	Faible

Tableau 9: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre le stress

	Multivitamine	Vitamines B	Vitamine C	Vitamine D	Magnésium	Fer	Ginseng	Omega 3
Dosage	/	ARJ	500 mg à 3g/j	2500 à 5600 UI/j	300 mg/j	/	/	/
Preuve d'efficacité	Moyenne	Forte	Moyenne	Faible	Forte	Abs	Moyenne	Faible

Tableau 10: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre l'anxiété

	Multivitamine	Vitamines B	Vitamine C	Vitamine D	Magnésium	Fer	Ginseng	Oméga 3
Dosage	/	ARJ	500 mg à 3g/j	2500 à 5600 UI/j	300mg/j	/	/	/
Niveau de preuve d'efficacité	Faible	Forte	Moyenne	Moyenne	Forte	Abs	Faible	Faible

Tableau 11: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre la dépression

Le conseil en officine contre le stress, l'anxiété et la dépression se baserait donc sur une supplémentation riche en vitamines B fortement dosées, en vitamine C à 500-1000 mg/jour, en vitamine D à 2500-5000 UI/j, et en magnésium à 300mg/j. Malgré les preuves insuffisantes pour les oméga-3, le rapport bénéfice/risque permet d'envisager une supplémentation.

Pour rappel, l'Efsa autorise les compléments alimentaires comportant des vitamines B, C, du magnésium et du zinc à prétendre au fonctionnement normal du système nerveux. L'Efsa autorise également les compléments alimentaires comportant du magnésium à prétendre au fonctionnement normal du psychique. Elle n'autorise pas, le magnésium à prétendre à améliorer le stress et l'anxiété.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires riches en vitamines B, C, D, en magnésium. En l'absence de contre-indication, un complément en ginseng peut être envisagé. Il est possible de prendre les micronutriments séparément pour une plus grande précision sur les dosages, ou sous forme de multivitamines [**Annexe XIII: Fiches conseils en officine**]\*\* :

- Vitamines B et C : Solgar® complexe vitamines B + C...
- Vitamine C : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®...
- Vitamine D : Solgar® vitamine D...
- Magnésium : Mag2® LP, Solgar® magnésium ...
- Compléments alimentaire enrichis en vitamines B (fortement dosé), C et D et en magnésium : Berocca®, Supradyn® énergie...

\*\*Liste non-exhaustive

## **D. Le sommeil**

### *a. Définition*

Le **sommeil** est un état de comportement réversible complexe où un individu est désengagé et insensible à son environnement. Le sommeil comporte plusieurs phases allant du sommeil éveillé au sommeil profond. Le sommeil est un processus dynamique largement régulé par deux facteurs : le système circadien qui est un système de synchronisation endogène et l'homéostat du sommeil qui représente la pression de sommeil ou l'envie de dormir qui s'accumule pendant l'éveil. Ainsi, la mélatonine endogène est sécrétée, à mesure que l'obscurité tombe, ce qui rend l'individu somnolent.

Le sommeil a ainsi un effet réparateur sur le système immunitaire et le système endocrinien. Il a un rôle important dans la récupération de l'effort nerveux et métabolique, dans l'apprentissage, la mémoire et la plasticité synaptique.

Les comportements de vie inappropriés peuvent perturber le rythme circadien, entraînant une modification de la réponse physiologique. Comme par exemple, la consommation d'alcool ou de tabac, l'excès de caféine, le moment du sommeil... Les **troubles du sommeil** peuvent avoir différentes origines, ici nous allons uniquement nous concentrer sur l'implication de la micronutrition dans le trouble du sommeil.

**L'insomnie** se traduit par un sommeil de mauvaise qualité, avec des difficultés d'endormissement, des réveils multiples durant la nuit ou de réveil trop précoce avec des conséquences sur la qualité de vie. Les individus peuvent se retrouver le lendemain avec de la fatigue, un manque de concentration, une baisse de la vigilance ou encore des troubles de l'humeur. Elle peut être occasionnelle ou transitoire et est souvent due à une cause facilement réparable comme un stress occasionnel. Mais l'insomnie peut aussi être chronique et durable et se définit par une difficulté à dormir au moins trois nuits par semaine durant au moins un mois. Ce type d'insomnie peut perturber durablement le quotidien.

Au fil du temps, les troubles du sommeil ont été liés à la dépression, à l'obésité, aux maladies cardiovasculaires et métaboliques, aux cancers ou encore à une mortalité précoce. Beaucoup d'études se concentrent sur l'aspect de l'impact des macronutriments sur la qualité du sommeil. Cependant, il existe peu d'articles sur l'impact de l'apport des micronutriments sur le sommeil. Des études expérimentales indiquent que les micronutriments peuvent avoir un impact sur certains neurotransmetteurs de la régulation du sommeil, y compris la sérotonine et la mélatonine.

*b. Les micronutriments utilisés pour lutter contre les troubles du sommeil*

**Les multivitamines**

Aujourd'hui, il existe très peu de preuve démontrant le lien entre les micronutriments et la qualité du sommeil. Une enquête épidémiologique a été menée aux Etats-Unis sur plus de 700 participants âgés de 20 à 98 ans. Cette enquête compare l'utilisation de multivitamines avec l'absence d'utilisation de vitamines. Cette enquête ne précise pas la nature des multivitamines utilisées, ni le dosage des vitamines. Plusieurs interprétations sont données en rappelant que cette étude est l'une des premières mettant en relation les vitamines et le sommeil et que les données doivent être considérées comme préliminaires et doivent être approfondies. L'étude conclut sur une amélioration de la qualité de sommeil chez les personnes consommant des vitamines. Cependant, les insomnies sont plus présentes chez les personnes consommant des vitamines, mais ces personnes ont tendance à consommer les vitamines à cause de leurs troubles du sommeil et de l'anxiété. Ainsi, aucun lien de causalité n'a été montré entre un mauvais sommeil et les vitamines (Lichstein et al., 2008).

## **La vitamine A**

Les provitamines A et leurs dérivés ont une importance majeure dans la transcription des gènes dans le système nerveux central. L'expression du gène  $RAR\beta$  dans l'hypothalamus intervient dans l'oscillation delta dans l'électroencéphalogramme du sommeil de la souris. Une carence de 4 semaines en vitamine A peut provoquer une modification de l'oscillation delta dans les schémas d'électroencéphalogramme pendant le sommeil de la souris. De plus, la concentration sérique totale de caroténoïdes est associée à une probabilité plus élevée de courte durée de sommeil par rapport à une durée de sommeil normale. Cependant, aucune étude ne permet de déterminer les effets cliniques de l'apport en vitamine A sur le sommeil (Beydoun et al., 2014)

## **Les vitamines B**

Les vitamines B6 et B12 sont nécessaires à la synthèse des neurotransmetteurs monoamines. La vitamine B12 contribue à la sécrétion de mélatonine et la vitamine B6 est impliquée dans la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane et de la vitamine B3. La vitamine B3 peut être synthétisée de manière endogène à partir du tryptophane, par conséquent, la consommation d'une quantité suffisante de vitamine B3 est nécessaire pour inhiber l'enzyme responsable de la dégradation du tryptophane et ainsi provoquer un effet d'épargne du tryptophane, augmentant sa disponibilité pour la synthèse de la sérotonine et de la mélatonine. Par conséquent, une carence en vitamines B3, B6 et B12 pourrait entraîner une diminution de l'hormone de la mélatonine et donc perturber le cycle circadien et avoir des conséquences sur la qualité du sommeil. Les vitamines B6 et B9 sont impliquées dans la conversion du tryptophane en sérotonine (Doherty et al., 2019).

Une étude examinant les biomarqueurs nutritionnels sériques et le sommeil a mis en évidence une relation entre le régime alimentaire et la qualité et la quantité de sommeil. Concernant les micronutriments, les insomniaques consommeraient beaucoup moins de vitamine B12 et B9. De plus il existe une relation inverse entre le taux sérique en vitamine B12 et la durée du sommeil. La vitamine B12 aurait donc un effet d'alerte psychologique sur le sommeil et ainsi aurait un rôle sur le cycle veille-sommeil en réduisant la durée du sommeil.

Le cycle veille-sommeil est contrôlé par une horloge mère dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et est réinitialisé quotidiennement par la lumière perçue par la rétine. La régulation se fait grâce à un rythme circadien endogène. D'autres facteurs peuvent influencer sur cette régulation. Ainsi, la vitamine B12 peut exercer un effet d'alerte psychologique positif qui peut conduire à une réduction du sommeil. Cette baisse pourrait être due à une diminution rapide du niveau de mélatonine et donc réduit les chances d'une durée de sommeil plus long (Beydoun et al., 2014).

## **La vitamine C**

Dans une étude analysant l'apport en nutriment et la qualité de sommeil, il a été constaté qu'un apport moindre en vitamine C est associé à un sommeil non-réparateur (Grandner et al., 2014). Cependant on ne retrouve pas d'étude sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine C et le trouble du sommeil.

## **La Vitamine D**

Les récepteurs de la vitamine D et les enzymes qui contrôlent leur activation et leur dégradation sont exprimés dans plusieurs zones du cerveau impliquées dans la régulation du sommeil (l'hypothalamus antérieur et postérieur, la substance noire, le gris central du mésencéphale, les noyaux raphé, le noyau réticulaire qui coordonne l'état de veille-sommeil et la paralysie de la musculature bulbaire et somatique pendant le sommeil). La vitamine D est également impliquée dans les voies de production de la mélatonine. La vitamine D pourrait avoir une action directe et indirecte dans la régulation du sommeil. En effet, une carence en vitamines D provoque des troubles du sommeil (Romano et al., 2020). Dans une étude analysant l'apport en nutriment et la qualité de sommeil, il a été constaté que la vitamine D est associée à une moindre difficulté à maintenir le sommeil (Grandner et al., 2014). Cependant il n'existe pas encore de preuves concrètes sur le rôle de la supplémentation en vitamine D dans la prévention ou le traitement des troubles du sommeil.

## **Le magnésium**

Le magnésium semble avoir un rôle essentiel dans la régulation du sommeil, notamment grâce à son action dans la transmission neuronale, mais également dans l'excitabilité du système nerveux central. Des chercheurs ont découvert qu'une augmentation du magnésium sérique était associée à une augmentation du sommeil calme et à une diminution du sommeil actif chez les nourrissons et donc favorise l'endormissement et agit comme un agoniste du GABA.

Plusieurs études et données épidémiologiques émettent l'hypothèse que le magnésium améliore la sécrétion de la mélatonine. Le magnésium est important pour la production de l'enzyme N-Acétyltransférase qui converti la 5-HT en N-acétyl-5-Hydroxytryptamine, qui peut ensuite être convertie en mélatonine [Annexe XI : Figure 26] (Doherty et al., 2019).

Un essai clinique a été réalisé sur une quarantaine de sujets adultes pendant 8 semaines supplémenté par de l'oxyde de magnésium 414mg deux fois par jour, soit l'équivalent de 500mg de magnésium par jour. Cet essai a montré une amélioration significative des mesures subjectives et objectives de l'insomnie par rapport au placebo. Il est important de noter que l'ensemble des participants avaient une consommation en magnésium bien inférieures à l'apport recommandé.

La supplémentation en magnésium a été associée à une augmentation de la concentration sérique de rénine. Le traçage du niveau de rénine montre avec une certaine précision les phases du sommeil. En effet, il a été suggéré l'existence d'une relation étroite entre la rénine et les phases du sommeil. Le

sommeil paradoxal est survenu avec une augmentation du taux de rénine, alors qu'un sommeil plus léger est associé à une diminution du taux de rénine. Un réveil spontané ou stimulé entraîne l'arrêt de l'augmentation normale de la rénine. Si les cycles du sommeil sont normaux, le niveau de rénine fluctue à intervalles réguliers. Mais dans les cycles de sommeil incomplet, le graphique de la rénine présente des anomalies qui sont représentatives des troubles du sommeil. Dans cette étude, les résultats montrent une augmentation significative de la concentration sérique de rénine dans le groupe d'intervention comparé au groupe placebo. Le mécanisme proposé pour cette augmentation est une altération du cycle du sommeil et des glandes endocrines qui peuvent affecter le système rénine-angiotensine-aldostérone en modifiant le niveau d'électrolytes, y compris le magnésium.

Les résultats de cette étude ont également montré que la supplémentation en magnésium entraîne une diminution des concentrations sériques en cortisol et une augmentation de la concentration sérique de mélatonine. De plus, des études précédentes montrent qu'une carence en magnésium affecte le cycle circadien, le taux de mélatonine et peuvent entraîner des troubles du sommeil (Abbasi et al., 2012).

## **Le fer**

L'association entre le fer et la durée du sommeil a été régulièrement rapportée chez la population adulte en général. Une étude transversale associe l'anémie ferriprive à de plus forts réveils nocturnes et à une durée totale de sommeil faible. Une carence en fer est également associée à un sommeil court et à une altération des stades du sommeil. Cependant, aucune étude ne met en relation la supplémentation en fer chez des adultes ayant un taux de fer dans la normale. On peut dire néanmoins que la supplémentation en fer aurait une action sur la qualité du sommeil lors de carences avérées (Ji et al., 2017).

### *c. Conseils en officine des compléments alimentaires pour les troubles du sommeil*

Nous avons montré précédemment que [Tableau 12] :

- Les preuves d'efficacité de la vitamine A sont faibles. Les études paracliniques sont prometteuses concernant le rôle de la vitamine A dans le sommeil. La supplémentation en vitamine A peut toutefois être envisagée à dose journalière recommandée.
- Les preuves d'efficacité des vitamines B sont moyennes. On retrouve peu d'études cliniques, malgré tout, les données biologiques sont prometteuses. Les vitamines B sont en général très peu toxiques. Seule la vitamine B6 peut être toxique, à partir de 60 fois la dose journalière recommandée. C'est pourquoi une supplémentation peut malgré tout être considérée.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine C sont faibles voire inexistantes. Une supplémentation n'est pas forcément nécessaire avec les données actuelles.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine D sont faibles. Le rôle de la vitamine D dans le sommeil est avéré, et la supplémentation est efficace en cas de carence. Une supplémentation est



nécessaire pour une grande partie de la population qui est en carence. Il faut néanmoins faire attention à la limite entre la médication et le complément alimentaire.

- Les preuves d'efficacité du magnésium sont fortes. La supplémentation est donc fortement recommandée en cas de troubles du sommeil.
- Les preuves d'efficacité du fer sont faibles pour des adultes sans carence. Cependant, un manque de fer peut provoquer des troubles du sommeil. La supplémentation en fer relève plus du domaine du médicament en cas de carence avéré. Une supplémentation dans les compléments alimentaires n'est donc pas forcément utile dans le cas de la prise d'un traitement de fer.

	Multivitamine	Vitamine A	Vitamine B3, B6, B9 et B12	Vitamine C	Vitamine D	Magnésium	Fer
Dosage	/	AJR	AJR	AJR	AJR	300 à 500 mg/ j	AJR
Preuve d'efficacité	Faible	Faible	Moyenne	Faible	Faible	Forte	Faible

Tableau 12: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre les troubles du sommeil

Le conseil en officine pour les troubles du sommeil se baserait donc sur une supplémentation riche en vitamines B et en magnésium. L'ajout de vitamines A, C et D peut être envisageable car leurs suppléments ne présentent que très peu de risques. L'ajout de fer doit se faire à la condition qu'une supplémentation médicamenteuse n'est pas présente, pour éviter le surdosage.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires riches en vitamines B et en magnésium. On peut aussi supplémenter en vitamines A, C et D. Il est possible de prendre les micronutriments séparément pour une plus grande précision ou sous forme de multivitamines [Annexe XIII : Fiches conseils en officine]\*\* :

- Vitamines B et C : Solgar® complexe vitamines B + C...
- Magnésium : Mag2® LP, Solgar® magnésium ...
- Compléments alimentaire enrichis en vitamines B et en magnésium (+ vitamines A, C et D) : Bion 3® équilibre, centrum®, Berocca®...

\*\* Liste non-exhaustive

## **E. La fatigue**

### *a. Définition*

L'énergie d'un point de vue de la science est fournie par l'alimentation et permet à l'organisme de maintenir son intégrité structurelle et biochimique. L'énergie est associée dans la conscience collective comme un état de bien-être, d'endurance et de vitalité physique et mental. Inversement, la fatigue est souvent décrite comme un manque d'énergie perçu ou une sensation de faible vitalité.

La **fatigue** est le plus souvent causée par un manque de sommeil. Mais elle peut aussi être causée par le stress ou des facteurs environnementaux comme le bruit, la chaleur, le transport... La fatigue se manifeste par des symptômes physiques comme un manque d'énergie, une endurance réduite, un manque de force, ou mental comme un changement d'humeur, un manque de motivation, un manque d'esprit, un manque de vitalité, une diminution de la concentration et des difficultés de mémoire.

La cause physiologique de la fatigue la plus évidente est le manque de calories et de nutriments qui va entraîner un sentiment d'épuisement énergétique. Le cerveau ne représente que 2% du poids du corps, mais consomme 20% de l'énergie dérivée du glucose. Contrairement aux muscles squelettiques, le cerveau ne dispose pas de stock énergétique et donc dépend uniquement des apports réguliers en substrat énergétique. Par exemple, le processus synaptique qui permet la transmission d'informations dans le cerveau est l'un des processus le plus gourmand en énergie. De plus, le cerveau est toujours métaboliquement actif, même lorsque le corps est au repos pendant le sommeil par exemple.

Une autre cause de fatigue résulte d'un dysfonctionnement de l'apport en oxygène vers les muscles et le cerveau. Le cerveau consomme 20% des besoins en oxygène du corps. Lors d'un dysfonctionnement du transport de l'oxygène par l'hémoglobine (anémie par exemple), l'apport en oxygène est altéré avec des conséquences cognitives et physiques. Cela peut se manifester par une sensation de fatigue passagère (Tardy et al., 2020).

Des carences franches en vitamines et minéraux ont été souvent associées à la léthargie ou à la fatigue physique. Ces symptômes sont souvent oubliés, car ils apparaissent progressivement et ne sont pas spécifiques.

### *b. Les micronutriments utilisés pour lutter contre la fatigue*

#### **Les multivitamines**

Dans la méta-analyse évoquée précédemment qui incluait 8 études, la fatigue et l'énergie ont été évalués (Long and Benton, 2013). Sur les sept études qui évaluent l'énergie et la fatigue, six ont rapporté un effet positif. La supplémentation a considérablement augmenté l'énergie des participants.

## Les vitamines B

Etant donné que l'ensemble des vitamines B sauf le folate sont impliquées dans au moins une étape du système de production d'énergie au sein de la cellule, un approvisionnement en vitamine B est donc nécessaire au bon fonctionnement du système de production d'énergie. Un déficit en l'une d'entre elles limitera le taux de production en énergie et donc aura des conséquences métaboliques plus ou moins graves.

Le transport sanguin en oxygène peut être altéré par certaines vitamines B en provoquant des formes d'anémies. Le transport sanguin de l'oxygène dans le sang dépend de la vitamine B6, c'est un cofacteur d'une enzyme nécessaire à la synthèse de l'anneau porphyrinique de l'hémoglobine. Ainsi, une carence en vitamines B6 peut provoquer une forme d'anémie : anémie microcytaire. La vitamine B9 étant un cofacteur dans de nombreuses réaction dans le métabolisme de synthèses d'acides aminés et d'acides nucléiques, une carence peut provoquer une altération de la synthèse de l'ADN et donc une altération de la production de globules rouges. Cela peut entraîner une anémie mégaloblastique, qui se caractérise par un faible nombre de globules rouges sous forme de grands mégalo blastes immature qui abaissent la capacité de transport de l'oxygène du sang. Ces différentes carences peuvent être liées étant donné leurs interdépendances. Une anémie peut provoquer une fatigue chronique et des douleurs musculaires.

Etant donné l'absence d'études cliniques sur la supplémentation en vitamine B, seules des hypothèses sont émises sur la possible action des vitamines B dans la fatigue et le manque d'énergie. Ces hypothèses sont émises notamment grâce aux symptômes causés par une carence. Cependant, on pourrait se poser la question de la pertinence d'une supplémentation en vitamine B si les apports en vitamine B sont conformes aux besoins de l'organisme. Malgré tout, il est important de signaler qu'un surdosage en vitamines B est très rare ou impossible sauf pour la vitamine B6 (Tardy et al., 2020).

Nous pouvons néanmoins réaliser un état des lieux de quelques études cliniques et précliniques concernant la supplémentation en vitamines B chez les sujets carencés.

Une étude sur la supplémentation de la vitamine B1 à 100mg/j pendant quelques jours a sensiblement augmenté le taux sanguin de thiamine et diminué significativement le nombre de plaintes après l'effort chez les sportifs et la sensation de fatigue.

Une amélioration du taux de vitamine B2 a montré une augmentation du taux d'hémoglobine circulant chez la femme jeune carencée en vitamine B2. Une supplémentation quotidienne de 2 à 4 mg en vitamine B2 pendant 2 mois a entraîné une augmentation de l'hémoglobine sanguine. Des sportifs ont également été supplémentés de 100mg de vitamine B2 avant une course et en milieu de course (versus placebo). Une amélioration significative de l'état de fatigue a été constatée, ainsi qu'une amélioration du temps de récupération.

Les études précliniques chez le rat ont montré un soulagement de la fatigue musculaire après une supplémentation en vitamine B5 (Tardy et al., 2020).

## **La vitamine C**

La vitamine C est également impliquée dans le processus de production d'énergie au même titre que les vitamines B. Etant donné le rôle de la vitamine C dans la production d'énergie, un apport insuffisant peut être responsable de faiblesse ou de douleur musculaire, notamment en raison d'une altération du métabolisme de la carnitine. La vitamine C peut également avoir un impact indirect sur l'apport d'oxygène aux tissus, elle améliore l'absorption du fer provenant des sources végétales et augmente la mobilisation du fer dans les réserves tout en donnant une protection anti-oxydative. Lorsque le niveau en anti-oxydant est faible, cela peut entraîner une hémolyse et une perte de sang et ainsi contribuer à l'anémie.

Les essais sur l'effet de la supplémentation en vitamine C sur la fatigue perçue ont des résultats limités, notamment en raison de l'hétérogénéité des études (voies d'administrations, dosages...). Cependant, il en ressort quelques études concluantes. Une supplémentation de 500mg par jour a été réalisée chez des adultes obèses versus placebo. Les résultats montrent que le score de fatigue générale était significativement diminué chez les sujets recevant de la vitamine C. D'autres études ont été réalisées avec une supplémentation beaucoup plus importante en vitamine C, une dose allant de 6g par jour à 10g. Ces études ont montré des résultats concluants sur une amélioration de la fatigue perçue. Plusieurs études existent sur la supplémentation médicamenteuse en vitamine C, notamment par voie intraveineuse. Cependant, cela va au-delà du complément alimentaire (Tardy et al., 2020).

## **Le magnésium**

Le magnésium est une des clés pour lutter contre la fatigue notamment à travers son action dans le cycle de l'acide citrique permettant la production d'énergie. Le magnésium peut à la fois avoir un effet sur la fatigue physique perçue et sur la fatigue musculaire qui peut affecter les performances physiques. Plusieurs études avec des résultats mitigés ont été réalisées. Ces études analysent la supplémentation en magnésium comprise entre 300 à 800 mg par jour. Certaines démontrent une efficacité dans l'amélioration de la fatigue musculaire et physique. Tandis que d'autres études ne montrent aucune efficacité. Ces divergences pourraient être dues à la nature du magnésium et plus particulièrement au sel associé (Tardy et al., 2020).

## **Le fer**

Le fer est un des suppléments possibles lors de fatigue chronique, d'autant plus si cette fatigue est due à une carence en fer. La carence en fer va influencer sur la production d'énergie cellulaire de par l'action du fer dans le cycle de l'acide citrique. De plus, à travers son action dans la régulation de l'oxygène, une anémie ferrique peut réduire le transport sanguin et l'apport en oxygène aux muscles, et ainsi altérées la capacité d'endurance et de l'efficacité énergétique.

Une méta-analyse comprenant plusieurs études sur la supplémentation en fer lors de fatigue due à une carence en fer non-anémique ou à une fatigue inexplicée (mais chez des femmes non-anémiques avec

un statut en ferritine bas). Dans l'une des études versus placebo, les scores de fatigue diminués de 29% chez le groupe placebo, mais de 48% chez le groupe supplémenté en fer. Les autres études montrent également une amélioration significative de la fatigue chez le sujet supplémenté en fer. Cependant, la dose de supplémentation testé va au-delà de la composition des compléments alimentaire qui se réfèrent souvent aux apports journaliers recommandés. Ainsi, les études prennent en compte une supplémentation comprise entre 40mg et 80 mg par jour, alors que les apports journaliers recommandés sont en moyenne de 14mg par jour (Tardy et al., 2020).

### **La caféine**

On sait que la caféine accroît l'endurance aérobie, améliore le temps de réaction et retarde le délai avant l'épuisement chez l'adulte. Elle peut accroître la vigilance, influencer sur les processus cognitifs complexes et atténuer certains effets du manque de sommeil (Pound and Blair, 2017).

La caféine augmente le temps de fatigue par ses effets sur le système nerveux central via ses actions en tant qu'antagoniste des récepteurs de l'adénosine (neuromodulateur endogène ayant des effets inhibiteurs sur l'excitabilité centrale). Les effets comportementaux de la caféine, en particulier l'augmentation de l'éveil et de la vigilance, sont bien connus et ont été confirmés par de nombreuses études cliniques et précliniques. La caféine est aussi connue pour améliorer les performances physiques musculaires et booster la fatigue physique (Kalmar and Cafarelli, 2004).

### **Le ginseng**

Le ginseng est considéré comme une substance améliorant les compétences physique et mentales et comme un produit revigorant capable d'aider le corps à retrouver ces fonctions physiologiques après un stimulus stressant ou douloureux. Le *P. ginseng* à 1 et 2 g par jour a été testé chez l'Homme. Il a été constaté une amélioration de la fatigue mentale et des symptômes physiques. Ces études ne donnent pas un mode d'action précis. Cependant, les auteurs émettent l'hypothèse que l'effet cognitif potentiel du *P. Ginseng* serait dû à son rôle possible dans l'activation des systèmes cérébraux cholinergiques et dopaminergiques (Mancuso and Santangelo, 2017).

#### *c. Conseils en officines des compléments pour prévenir la fatigue physique*

Il faut rappeler que les allégations de santé présentes sur les compléments alimentaires sont réglementées par les autorités européennes. Ainsi, de nombreux micronutriments ne peuvent prétendre légalement qu'à certaines indications [Annexe V: Les allégations de santé des différents micronutriments] :

- **Peuvent** prétendre à contribuer au métabolisme énergétique normal : les vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B12, C, le magnésium et le fer.

- **Ne peuvent** prétendre à maintenir la vitalité et l'énergie : les vitamines A, E, B1, B5, B8, B12 et C.
- **Peuvent** prétendre à réduire la fatigue : les vitamines B2, B3, B5, B6, B12 et C, le magnésium et le fer.
- **Ne peuvent** prétendre à réduire la fatigue les vitamines B1, B8 et le zinc

Nous avons montré précédemment que [Tableau 13] :

- Les preuves d'efficacité des multivitamines sur la fatigue sont moyennes. Les études qui évaluent l'énergie et la fatigue concluent uniquement à une augmentation de l'énergie, sans mentionner le statut de la fatigue.
- Les preuves d'efficacité des vitamines B sont faibles. Même si les données biologiques sont parlantes, nous avons besoin de plus de données cliniques chez des adultes en bonne santé. Cependant, étant donné l'innocuité des vitamines B, une supplémentation peut être recommandée. Il faut noter que légalement, l'Efsa n'autorise pas les vitamines B à prétendre à maintenir la vitalité et l'énergie et seulement certaines vitamines B (B2, B3, B5, B6, B12) peuvent prétendre à réduire la fatigue.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine C sont moyennes. Les études sur la supplémentation par voie orale à dose normale de la vitamine C sont rares. Cependant, les données biologiques et cliniques existantes convergent vers une probable efficacité de la vitamine C sur l'état de fatigue. Il faut noter que légalement, l'Efsa n'autorise pas la vitamines C à prétendre à maintenir la vitalité et l'énergie, mais elle peut prétendre à réduire la fatigue.
- Les preuves d'efficacité du magnésium sont moyennes. Ce résultat s'explique entre autres par l'hétérogénéité des sels de magnésium utilisés dans les études. Étant donnée l'existence de plusieurs études prometteuses, une supplémentation est recommandée.
- Les preuves d'efficacité du fer sont moyennes. Les études sont réalisées uniquement sur des patients carencés et les supplémentations vont au-delà des apports journaliers recommandés. Le problème de la supplémentation en cas de traitement déjà existant se pose également ici. Légalement, l'Efsa autorise le fer à prétendre à réduire la fatigue.
- Les preuves d'efficacité de la caféine sont moyennes. La caféine est utilisée historiquement comme stimulant pour lutter contre la fatigue. Cet effet a été démontré dans quelques études. La consommation de caféine dans les compléments doit rester occasionnelle et être bien contrôlée pour éviter de consommer une quantité trop importante de caféine.
- Les preuves d'efficacité du ginseng sont moyennes. La supplémentation peut être envisagée en l'absence de contre-indication cardiovasculaire.

	Multivitamine	Vitamines B	Vitamine C	Magnésium	Fer	Caféine	Ginseng
Dosage	/	AJR	500 mg à 1g/j	300 mg/j	AJR	Max 400 mg/j	1 à 2 g /j
Niveau de preuve d'efficacité	Moyenne	Faible	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne

Tableau 13: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments contre la fatigue

Le conseil en officine pour lutter contre la fatigue est donc basé sur une supplémentation riche en vitamine C, en magnésium et en fer (si pas de surdosage). L'ajout des vitamines B est possible. En l'absence de contre-indication et sur une courte durée, une supplémentation en caféine et ginseng est possible pour obtenir un effet de boost.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires riches en vitamine C et en magnésium. En l'absence de contre-indication, un complément en caféine et en ginseng peut être envisagée. Il est possible de prendre les micronutriments séparément pour une plus grande précision, ou sous forme de multivitamines [**Annexe XIII: Fiches conseils en officine**]\*\* :

- Vitamine C : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®...
- Magnésium : Mag2® LP, Solgar® magnésium ...
- Compléments alimentaires enrichis en vitamine C et en magnésium (+caféine et/ou ginseng) : Alvityl® boost (caféine et ginseng), Berocca® boost (caféine), Vitascorbol® boost (caféine) ...
- Compléments alimentaires enrichis en vitamine C et en magnésium : Berocca®...

\*\*Liste non-exhaustive

## **F. Les performances cognitives : la concentration et la mémoire**

### *a. Définition*

Pour les étudiants, la concentration et la mémoire sont deux fonctions primordiales notamment lors des examens. C'est pourquoi la demande en complément alimentaire est très recherchée. L'offre dans ce domaine est très variée, mais il existe une offre spécifique dans les complexes de vitamines et minéraux.

**La mémoire** représente l'ensemble des informations enregistrées tout au long de la vie. Le cerveau humain est composé de plusieurs formes de mémoire. On retrouve la mémoire à court terme. Dans les nouvelles informations, le cerveau va stocker une partie et éliminer l'autre. La partie enregistrée va représenter la mémoire à long terme. Pour permettre au cerveau d'enregistrer ces informations, il aura besoin de toute l'attention et donc faire entrer en jeu la concentration.

La mémoire peut être altérée par une fatigue passagère, un stress, ou encore une pathologie plus grave. La capacité de concentration et de mémoire est altérée avec l'âge. Vers l'âge de 30 à 40 ans, ces capacités commencent à décliner progressivement. C'est un processus tout à fait naturel. On peut aussi se demander si une supplémentation en vitamine pourrait être utile pour lutter contre ce déclin.

La mémorisation d'un souvenir provient des connexions dans les réseaux neuronaux activés par des signaux. Ainsi un réseau neuronal s'élabore dans plusieurs structures cérébrales, notamment dans l'hippocampe, puis le souvenir se grave dans un lieu de stockage définitif, le cortex. Plusieurs aires du cortex préfrontal participent à la gestion de la mémoire. La mémoire et en particulier le souvenir sont notamment dus à la plasticité cérébrale des synapses. La synapse a deux composantes, la terminaison pré-synaptique et la membrane du neurone post-synaptique. Lors de l'activation d'un neurone, un signal électrique dans le bouton pré-synaptique permet la libération d'un neuromédiateur (la plupart du temps le glutamate) dans la fente synaptique pour activer le signal électrique dans le neurone post-synaptique. Il existe plusieurs types de récepteurs dans la transmission du glutamate : le récepteur de la molécule AMPA qui assure la transmission normale et rapide de l'information et le récepteur de la molécule NMDA qui s'active uniquement lorsque l'activité pré-synaptique est intense et que le seuil critique d'activation est dépassé. Lorsque les récepteurs NMDA sont activés, le canal ionique associé s'ouvre et les ions calcium entrent massivement dans le neurone post-synaptique. Cela entraîne une cascade de réaction qui aboutit à la modification durable de la synapse. Outre ces mécanismes, plusieurs gènes interviennent dans la stimulation de la plasticité synaptique. Notamment le gène codant pour la protéine syntaxine. Elle agit sur la fusion des vésicules synaptiques à la membrane et dans la libération des neuromédiateurs (Laroche, 1999).

La première chose qui semble importante pour améliorer sa concentration et la mémoire est de lutter contre l'origine de ces maux. C'est d'autant plus vrai pour les étudiants. Ainsi, une des premières causes de manque de concentration et de mémoire chez les étudiants est le manque de sommeil et donc la fatigue. Une autre cause est le stress, l'anxiété ou encore le surmenage. Outre les méthodes hygiéno-diététiques, il est possible de proposer des compléments alimentaires pour aider au sommeil, au stress ou à l'anxiété. C'est pourquoi la plupart des compléments alimentaires pour aider à améliorer la mémoire et la concentration pour les examens sont aussi utilisés pour aider à améliorer le stress et la fatigue par exemple.



*b. Les micronutriments utilisés pour améliorer les performances cognitives :*

### **Les multivitamines**

Une méta-analyse regroupant 19 essais met en évidence l'impact d'une supplémentation en micronutriments chez des jeunes adolescents scolarisés sur leurs fonctions cognitives. Plusieurs facteurs ont été évalués comme la mémoire à court et long terme, la concentration, la vitesse de traitement de donnée. Il a été constaté une amélioration de ces facteurs cognitifs chez les sujets carencé en micronutriments au départ (Lam and Lawlis, 2017). Chez l'adulte une autres méta analyse suggère une amélioration des fonctions psychologiques et cognitives après supplémentation en multivitamine.

Plusieurs revues suggèrent une amélioration des fonctions psychologiques et cognitives suite à la supplémentation en compléments alimentaires multivitaminés. La spécialité Supradyn® a été évalué chez 216 femmes âgées de 25 à 50 ans. Leurs fonctions cognitives et psychologiques ont été évaluées après 9 semaines de supplémentation. Les résultats ont montré une atténuation des effets négatifs de l'achèvement des tâches prolongées sur l'humeur/la fatigue, les performances multitâches ont été améliorées en termes de rapidité et de précision (Haskell et al., 2010).

La méta-analyse évoquée dans la partie sur l'humeur comprenant 8 études et 1292 participants a également étudié l'évolution de la confusion globale ( Long and Benton, 2013). Quatre des six études ont rapporté un effet positif considérable sur la confusion.

Un essai incluant 58 participants pendant 4 semaines, utilise le même complément alimentaire MMV composé de vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, vitamine C, de calcium et de magnésium. Cet essai mesure l'activité cérébrale fonctionnelle par imagerie. L'imagerie a révélé un changement de l'activité cérébrale fonctionnelle après le traitement MMV notamment dans la région du cerveau qui commande les tâches de mémoire de travail. Cette augmentation de l'activité cérébrale était associée à une amélioration des performances comportementales. Cependant, ce résultat est marquant uniquement chez les sujets présentant une fatigue initialement. Des changements de l'activité cérébrale ont également été observés lors de performance cognitive ou d'attention sans toutefois être associés à un changement comportemental dans cette étude. Les auteurs estiment que la taille de l'échantillon et la mesure des performances cognitives utilisées sont la raison de cette absence de relation (White et al., 2016).

Un méta-analyse reprenant une trentaine d'études a analysé l'effet d'une supplémentation à long terme des vitamines et minéraux sur des personnes de 40 ans et plus sans déclin cognitif. Cette étude n'a pas montré de preuve qu'une stratégie de supplémentation en vitamine et/ou minéraux pouvait prévenir le déclin cognitif ou la démence. Les seuls signaux positifs d'effets provenaient d'études de supplémentation à long terme en vitamines antioxydantes (vitamines A, C et E) (Rutjes et al., 2018).

## **Les vitamines B**

Aucune étude n'est réellement répertoriée sur la supplémentation en vitamine B et la mémoire. Cependant en se basant sur l'effet sur le fonctionnement psychologique et cognitif de ces vitamines et notamment des vitamines B3, B6 et B12, on pourrait penser qu'une supplémentation en vitamine B pourrait être nécessaire pour améliorer la concentration et la mémoire, notamment en cas de carence. En effet, les vitamines B sont essentielles pour la structure et la fonction des cellules cérébrales. Ils sont impliqués dans la structure neuronale, dans la synthèse des neurotransmetteurs et dans la neurotransmission. De plus, la vitamine B2 est impliquée dans le processus anti oxydatif qui permet de lutter contre le stress oxydant des neurones.

En partant du principe que le bériberri cérébral (une carence en vitamines B1) peut entraîner des troubles cognitifs avec notamment des pertes de mémoire. On peut ainsi supposer qu'une légère carence en vitamines B1 peut entraîner des troubles cognitifs de la mémoire et donc une supplémentation peut être recommandée pour améliorer les capacités cognitives de la mémoire. Des tests précliniques chez l'animal ont montré qu'un déficit en vitamine B1 conduit à des troubles de la mémoire avec notamment une diminution des performances dans les tests cognitifs, une diminution de la capacité d'apprentissage. Une carence à long terme de vitamine B3 peut entraîner des symptômes neurologiques, comme par exemple une dépression ou des pertes de mémoire. Ces symptômes diminuent lors de supplémentation en vitamine B3. Une carence en vitamines B5 entraîne un dysfonctionnement neurologique. Les carences induites expérimentalement chez l'animal induisent des changements de personnalité. Enfin, les carences sévères en vitamines B6, B8 et B12 sont associées à des perturbations du fonctionnement neurologique (Tardy et al., 2020).

Il existe très peu d'études cliniques qui prouvent l'efficacité de la supplémentation en vitamines B pour lutter contre les troubles cognitifs chez les personnes jeunes et en bonne santé. Cependant, plusieurs études montrent une amélioration de l'état cognitif chez des personnes âgées et/ou présentant des démences comme la maladie d'Alzheimer. Plusieurs petites études ont été menées sur un petit échantillon de personnes avec un statut en vitamine B1 correct, elles ont montré une amélioration de la concentration et de la mémoire à court terme. Cependant, les doses utilisées étaient importantes, entre 20 et 50mg par jour (Tardy et al., 2020).

Une étude réalisée sur 20 ans sur des personnes âgées de 18 ans à 30 ans montre qu'une consommation de vitamine B3 à 24mg par jour apporte un meilleur score aux tests cognitifs qu'une consommation de 8mg/ jour. Une autre étude réalisée sur des enfants coréens montre plus d'erreurs d'omission chez les enfants ayant un taux plus faible en vitamine B3 (Tardy et al., 2020).

Des études ont montré également une corrélation entre les faibles apports alimentaires en vitamine B5 et de faibles scores concernant les troubles de l'humeur et de la mémoire.

De plus, une étude montre un lien entre l'apport en vitamine B6 et les fonctions psychomotrices (Davison and Kaplan, 2012).

On retrouve également un lien entre les fonctions cognitives et les apports suffisant en B9. Les résultats concernant l'effet de la supplémentation en folate sur les fonctions cognitives sont mitigés, mais ont globalement un avis favorable. Par exemple, une étude menée sur des adultes en bonne santé sur 3 ans avec une supplémentation en acide folique de 800µg par jour versus un groupe placebo. Ainsi, la concentration sérique en B9 a été augmentée de 12mmol/L à 76mmol/L en 3 ans. Cette augmentation était associée à des améliorations dans plusieurs domaines cognitifs comme la vitesse de traitement de l'information et la mémoire (Durga et al., 2007). De l'acide folique à 400µg par jour associé à la vitamine B12 à 100µg par jour a été administré pendant 2 ans sur des personnes âgées de 60 à 74 ans, les résultats montrent une amélioration du fonctionnement cognitif, en particulier dans les performances de la mémoire. Dans un contrôle randomisé sur 180 sujets atteints de troubles cognitifs léger, une supplémentation en vitamine B9 de 400µg par jour pendant 2 ans a permis une amélioration des performances cognitives, notamment concernant la mémoire et la compréhension (Ma et al., 2019). Des études transversales sur les adolescents ont montré une altération des performances scolaires et du développement mental et social lorsque le statut en vitamine B12 était pauvre. Cela suggère un rôle important de la vitamine B12 dans l'amélioration des capacités cognitives.

Un apport en vitamine B tout au long du jeune âge adulte est associé à une meilleure fonction cognitive à la quarantaine. Une étude sur une cohorte de jeunes adultes suivis sur 20 ans a montré une corrélation entre l'apport en vitamine B6 et B12 et les fonctions psychomotrices et cognitives (Qin et al., 2017). D'autres études montrent une association entre un mauvais statut en vitamine B12 dans une population vieillissante, un déclin cognitif plus rapide et un risque accru de maladie d'Alzheimer (Hooshmand et al., 2010).

Cependant quelques études antérieures ont été plus mitigées sur la relation entre déficit en vitamines B et problèmes cognitifs, notamment concernant la vitamine B6 (Malouf and Evans, 2003), la vitamine B12 (Köbe et al., 2016)

Ainsi, on pourrait penser qu'une supplémentation en vitamines du groupe B aide au bon fonctionnement psychologique comme la cognition et la mémoire. Dans certaines des études citées précédemment, le statut en vitamine B était considéré comme normal chez les sujets, mais une amélioration est malgré tout constatée. Cela nous ramène à l'hypothèse que les valeurs de référence sont sans doute sous-estimées.

## **La vitamine C**

En raison de son rôle protecteur contre l'oxydation, une carence en vitamines C dans le cerveau peut provoquer un stress oxydatif et une neurodégénérescence liée à la forte demande en oxygène du cerveau. En effet, il existe une relation entre le stress oxydant et une altération de l'apprentissage et de la consolidation de la mémoire (Salminen and Paul, 2014). Une supplémentation en vitamine C et

notamment en cas de déficit serait nécessaire pour améliorer les capacités de mémoire et de concentration.

Etant donné le rôle de la vitamine C dans la structure neuronale, dans la synthèse des neurotransmetteurs, on pourrait supposer son rôle dans le processus cognitif.

Il n'existe pas de réelle preuve clinique de l'efficacité de la vitamine C dans la concentration et la mémoire.

### **La vitamine E**

La vitamine E est un fort antioxydant lipidique, et donc empêche la propagation des réactions en chaîne d'oxydation lipidique qui pourrait affecter les acides gras dans les membranes neuronales. Cependant, on ne trouve pas d'étude prouvant son efficacité.

### **La vitamine D**

On ne retrouve aucune étude analysant l'effet d'une supplémentation de vitamine D seule sur la mémoire et la concentration. Cependant, plusieurs études ont été réalisées sur l'apport en vitamine D et le déclin cognitif. Ainsi, les conclusions de toutes ces analyses ont permis à un groupe d'experts international de parvenir à un consensus selon lequel l'hypovitaminose D devrait être considérée comme un facteur de risque de déclin cognitif et de démence. L'hypovitaminose D est donc associée à une déficience cognitive globale chez les adultes. Cependant, on ne sait toujours pas quelles fonctions cognitives sont affectées et le mécanisme reste encore inconnu. Une méta-analyse a obtenu des résultats mitigés sur le lien de causalité entre les concentrations de vitamine D et les performances cognitives chez les personnes âgées. Cette méta-analyse reprend des études diverses avec des données variées. C'est pourquoi les auteurs nuancent leurs conclusions sur l'effet de la vitamine D et la cognition (Maddock et al., 2017).

Une autre méta-analyse laisse supposer que des concentrations sériques plus faibles en vitamine D prédisent des dysfonctionnements exécutifs, en particulier concernant la mise à jour des informations et la vitesse de traitement. Cette conclusion permet d'émettre l'hypothèse du rôle de la vitamine D dans la mémoire en général. D'autres études restent néanmoins nécessaires (Annweiler et al., 2013).

### **Le Magnésium**

Bien que le magnésium ne soit pas un anti-oxydant à proprement parler, un système de défense antioxydant existe. De nombreuses études précliniques démontrent que le manque de magnésium entraîne un stress oxydatif. Ces études ont montré qu'une carence en magnésium peut provoquer une inflammation qui engendre une augmentation de la production des radicaux libres. Elle peut aussi provoquer une augmentation de la production d'oxyde nitrique. Le rôle du magnésium sur le cerveau pourrait être aussi expliqué par son action dans la neurotransmission neuronale. Cependant, on ne trouve pas d'études à proprement parler sur le magnésium et la mémoire. On retrouve néanmoins des études

qui mettent en relation la démence et le taux de magnésium. Une étude néerlandaise menée sur une population en bonne santé au départ constate qu'un faible taux en magnésium est associé à un risque plus élevé de démence d'environ 8 ans. On pourrait alors supposer que le magnésium pourrait avoir un rôle important dans la cognition à court terme comme la mémoire ou la concentration (Kieboom et al., 2017).

### **Le fer**

Le fer a une importance majeure dans le développement neurologique, notamment lors de la croissance. En analysant les symptômes causés par de grosses carences en fer, on pourrait penser qu'une supplémentation en fer lors de carence est nécessaire pour le bon fonctionnement cognitif. Une supplémentation en fer pourrait jouer donc un rôle dans le processus cognitif de la mémoire par exemple. Une étude menée sur des jeunes femmes a révélé que les femmes avec un statut normal en fer accomplissaient mieux et plus rapidement des tâches cognitives que les femmes souffrantes d'anémie ferriprive. L'attention, la mémoire et l'apprentissage ont été affectés et les données montrent que les performances cognitives diminuent lorsque la gravité de la carence en fer augmente (Murray-Kolb and Beard, 2007). Une autre étude menée sur des adolescents chinois de 12 ans a montré les mêmes effets lors d'une carence en fer. Mais elle montre également qu'un taux excessif en fer diminue les capacités de précisions cognitives. Cela suggère l'existence d'une fenêtre de sécurité permettant d'obtenir les capacités cognitives optimales (Ji et al., 2017). Ainsi, de nombreuses études indiquent qu'une surcharge en fer a des conséquences néfastes sur la santé mentale. En effet, des dépôts de fer dans la région cérébrale peuvent devenir fréquents avec le vieillissement et être associés à la neurodégénérescence à l'origine de plusieurs pathologies.

### **Le zinc**

Le zinc pourrait avoir un rôle potentiel dans le processus cognitif de la mémoire, notamment à travers son rôle dans les structures neuronales et dans la neurotransmission, mais également à travers son rôle anti-oxydant. Les études sur le zinc menées sur l'adulte sont peu nombreuses. Parmi les quelques études portant sur la relation entre le zinc et la cognition chez l'adulte, une étude a testé la supplémentation en zinc de 15 à 30 mg par jour chez des adultes en bonne santé, un effet bénéfique sur la mémoire de travail a été observé, mais aucun effet constaté sur la concentration (Maylor et al., 2006).

### **La caféine**

Historiquement, la caféine est utilisée pour améliorer la mémoire, la concentration ou encore la fatigue physique. Une étude versus placebo supplémente des sujets avec 3mg/kg par jour de caféine. Les résultats montrent une amélioration des performances des tâches cognitives, comme les temps de réaction réduits ou la précision de la tâche. Ainsi, la caféine a amélioré les performances cognitives, cet

effet est étendu aux exigences plus importantes comme lorsque la fatigue motrice arrive progressivement (van Duinen et al., 2005).

De nombreuses études suggèrent que les polymorphismes génétiques influencent les effets neurocognitifs de la caféine. Une étude a examiné les effets de l'énergie mentale et physique et de la fatigue sur les changements d'humeur, l'état de l'énergie mentale et physique, les fonctions cognitives et les performances des tâches de motricité fine après avoir consommé une boisson contenant de la caféine versus placebo sans caféine. Les résultats révèlent que l'énergie mentale et physique et la fatigue modifient les effets de la caféine sur ces trois paramètres. Les participants ayant une fatigue mentale et physique élevée ont eu un effet inverse que celui escompté. Cette analyse permet de mettre en évidence les hypers répondeurs et les non-répondeurs sans avoir recours à la génétique (Fuller et al., 2021).

Les études montrent bien un effet de la caféine sur le comportement cognitif et physique. Cependant elle est à utiliser avec précaution notamment en raison de ces effets indésirables sur le système cardiovasculaire ou en raison de possible dépendance.

### **Le ginseng :**

Le ginseng a prouvé son efficacité dans l'amélioration de la mémoire et la réduction du stress chez les souris. Les études chez l'animal ont montré une augmentation de la production en acétylcholine et du niveau de dopamine et de sérotonine cérébral. La dose utilisée chez l'animal est de 30 à 300Mg/kg par jour de plante sèche pendant 15 jours.

#### *c. Conseils en officine des compléments pour améliorer les performances cognitives*

Il faut rappeler que les allégations de santé présentes sur les compléments alimentaires sont réglementées par les autorités européennes. Ainsi, de nombreux micronutriments ne peuvent prétendre légalement qu'à certaines indications [Annexe V : Les allégations de santé des différents micronutriments] :

- **Peuvent** prétendre au fonctionnement normal du système nerveux et aux capacités intellectuelles normales : les vitamines B1, B2, B3, B6, B8, B12, C, le magnésium et le fer
- **Ne peuvent** prétendre à contribuer aux fonctions intellectuelles normales ou à la mémoire : les vitamines E et B12 et les oméga-3 (EPA et DHA)
- **Peuvent** prétendre au fonctionnement mental normal : les vitamines B6, B8, B12, C, le fer et le zinc.

Nous avons montré précédemment que [Tableau 14] :

- Les preuves d'efficacité des multivitamines sont fortes. Une amélioration cognitive a été observée chez les sujets carencés. Mais plusieurs études montrent une amélioration sur plusieurs facteurs cognitifs, notamment sur la précision de tâche ou sur les performances multitâches, et

donc sur la concentration, mais également sur la mémoire. Cependant, les études sont hétérogènes et ne permettent pas de déterminer quels micronutriments sont actifs.

- Les preuves d'efficacité des vitamines B sont moyennes. Les études des vitamines B sur des adultes en bonne santé sont rares. On trouve souvent des études chez les personnes âgées ou encore chez les personnes carencées. Cependant, la consommation des vitamines B1, B3, B5, B6, B9 et B12 a montré dans au moins une étude une amélioration sur l'un des points de la cognition. Toutes ces études mettent en avant la supplémentation en vitamines B, à des doses bien au-delà des recommandations journalières. Étant donné l'innocuité des vitamines B (sauf la vitamine B6), la supplémentation à des doses, souvent allant jusque 100 fois des doses journalières est mentionné.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine C sont faibles. Hormis le rôle antioxydant confirmé de la vitamine C qui pourrait jouer un rôle sur l'amélioration de la cognition, aucune preuve de l'efficacité de la vitamine C n'a été trouvée.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine E sont nulles. Comme pour la vitamine C, aucune étude clinique n'a fait mention de son efficacité. Son statut d'antioxydant peut avoir un effet sur la cognition.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine D sont faibles. Les données biologiques et les études cliniques mentionnent l'hypovitaminose D est un facteur de risque de déclin cognitif.
- Les preuves d'efficacité du magnésium sont faibles. Les données existantes mettent en lien le magnésium et la cognition. Des études plus approfondies doivent être menées sur le magnésium. Une supplémentation peut néanmoins être envisagée.
- Les preuves d'efficacité du fer sont moyennes. Les performances cognitives diminuent lorsque la gravité de la carence en fer augmente. Et inversement, un taux excessif en fer diminue les capacités de précision cognitive. Il est donc important de faire attention à la surconsommation de compléments alimentaires et/ou médicaments contenant du fer. La question peut se poser sur l'utilisation du fer uniquement en médicaments, en cas de carence avérée en fer, pour éviter les effets néfastes du fer, même si la toxicité reste très rare.
- Les preuves d'efficacité du zinc sont moyennes. Le zinc a montré un effet prometteur dans quelques études, notamment sur la mémoire de travail.
- Les preuves d'efficacité de la caféine sont moyennes. La caféine est utilisée historiquement pour améliorer la mémoire et la concentration. Cet effet a été démontré dans quelques études. La consommation de caféine dans les compléments doit rester occasionnelle et être bien contrôlée pour éviter de consommer une quantité trop importante de caféine.
- Les preuves d'efficacité du ginseng sont faibles. Aucune étude clinique n'est disponible sur le ginseng et la cognition.

	Multivitamine	Vitamines B	Vitamine C	Vitamine D	Vitamine E	Magnésium	Fer	Zinc	Caféine	Ginseng
Dosage	/	AJR	500mg à 1g/j	AJR	/	AJR	AJR	15 à 30mg/j	3mg/kg / j	/
Niveau de preuve d'efficacité	Moyenne	Moyenne	Faible	Faible	Abs	Faible	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible

Tableau 14: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments sur les performances cognitives

Le conseil en officine pour améliorer les performances cognitives se base donc sur une supplémentation riche en vitamines B, en zinc et en fer. Un ajout de vitamines antioxydantes peut être utile (vitamines C et E), ainsi que l'ajout de magnésium.

Par conséquent, on peut conseiller des compléments alimentaires riches en vitamines B et en zinc. En l'absence de contre-indication, un complément en caféine peut être envisagé. Il est possible de prendre les micronutriments séparément, pour une plus grande précision, ou sous forme de multivitamines [**Annexe XIII : Fiches conseils en officine**]\*\* :

- Vitamines B et C : Solgar® complexe vitamines B + C...
- Zinc : Solgar® zinc
- Compléments alimentaire enrichis en vitamines B et en zinc (+ vitamines C, D et E) : Supradyn® énergie, Alvityl® vitalité, Azinc®...

\*\* Liste non-exhaustive

## **G. La prévention cardio-vasculaire (athérosclérose, hyperlipidémie)**

### *a. Définition*

La prise de complément alimentaire pour la prévention des risques cardiovasculaires a un but uniquement préventif et non-curatif. En effet, le but est de supplémentation en micronutriments jugés nécessaires au bon fonctionnement.

**L'hyperlipidémie** est définie par un taux de lipides dans le sang élevé, incluant le cholestérol et les triglycérides. L'excès de lipides dans le sang peut provoquer un durcissement et un épaissement des artères. Le cholestérol circulant est utilisé par tous les organes, c'est un composant essentiel des membranes cellulaires, où il exerce des fonctions essentielles. Il module la fluidité des membranes,



prévient la fuite des ions en agissant comme un isolant cellulaire, il est précurseur de plusieurs composés fondamentaux comme par exemple des hormones ou la vitamine D. Il intervient également dans la synthèse des acides biliaires.

Le cholestérol est transporté dans le sang par des lipoprotéines : les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Les LDL sont qualifiées de « mauvais » cholestérol, ils transportent dans le sang la majeure partie du cholestérol aux différents organes qui en ont besoin. Lorsque la concentration de cholestérol transporté devient trop importante, les cellules des différents tissus ne captent plus le cholestérol et il se dépose sur les parois des artères, pour former petit à petit des plaques d'athéromes. Les particules de LDL contiennent des molécules d'acide gras polyinsaturés sensibles à l'oxydation. L'oxydation initialise les modifications qui déclenchent l'activation des macrophages et l'entrée de LDL dans la paroi de l'intima. Les HDL sont qualifiées de « bon » cholestérol. Elles récupèrent le cholestérol en trop dans les organes et le rapportent au foie où il est éliminé. Elles peuvent nettoyer les artères des dépôts lipidiques de mauvaise qualité et de réduire le risque de voir apparaître des plaques d'athérome.

La plus grande partie des graisses de l'organisme est stockée dans les tissus graisseux sous forme de triglycérides. Seule une petite quantité circule dans le sang. Les niveaux élevés de triglycérides seuls ne sont pas une cause d'athérosclérose. Cependant, les lipoprotéines riches en triglycérides contiennent aussi du cholestérol, responsable potentiellement d'athérosclérose.

**L'artériosclérose** est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires. Elle est caractérisée par un dépôt d'une plaque de lipides en particulier le cholestérol. Ces dépôts forment des plaques d'athérome qui obstruent progressivement et parfois brutalement les artères en formant des caillots. Dans certains cas, l'athérosclérose ne provoque aucun symptôme jusqu'à ce qu'elle soit suffisamment avancée pour obstruer un vaisseau sanguin important.

Si le blocage se produit sur une artère du cœur, il peut provoquer des angines de poitrine qui se manifestent par des douleurs thoraciques. Il peut aussi provoquer des infarctus ou des accidents vasculaires cérébraux si elle progresse le long des artères.

**L'hypertension artérielle** est définie comme la pression exercée contre les parois artérielles lorsque le sang est transporté à travers le système circulatoire. La tension systolique mesure la tension lorsque le cœur se contracte ou bat. La tension diastolique est la mesure enregistrée entre les battements, lorsque le cœur est au repos. Elle varie au cours de la journée. Elles s'abaissent pendant le sommeil et au repos et remontent au cours d'activités de toute nature. Elle peut atteindre des niveaux élevés en cas d'exercices physiques soutenus, de chaleur excessive ou de froid intense ou encore d'un choc émotionnel.

Une pression artérielle trop haute peut rendre les artères et artérioles plus dures et moins élastiques, ce qui peut limiter la quantité de sang qui va vers les organes. Cela peut provoquer la formation de caillots dans les artères, à terme endommager le cœur, le cerveau ou encore les reins.

*b. Les micronutriments utilisés pour prévenir les risques cardiovasculaires*

### **Les multivitamines**

On retrouve quelques études reprenant la supplémentation en compléments alimentaires multivitaminés sur la prévention des maladies cardiovasculaires, comme par exemple la maladie coronarienne aigue, les accidents vasculaires cérébraux ou d'autres pathologies comme l'hypertension ou hyperlipidémie. L'ensemble de ces études ne montre aucune amélioration significative après supplémentation pour les résultats cardiovasculaires dans la population générale (Kim et al., 2018) (Fortmann et al., 2013). Ces études restent très hétérogènes et ne prennent pas en compte des formules spécifiques aux maladies cardiovasculaires. D'autres études doivent être réalisées pour avoir plus de données.

### **Les vitamines B**

La consommation alimentaire de folates et leur niveau sanguin sont inversement associés aux risques de maladies cardiovasculaire (Wang et al., 2012). Le folate a un rôle dans la réduction de l'homocystéine qui est considéré comme un des facteurs de risque cardiovasculaire. Il exerce aussi d'autre effet bénéfique pour la santé du cœur en améliorant le flux sanguin. Une exposition prolongée de l'homocystéine empêche la production de quantités adaptées de monoxyde d'azote. Cela déclenche l'apparition de lésions sur la paroi endothéliale et le développement de l'athérosclérose.

Les études indiquent que la supplémentation de 5mg d'acide folique peut améliorer de façon significative la fonction endothéliale de patients souffrant de maladie des artères coronaires (Doshi et al., 2001).

Bien que les études d'observation aient montré une association positive entre la concentration d'homocystéine et les événements cardiovasculaires, les essais n'ont jusqu'à présent pas réussi à monter un effet bénéfique des suppléments en vitamine B. Les études restent très peu nombreuses et leurs résultats sont très hétérogènes. Une méta-analyse n'a trouvé aucune preuve d'efficacité de la supplémentation en vitamine B sur la prévention d'athérosclérose (Bleys et al., 2006).

La vitamine B3 a été utilisée pendant de nombreuses années dans la gestion de l'athérosclérose. En effet, la niacine est connue pour diminuer le cholestérol LDL et les triglycérides et augmenter les niveaux de cholestérol HDL. Cependant, ces dernières années, une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'athérosclérose a mis en évidence différentes cibles thérapeutiques. Il est maintenant reconnu que la modulation lipidique n'est qu'un aspect du traitement des patients atteint

d'athérosclérose. Deux études à grande échelle sur la supplémentation en vitamine B3 devaient être prometteuses sur l'avenir de la supplémentation en niacine (AIM-HIGH et HPS2-THRIVE). Cependant, l'une d'elles a été interrompue en raison de ses objectifs non atteints et l'autre étude n'a pas été concluante sur l'effet bénéfique de la vitamine B3 dans la prévention cardiovasculaire (Ruparelia et al., 2011).

### **La vitamine C**

Les études observationnelles rapportent une augmentation de l'apport en vitamine C ou une concentration sanguine plus élevée de vitamine C sont associés à une baisse de la pression artérielle. Une méta-analyse reprenant 28 études avec un apport médian de 500 mg de vitamine C par jour pendant une durée médiane de 8 semaines a analysé l'impact d'une supplémentation en vitamine C dans la prévention et la diminution de la pression artérielle. Dans ces essais à court terme, la supplémentation en vitamine C a réduit la pression artérielle systolique et diastolique (Juraschek et al., 2012). Une méta-analyse plus récente a démontré également cet effet (Guan et al., 2020). Cependant compte tenu du niveau de preuve actuel, des essais à grandes échelles sur le long terme devrait être portée à évaluation.

### **La vitamine D**

La vitamine D peut agir sur la pression artérielle en inhibant la production de rénine dans les reins. Des études épidémiologiques mettent en relation la carence ou la faible consommation en vitamine D et l'augmentation de la pression artérielle.

Une analyse de 16 essais met en évidence une réduction du risque d'hypertension artérielle en cas d'augmentation d'apport en vitamine D (Burgaz et al., 2011).

Une revue reprenant 11 essais portant sur 700 personnes a observé une petite diminution de la pression systolique et diastolique avec une supplémentation en vitamine D de 800 à 2500 UI par jour (Witham et al., 2009).

Une autre méta-analyse rapporte un effet significatif sur la diminution de la pression artérielle chez les personnes présentant une carence en vitamines D et ayant une hypertension. Mais aucun effet n'a été démontré chez les personnes ayant une carence en vitamines D avec une pression artérielle normale (He and Hao, 2019).

D'autres études sur la supplémentation en vitamine D sur le long terme dans la prévention cardiovasculaire doivent être réalisées.

## **La vitamine E**

La vitamine E pourrait jouer un rôle dans la prévention de l'artériosclérose en inhibant l'oxydation. Au-delà de l'aspect thérapeutique, ici, nous évoquons l'aspect prévention éventuel des maladies vasculaires.

L'alpha tocophérol serait capable de réduire la sensibilité des LDL à l'oxydation, de limiter la progression de l'athérome. Plusieurs études analysent cet effet antioxydant de la vitamine E sur les maladies cardiovasculaires. Une association de 136 UI d'alpha tocophérol et 250mg de vitamine C pendant 6 ans a ralenti la progression l'athérosclérose chez des personnes souffrant d'hypercholestérolémie (Salonen et al., 2003). Dans une autre études 400 UI d'alpha tocophérol associé à 1g de vitamine C pendant 8 semaines a permis d'avoir un effet bénéfique sur la vasodilatation et l'épaisseur des artères des patients souffrant d'hypertension (Magliano et al., 2006).

La gamma tocophérol a une capacité naturelle de bloquer l'inflammation et induit des modifications bénéfiques dans le fonctionnement des vaisseaux sanguins. Des chercheurs indiquent que la gamma tocophérol prévient plus l'oxydation que l'alpha tocophérol. Une supplémentation de 100 mg par jour de gamma tocophérol pendant 5 semaines a montré un rôle potentiel dans la diminution du risque d'événement thrombotique en améliorant le profil lipidique et en réduisant l'activité plaquettaire (Singh et al., 2007).

Mais d'autres études n'ont pas montré de bénéfice sur l'athérosclérose notamment chez les personnes avec un stress oxydatif élevé et chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires (Yusuf et al., 2000). Malgré le fait que des études biologiques soutiennent le rôle des vitamines antioxydantes sur la prévention de l'athérosclérose, notamment en raison de la propriété liposoluble de la vitamine E, la majorité des essais cliniques ne montrent pas une amélioration significative de la progression de l'athérosclérose (Bleys et al., 2006).

## **Le magnésium**

Des études épidémiologiques démontrent une association inverse entre le magnésium sérique et l'incidence des maladies cardiovasculaires telle que l'hypertension artérielle et l'athérosclérose. Le magnésium est un bloqueur naturel des canaux calciques ; il s'oppose directement à la vasoconstriction causée par le calcium. Une alimentation pauvre en magnésium est associée à des déficiences en potassium qui altèrent l'équilibre sodium/potassium en faveur du sodium. De plus, de faibles niveaux de magnésium sont associés à des niveaux élevés de calcium intracellulaire, ce qui favorise la vasoconstriction et donc l'augmentation de la pression artérielle. La prise au long terme de magnésium en quantité suffisante permettrait de maintenir un équilibre entre le potassium et le magnésium.

La supplémentation de 600 mg par jour de magnésium a été étudiée chez des femmes hypertendues traitées aux thiazidiques sur une période de 6 mois. La supplémentation en magnésium était associée à un meilleur contrôle de la pression artérielle, à une amélioration de la fonction endothéliale et à une amélioration de l'athérosclérose infraclinique (Cunha et al., 2017).

Une autre étude chez les personnes dialysées avec une supplémentation de 610 mg de citrate de magnésium pendant 2 mois. Cette prise quotidienne de magnésium a nettement amélioré l'épaisseur de l'intima media de la carotide (Turgut et al., 2008). Une méta-analyse avec un apport médian de 400mg par jour sur 1 à 6 mois a étudié l'effet de la supplémentation sur la pression artérielle chez des sujets souffrant de pathologie chronique. Les résultats suggèrent que la supplémentation réduit considérablement la pression artérielle chez ces sujets (Dibaba et al., 2017).

Une méta-analyse de 34 essais sur des personnes normotendues ou hypertendues légères a étudié l'effet sur la pression artérielle d'une supplémentation de 400mg par jour en moyenne de magnésium sur une durée moyenne de 11 semaines. Les résultats montrent un effet significatif sur la diminution de la pression diastolique et systolique. Ces résultats suggèrent une utilisation possible du magnésium oral comme traitement adjuvant dans l'hypertension ou comme traitement préventif (Zhang et al., 2016).

Cependant, on retrouve peu d'études sur la supplémentation en magnésium en prévention des maladies cardiovasculaires. Mais ces résultats suggèrent une piste prometteuse sur la prévention de ces maladies notamment en cas de carence en magnésium. D'autres études doivent être réalisées pour prouver un effet dans la prévention.

### **Les Oméga 3**

Les effets bénéfiques sur la santé cardiaque de la consommation des oméga-3 ont commencé à être documenté depuis les années 70. Les oméga-3 agissent sur les lipides en diminuant la synthèse hépatique de LDL et en augmentant celle des HDL avec pour résultat une meilleure épuration du cholestérol excédentaire. Ils permettent aussi de diminuer de façon permanente les triglycérides circulants, d'améliorer la viscosité sanguine, de protéger les structures endothéliales, d'abaisser la pression sanguine.

Plusieurs études ont mis en évidence l'effet bénéfique des oméga-3. Les femmes qui consomment d'avantage de poisson et d'oméga-3 ont moins de risques de développer une maladie cardiovasculaire ou d'en mourir que celles qui en consomment peu ou pas (Hu et al., 2002). Des niveaux sanguins élevés d'oméga-3 semblent apporter une protection significative contre le risque de mort subite à des hommes sans maladie cardiovasculaire antérieure (Hu et al., 2002). La supplémentation en acide gras oméga 3 améliore nettement la fonction endothéliale (Wang et al., 2012). La prise de 2,4 g par jour d'acide gras oméga-3 a amélioré l'élasticité des artères chez les hommes âgés (Hjerkinn et al., 2006).

En revanche, une méta-analyse relève des preuves insuffisantes de l'utilité des oméga-3 en prévention secondaire, mais ces analyses ne prennent en compte uniquement la consommation de poisson et non celle des suppléments (Kwak et al., 2012).

## **Le ginseng**

Le ginseng rouge à 50 à 300 mg par kg et par jour pendant 3 mois a montré son efficacité chez l'animal présentant des troubles cardiaques en réduisant la taille des infarctus, en améliorant la performance cardiaque, en améliorant la fonction hémodynamique ventriculaire, en réduisant les dommages induits par le stress oxydant et donc en augmentant le débit aortique, coronaire, cardiaque et la pression systolique ventriculaire. Aucune étude chez l'homme n'a été menée, notamment en raison de l'incapacité de mener une étude clinique sur les patients atteints de troubles sévères au niveau cardiaque nécessitant d'être traité rapidement.

Il faut noter que les études menées sur le plasma humain suggèrent que le ginseng présente des effets anticoagulants et anti-agrégant plaquettaire. Donc il a un risque potentiel d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants (Mancuso and Santangelo, 2017).

### *c. Conseils en officine des compléments pour la prévention cardio-vasculaire*

Il faut rappeler que les allégations de santé présentes sur les compléments alimentaires sont réglementées par les autorités européennes. Ainsi, de nombreux micronutriments ne peuvent prétendre légalement qu'à certaines indications [Annexe V: Les allégations de santé des différents micronutriments] :

- **Ne peuvent** prétendre à contribuer au fonctionnement normal du cœur et des vaisseaux sanguins : les vitamines D, E, K, B9, le fer, le zinc et les oméga-3 (ALA).
- **Peuvent** prétendre à contribuer au maintien de la pression artérielle normale : les oméga 3 (DHA).
- **Ne peuvent** prétendre à contribuer au maintien de la pression artérielle normale : le magnésium et les oméga-3 (ALA).
- **Peuvent** prétendre à contribuer à l'équilibre du cholestérol et des lipides : les oméga-3 (DHA, ALA).
- **Ne peuvent** prétendre à contribuer à l'équilibre du cholestérol et des lipides : la vitamine B3 et le magnésium.

Nous avons montré précédemment que [Tableau 15] :

- Les preuves d'efficacité des multivitamines sont faibles. Les études ne montrent aucune amélioration significative sur la prévention cardiovasculaire.
- Les preuves d'efficacité des vitamines B sont faibles. Bien que les données biologiques soient prometteuses, les études cliniques n'ont pas réussi à démontrer un effet bénéfique des vitamines B. La supplémentation est possible étant donné les rôles variés des vitamines E dans l'organisme et le peu de toxicité.

- Les preuves d'efficacité de la vitamine C sont moyennes. Des études prometteuses sur la vitamine C et la diminution de la pression artérielle ont été menées, mais elles nécessitent plus de données pour prouver clairement l'efficacité.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine D sont moyennes. Des études sont prometteuses sur la supplémentation en vitamine D et la diminution de la pression artérielle. Il faut néanmoins faire attention à la présence d'un traitement médical déjà existant de vitamine D pour éviter tout surdosage.
- Les preuves d'efficacité de la vitamine E sont moyennes. Les données biologiques tendent à conclure à un effet de la vitamine E sur la prévention de l'athérosclérose et sur la diminution de la pression artérielle. Les données cliniques sont plus mitigées, avec des résultats parfois contradictoires. Cependant, ces études sont très hétérogènes sur la forme de la vitamine E et sur l'échantillon des patients sélectionnés.
- Les preuves d'efficacité du magnésium sont moyennes. La supplémentation en magnésium a été associée à une amélioration de l'athérosclérose et de la pression artérielle. Les études restent rares, avec un échantillon de patient limité et hétérogène. Une supplémentation peut toutefois être nécessaire, notamment en cas de carence.
- Les preuves d'efficacité des oméga-3 sont moyennes. La supplémentation non-alimentaire en oméga-3 semble prometteuse, pour la prévention cardiovasculaire et notamment sur la protection de la structure endothéliale. On retrouve des études mitigées avec certaines études qui ne trouvent pas de résultats significatifs.
- Les preuves d'efficacité du ginseng sont faibles. Aucune étude chez l'homme n'a été réalisée, malgré des résultats précliniques prometteurs.

	Multivitamines	Vitamines B	Vitamine C	Vitamine D	Vitamine E	Magnésium	Oméga 3	Ginseng
Dosage	/	AJR	500mg/j	800 à 2500 UI/j	100 à 200mg/j	300 à 600mg/j	/	50 à 300mg/kg
Niveau de preuve d'efficacité	Faible	Faible	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Faible

Tableau 15: Niveau de preuves d'efficacité des micronutriments pour la prévention cardiovasculaire

Le conseil en officine pour la prévention des risques cardiovasculaires se base donc sur une supplémentation riche en vitamines C, D, E, en magnésium et en oméga-3. Un complexe de vitamines B peut éventuellement être ajouté.

En l'absence de contre-indication, un complément en ginseng peut être envisagé. Il est possible de prendre les micronutriments séparément pour une plus grande précision, ou sous forme de multivitamines [**Annexe XIII: Fiches conseils en officine**]\*\* :

- Vitamine C + zinc : Eric Favre® vitamine C/zinc...
- Vitamine D : Solgar® vitamine D...
- Vitamine E : Solgar® vitamine E...
- Magnésium : Mag2® LP, Solgar® magnésium ...
- Omega-3 : Solgar® Oméga-3...
- Compléments alimentaire enrichis en vitamines C, D, E, magnésium (+ vitamines B) : Supradyn® énergie, Alvityl® vitalité, Centrum®...

\*\* Liste non-exhaustive

### **3. Le complément alimentaire idéal et le conseil associé**

D'après les données précédentes et pour une supplémentation qui vise plusieurs indications, le complément alimentaire idéal devrait contenir :

- Un large choix de vitamines et minéraux ;
- L'ensemble des vitamines B fortement dosées. Étant donné que les vitamines B sont très peu toxiques et qu'elles accomplissent diverses tâches dans l'organisme, on peut les conseiller pour presque toutes les indications. Les doses doivent être supérieures aux doses journalières recommandées ;
- Des vitamines antioxydantes comme la vitamine C et/ou la vitamine E (sous forme d' $\alpha$ -tocophérol) : ce sont des vitamines à fort potentiel antioxydant, et qui protègent donc l'organisme contre le stress oxydatif ;
- De la vitamine D : de manière générale, étant donné le statut faible de vitamine D dans la population générale, et étant donné son rôle dans de nombreuses réactions de l'organisme, une supplémentation devrait être systématique. Il est important d'être vigilant au surdosage en vitamine D, même s'il reste très rare. Ainsi, si un traitement de vitamine D est déjà existant, il est important pour le pharmacien de conseiller un complément alimentaire sans vitamine D ;
- Un large choix de minéraux, en particulier le magnésium (très peu consommé dans l'alimentation), le zinc, le sélénium et l'iode. On peut retrouver également du calcium, du chrome, du cuivre et du manganèse ;



- La forme optimale du micronutriment, tel que la vitamine D3 à la place de la D2, le magnésium organique au lieu de l'inorganique, l' $\alpha$ -tocophérol au lieu du  $\gamma$ -tocophérol ;
- Un dosage des micronutriments compris entre les apports journaliers recommandés et les quantités journalières maximales de sécurité [Tableau 38: Doses toxiques et usuelles des différents micronutriments].

Par ailleurs, le fluor, le cuivre, le sodium et le phosphore ne sont quant à eux pas souhaitables au sein des compléments alimentaires multivitaminés, car ces minéraux sont déjà suffisamment présents dans notre alimentation et peuvent être considérés pour certains comme néfastes pour la santé.

Les marques de compléments alimentaires citées précédemment est une liste non exhaustive. Le conseil de ces produits se base sur les besoins pour chaque indication. Toutefois, on ne trouve pas réellement de complément alimentaire optimal pour chaque situation. Ce sont des compléments alimentaires qui permettent de palier un grand nombre de maux. Ils sont souvent sous dosés.

Dans le conseil en officine, le patient doit être au centre de la discussion. Le rôle du pharmacien est de comprendre ses besoins, d'évaluer les risques en analysant ses comorbidités, et de conseiller au mieux les produits adéquats. Le pharmacien doit connaître les suppléments en micronutriments en cours chez le patient, qu'ils soient de l'ordre du médicament ou du complément alimentaire. Ainsi, cela permet au pharmacien d'éviter tous les risques de surdosage, même s'ils restent très rares. Il est important pour le pharmacien de connaître aussi les indications et les preuves d'efficacité des micronutriments, mais également de connaître les doses minimales pour obtenir un effet optimal. Il doit pouvoir lire la composition du complément alimentaire sans forcément se fier aux allégations de santé présents sur l'emballage.

Le circuit de la pharmacie peut garantir au patient une sécurité du produit, contrairement aux produits retrouvés en vente sur les différents sites internet.

Nous avons ainsi fait un état de lieu non-exhaustif des études d'efficacité existantes sur les principales demandes en compléments alimentaires multivitaminés en officine. Il existe un large choix de ces compléments alimentaires en pharmacie. Il est donc important de bien faire attention à la composition des compléments alimentaires. Il pourrait aussi être intéressant d'étudier la qualité des micronutriments utilisés et les excipients utilisés. Il pourrait être intéressant aussi d'évaluer des besoins individuels de chaque individu afin de tenir compte des variations interindividuelles, des terrains pathologiques des patients. Les besoins, le métabolisme et la biodisponibilité des micronutriments varient en fonction des individus.

Beaucoup de compléments alimentaires présents en officine contiennent l'ensemble des vitamines, et un grand nombre de minéraux dans une même formule. Il serait pertinent d'analyser le besoin réel des populations. Par exemple, on pourrait se demander si l'apport en fer chez une personne sans carence est nécessaire, et si cet apport n'est pas plus dangereux dans ces conditions.

Le conseil en multivitamines n'est sans doute pas le plus adapté pour pallier un seul problème. On pourrait se tourner vers l'utilisation séparée de chaque micronutriment. Cela sous-entend la prise de plusieurs compléments alimentaires par jour, et donc une contrainte logistique et financière.

## Conclusion

Même si les études sont nombreuses, elles sont souvent de courte durée, ou ne sont pas représentatives d'une population donnée. Etant donné le rôle central de la micronutrition dans le métabolisme et le maintien de la fonction tissulaire, un apport adéquat est nécessaire, mais il est important d'être prudent sur les possibles toxicités des suppléments en excès de ces micronutriments. Les bénéfices cliniques sont démontrés pour la plupart d'entre eux, pour des personnes présentant un déficit déjà préexistant.

Pour beaucoup de micronutriments, les preuves d'efficacité existent aujourd'hui, mais elles restent peu nombreuses et sont faibles pour certains micronutriments. Cependant, étant donné le rapport bénéfices / risques des compléments alimentaires, il semblerait que la plupart de ces compléments alimentaires ne présentent pas ou très peu de risques pour un adulte en bonne santé. C'est pourquoi, la plupart des études concluent pour une supplémentation afin de prévenir ou de palier des affections, même si les preuves ne sont pas démontrées avec certitude. Les études concernant la prévention sont compliquées à analyser. Prenons pour exemple la prévention des maladies cardiovasculaires qui exige un suivi sur le long terme. L'ensemble des études actuelles ne sont pas adaptées à ce type de situation.

Les compléments alimentaires mis sur le marché en Europe sont soumis à une réglementation stricte, les indications auxquelles ils peuvent prétendre sont limitées selon leurs compositions. Ces règles doivent être réévaluées plus souvent, en raison de l'existence de dizaines de nouvelles études tous les ans. Les mentions autorisées peuvent porter à confusion pour le consommateur, de par l'utilisation de termes généraux.

Les études actuelles mettent en nuance les apports journaliers recommandés. De nombreuses recherches suggèrent que les doses journalières recommandées sont bien plus basses que les besoins réels de la population. C'est pourquoi, avec les régimes alimentaires actuels, beaucoup de personnes, et notamment dans les pays développés, présentent des déficits ou carences pour certains micronutriments. L'alimentation devrait normalement être suffisante pour éviter toutes les carences en micronutriments (sauf pour la vitamine D), mais aujourd'hui l'alimentation est riche en produits transformés et n'est pas équilibré, ce qui crée des déficits et des carences chez une grande partie de la population.

Le rôle du pharmacien peut être déterminant dans le conseil du complément alimentaire adéquat. Il peut se baser sur les antécédents du patient, sur les comorbidités et sur les traitements déjà existants. Il peut ainsi prévenir les risques de surdosage.

Des recherches plus avancées sur la nature des micronutriments présents dans les compléments alimentaires sont nécessaires, que ce soit au niveau de leurs qualités ou de leurs quantités.

D'autres études de recherche sont nécessaires pour déterminer avec certitude les besoins et les rôles de chaque micronutriment. Des essais à grande échelle des différents micronutriments à différentes doses sont nécessaires, avec des marqueurs précis et des sujets bien définis.

## Bibliographie

- Abbasi, B., Kimiagar, M., Sadeghniaat, K., Shirazi, M.M., Hedayati, M., and Rashidkhani, B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 17, 1161–1169.
- Almeida, O.P., Ford, A.H., and Flicker, L. (2015). Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int. Psychogeriatr.* 27, 727–737.
- Amin, A.S.M.A., and Gupta, V. (2021). *Vitamin B12 (Cobalamin)* (StatPearls Publishing).
- Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Llewellyn, D.J., Richard-Devantoy, S., Duque, G., and Beauchet, O. (2013). Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J. Alzheimers Dis. JAD* 37, 147–171.
- anses (2019). Les acides gras oméga 3 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Bar-El Dadon, S., and Reifen, R. (2017). Vitamin A and the epigenome. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57, 2404–2411.
- Bender, A., Hagan, K.E., and Kingston, N. (2017). The association of folate and depression: A meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 95, 9–18.
- Benton, D. (2008). Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur. J. Nutr.* 47, 38–50.
- Beydoun, M.A., Gamaldo, A.A., Canas, J.A., Beydoun, H.A., Shah, M.T., McNeely, J.M., and Zonderman, A.B. (2014). Serum Nutritional Biomarkers and Their Associations with Sleep among US Adults in Recent National Surveys. *PLoS ONE* 9.
- Biancatelli, R.M.L.C., Berrill, M., and Marik, P.E. (2020). The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 18, 99–101.
- Bistas, K.G., and Tadi, P. (2021). *Biotin* (StatPearls Publishing).
- Bleys, J., Miller, E.R., III, Pastor-Barriuso, R., Appel, L.J., and Guallar, E. (2006). Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 880–887.
- Bosomworth, N.J. (2011). Atténuer la carence épidémique en vitamine D. *Can. Fam. Physician* 57, e1–e6.
- Burgaz, A., Orsini, N., Larsson, S.C., and Wolk, A. (2011). Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 29, 636–645.
- Cappelletti, S., Daria, P., Sani, G., and Aromatario, M. (2015). Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Curr. Neuropharmacol.* 13, 71–88.
- Cappelletti, S., Piacentino, D., Fineschi, V., Frati, P., Cipolloni, L., and Aromatario, M. (2018). Caffeine-Related Deaths: Manner of Deaths and Categories at Risk. *Nutrients* 10, 611.
- Carr, A.C., and Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 9.

- Casseb, G.A.S., Kaster, M.P., and Rodrigues, A.L.S. (2019). Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs* 33, 619–637.
- Chifman, J., Laubenbacher, R., and Torti, S.V. (2014). A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 844, 201–225.
- Connolly, R.M., Nguyen, N.K., and Sukumar, S. (2013). Molecular Pathways: Current Role and Future Directions of the Retinoic Acid Pathway in Cancer Prevention and Treatment. *Clin. Cancer Res.* 19, 1651–1659.
- Cook-Mills, J.M., and Avila, P.C. (2014). Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. *Int. Immunopharmacol.* 23, 364–372.
- Cunha, A.R., D’El-Rei, J., Medeiros, F., Umbelino, B., Oigman, W., Touyz, R.M., and Neves, M.F. (2017). Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J. Hypertens.* 35, 89–97.
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., and Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients* 7, 9139–9153.
- Davison, K.M., and Kaplan, B.J. (2012). Nutrient intakes are correlated with overall psychiatric functioning in adults with mood disorders. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 57, 85–92.
- De Lucas, L.M. (1991). Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB J* 5, 2924–2933.
- Deane, K.H.O., Jimoh, O.F., Biswas, P., O’Brien, A., Hanson, S., Abdelhamid, A.S., Fox, C., and Hooper, L. (2019). Omega-3 and polyunsaturated fat for prevention of depression and anxiety symptoms: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 1–8.
- Décret (2006). Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.
- Dibaba, D.T., Xun, P., Song, Y., Rosanoff, A., Shechter, M., and He, K. (2017). The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 106, 921–929.
- Directive (2002). Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE).
- Djadjo, S., and Bajaj, T. (2021). Niacin (StatPearls Publishing).
- Doherty, R., Madigan, S., Warrington, G., and Ellis, J. (2019). Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. *Nutrients* 11.
- Doseděl, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L.K., Javorská, L., Pourová, J., Mercolini, L., Remião, F., Nováková, L., and Mladěnka, P. (2021). Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients* 13, 615.
- Doshi, S.N., McDowell, I.F., Moat, S.J., Lang, D., Newcombe, R.G., Kredan, M.B., Lewis, M.J., and Goodfellow, J. (2001). Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 1196–1202.

- van Duinen, H., Lorist, M.M., and Zijdwind, I. (2005). The effect of caffeine on cognitive task performance and motor fatigue. *Psychopharmacology (Berl.)* 180, 539–547.
- Durga, J., van Boxtel, M.P.J., Schouten, E.G., Kok, F.J., Jolles, J., Katan, M.B., and Verhoef, P. (2007). Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 369, 208–216.
- During, A., and Harrison, E.H. (2007). Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. *J. Lipid Res.* 48, 2283–2294.
- EFSA (2015). L'évaluation des risques expliquée par l'EFSA: la caféine.
- Efsa.europa (2021). Valeurs nutritionnelles de référence.
- Firoz, M., and Graber, M. (2001). Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.* 14, 257–262.
- Fondation dieta mediterranea (2010). WHAT'S THE MEDITERRANEAN DIET?
- Fortmann, S.P., Burda, B.U., Senger, C.A., Lin, J.S., Beil, T.L., O'Connor, E., and Whitlock, E.P. (2013). Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force (Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)).
- Fuller, D.T., Smith, M.L., and Boolani, A. (2021). Trait Energy and Fatigue Modify the Effects of Caffeine on Mood, Cognitive and Fine-Motor Task Performance: A Post-Hoc Study. *Nutrients* 13.
- Gammoh, N.Z., and Rink, L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 9.
- Geng, C., Shaikh, A.S., Han, W., Chen, D., Guo, Y., and Jiang, P. (2019). Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 28, 689–694.
- Grandner, M.A., Jackson, N., Gerstner, J.R., and Knutson, K.L. (2014). Sleep Symptoms Associated with Intake of Specific Dietary Nutrients. *J. Sleep Res.* 23, 22–34.
- Guan, Y., Dai, P., and Wang, H. (2020). Effects of vitamin C supplementation on essential hypertension. *Medicine (Baltimore)* 99.
- Haskell, C.F., Robertson, B., Jones, E., Forster, J., Jones, R., Wilde, A., Maggini, S., and Kennedy, D.O. (2010). Effects of a multi-vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-tasking. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 25, 448–461.
- He, S., and Hao, X. (2019). The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e15284.
- Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., Holick, M.F., and Barger-Lux, M.J. (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 204–210.
- Hemilä, H., and Chalker, E. (2013). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- Hjerkinn, E.M., Abdelnoor, M., Breivik, L., Bergengen, L., Ellingsen, I., Seljeflot, I., Aase, O., Ole Klemsdal, T., Hjermann, I., and Arnesen, H. (2006). Effect of diet or very long chain omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis, evaluated by carotid plaques, intima-media thickness and by

pulse wave propagation in elderly men with hypercholesterolaemia. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. Off. J. Eur. Soc. Cardiol. Work. Groups Epidemiol. Prev. Card. Rehabil. Exerc. Physiol.* 13, 325–333.

Hooshmand, B., Solomon, A., Kåreholt, I., Leiviskä, J., Rusanen, M., Ahtiluoto, S., Winblad, B., Laatikainen, T., Soininen, H., and Kivipelto, M. (2010). Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 75, 1408–1414.

Hu, F.B., Bronner, L., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Rexrode, K.M., Albert, C.M., Hunter, D., and Manson, J.E. (2002). Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 287, 1815–1821.

Hulisz, D. (2004). Efficacy of Zinc Against Common Cold Viruses: An Overview. *J. Am. Pharm. Assoc.* 44, 594–603.

Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., and Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology* 25, 11–24.

Ji, X., Cui, N., and Liu, J. (2017). Neurocognitive Function Is Associated With Serum Iron Status in Early Adolescents. *Biol. Res. Nurs.* 19, 269–277.

Jin, Y., Cui, R., Zhao, L., Fan, J., and Li, B. (2019). Mechanisms of Panax ginseng action as an antidepressant. *Cell Prolif.* 52.

Johnson, L.E. (2020). Intoxication par le zinc - Troubles nutritionnels.

Juraschek, S.P., Guallar, E., Appel, L.J., and Miller, E.R. (2012). Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 1079–1088.

Kalmar, J.M., and Cafarelli, E. (2004). Caffeine: A Valuable Tool to Study Central Fatigue in Humans? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 32, 143–147.

Katan, M.B. (2005). [How much vitamin B6 is toxic?]. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 149, 2545–2546.

Kennedy, D.O. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients* 8.

Kieboom, B.C.T., Licher, S., Wolters, F.J., Ikram, M.K., Hoorn, E.J., Zietse, R., Stricker, B.H., and Ikram, M.A. (2017). Serum magnesium is associated with the risk of dementia. *Neurology* 89, 1716–1722.

Kim, J., Choi, J., Kwon, S.Y., McEvoy, J.W., Blaha, M.J., Blumenthal, R.S., Guallar, E., Zhao, D., and Michos, E.D. (2018). Association of Multivitamin and Mineral Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 11, e004224.

Köbe, T., Witte, A.V., Schnelle, A., Grittner, U., Tesky, V.A., Pantel, J., Schuchardt, J.P., Hahn, A., Bohlken, J., Rujescu, D., et al. (2016). Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am. J. Clin. Nutr.* 103, 1045–1054.

Kory, I., and Zbigniew, M. (2021). Vitamine K - StatPearls - Bibliothèque NCBI.

Kwak, S.M., Myung, S.-K., Lee, Y.J., Seo, H.G., and Korean Meta-analysis Study Group (2012). Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the

secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 172, 686–694.

Lam, L.F., and Lawlis, T.R. (2017). Feeding the brain - The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 36, 1007–1014.

Landrier, J.-F. (2011). Vitamine E et physiologie du tissu adipeux. *Ol. Corps Gras Lipides* 18, 83–87.

Laroche, S. (1999). Les mécanismes de la mémoire. 8.

Larousse, É. Encyclopédie Larousse en ligne - nutrition bas latin nutritio -onis.

Larrieu, T., and Layé, S. (2018). Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front. Physiol.* 9.

Lewis, E.D., Meydani, S.N., and Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 71, 487–494.

Lichstein, K.L., Payne, K.L., Soeffing, J.P., Durrence, H.H., Taylor, D.J., Riedel, B.W., and Bush, A.J. (2008). Vitamins and Sleep: An Exploratory Study. *Sleep Med.* 9, 27–32.

Long, S.-J., and Benton, D. (2013). Effects of Vitamin and Mineral Supplementation on Stress, Mi... : Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med* 75, 144-53.

Ma, F., Li, Q., Zhou, X., Zhao, J., Song, A., Li, W., Liu, H., Xu, W., and Huang, G. (2019). Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A $\beta$ -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 58, 345–356.

Maddock, J., Zhou, A., Cavadino, A., Kuźma, E., Bao, Y., Smart, M.C., Saum, K.-U., Schöttker, B., Engmann, J., Kjærgaard, M., et al. (2017). Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. *Sci. Rep.* 7.

Magliano, D., McNeil, J., Branley, P., Shiel, L., Demos, L., Wolfe, R., Kotsopoulos, D., and McGrath, B. (2006). The Melbourne Atherosclerosis Vitamin E Trial (MAVET): a study of high dose vitamin E in smokers. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. Off. J. Eur. Soc. Cardiol. Work. Groups Epidemiol. Prev. Card. Rehabil. Exerc. Physiol.* 13, 341–347.

Malouf, R., and Evans, J.G. (2003). Vitamin B6 for cognition. *Cochrane Database Syst. Rev.*

Mancuso, C., and Santangelo, R. (2017). Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology. *Food Chem. Toxicol.* 107, 362–372.

Mark, M., Ghyselinck, N.B., and Chambon, P. (2006). FUNCTION OF RETINOID NUCLEAR RECEPTORS: Lessons from Genetic and Pharmacological Dissections of the Retinoic Acid Signaling Pathway During Mouse Embryogenesis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 46, 451–480.

Martel, J.L., Kerndt, C.C., and Franklin, D.S. (2021). Vitamin B1 (Thiamine) (StatPearls Publishing).

Maylor, E.A., Simpson, E.E.A., Secker, D.L., Meunier, N., Andriollo-Sanchez, M., Polito, A., Stewart-Knox, B., McConville, C., O'Connor, J.M., and Coudray, C. (2006). Effects of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *Br. J. Nutr.* 96, 752–760.

Ménard, C. (2011). Mélatonine agoniste mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire. Université de Nantes.



- Merrell, B.J., and McMurry, J.P. (2021). *Folic Acid* (StatPearls Publishing).
- Minetto, D., Serratrice, J., and Strinemann, J. (2016). Le magnésium dans la pratique clinique quotidienne. *Rev. Med. Suisse* 535.
- Mochalkin, N.I. (1970). [Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia]. *Voen. Med. Zh.* 9, 17–21.
- Moritz, B., Schmitz, A.E., Rodrigues, A.L.S., Dafre, A.L., and Cunha, M.P. (2020). The role of vitamin C in stress-related disorders. *J. Nutr. Biochem.* 85, 108459.
- Murray-Kolb, L.E., and Beard, J.L. (2007). Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 778–787.
- NUT-Ra-omega3 (2003). Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail-NUT-Ra-omega3.
- O'Callaghan, F., Muurlink, O., and Reid, N. (2018). Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag. Healthc. Policy* 11, 263–271.
- OMS OMS | Prévalence mondiale de la carence en vitamine A dans la population à risque : 1995-2005 (World Health Organization).
- Pinto, J.T., and Zemleni, J. (2016). Riboflavin. *Adv. Nutr.* 7, 973.
- Pound, C.M., and Blair, B. (2017). Les boissons pour sportifs et les boissons énergisantes chez les enfants et les adolescents. *Paediatr. Child Health* 22, 411–415.
- Pouteau, E., Kabir-Ahmadi, M., Noah, L., Mazur, A., Dye, L., Hellhammer, J., Pickering, G., and Dubray, C. (2018). Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS ONE* 13.
- Prasad, A.S., and Bao, B. (2019). Molecular Mechanisms of Zinc as a Pro-Antioxidant Mediator: Clinical Therapeutic Implications. *Antioxidants* 8, 164.
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T.R., and Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* 5, 2502–2521.
- Qin, B., Xun, P., Jacobs, D.R., Zhu, N., Daviglius, M.L., Reis, J.P., Steffen, L.M., Van Horn, L., Sidney, S., and He, K. (2017). Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 106, 1032–1040.
- Rafal, S. (2001). *Guide des vitamines et des oligoéléments*.
- Read, S.A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., and Ahlenstiel, G. (2019). The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv. Nutr.* 10, 696–710.
- Reboul, E. (2011). Absorption intestinale des vitamines liposolubles. *Ol. Corps Gras Lipides* 18, 53–58.
- Rizvi, S., Raza, S.T., Ahmed, F., Ahmad, A., Abbas, S., and Mahdi, F. (2014). The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 14, e157–e165.

- Romano, F., Muscogiuri, G., Di Benedetto, E., Zhukouskaya, V.V., Barrea, L., Savastano, S., Colao, A., and Di Somma, C. (2020). Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr. Pharm. Des.* 26, 2492–2496.
- Ruparelia, N., Digby, J.E., and Choudhury, R.P. (2011). Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function. *Curr. Opin. Cardiol.* 26, 66–70.
- Salminen, L.E., and Paul, R.H. (2014). Oxidative stress and genetic markers of suboptimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review. *Rev. Neurosci.* 25, 805–819.
- Salonen, R.M., Nyyssönen, K., Kaikkonen, J., Porkkala-Sarataho, E., Voutilainen, S., Rissanen, T.H., Tuomainen, T.-P., Valkonen, V.-P., Ristonmaa, U., Lakka, H.-M., et al. (2003). Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 107, 947–953.
- Sanvictores, T., and Chauhan, S. (2021). *Vitamin B5 (Pantothenic Acid)* (StatPearls Publishing).
- Sassi, F., Tamone, C., and D’Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 10, 1656.
- Scholey, A. (2018). Nutrients for neurocognition in health and disease: measures, methodologies and mechanisms. *Proc. Nutr. Soc.* 77, 73–83.
- Shearer, M.J., Fu, X., and Booth, S.L. (2012). Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research<sup>12</sup>. *Adv. Nutr.* 3, 182–195.
- Shenkin, A. (2006). Micronutrients in health and disease. *Postgrad. Med. J.* 82, 559–567.
- Singh, I., Turner, A.H., Sinclair, A.J., Li, D., and Hawley, J.A. (2007). Effects of gamma-tocopherol supplementation on thrombotic risk factors. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 16, 422–428.
- Stephensen, C.B. (2001). Vitamin a, Infection, and Immune Function\*. *Annu. Rev. Nutr.* 21, 167–192.
- Tardy, A.-L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., and Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients* 12.
- Tissandié, E., Guéguen, Y., A.Lobaccaro, J.-M., Aigueperse, J., and Souidi, M. (2006). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences* 22, 1095–1100.
- Turgut, F., Kanbay, M., Metin, M.R., Uz, E., Akcay, A., and Covic, A. (2008). Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 40, 1075–1082.
- Verna, G., Sila, A., Liso, M., Mastronardi, M., Chieppa, M., Cena, H., and Campiglia, P. (2021). Iron-Enriched Nutritional Supplements for the 2030 Pharmacy Shelves. *Nutrients* 13, 378.
- Vidal (2020). Vitamine K (phytoménadione et ménaquinones) - EurekaSanté par VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021a). Vitamine E - Complément alimentaire - VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021b). Zinc - Complément alimentaire. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>

- Vidal (2021c). Vitamine A - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021d). Vitamine D - Complément alimentaire - VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021e). Vitamine K - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021f). Vitamine B1 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021g). Vitamine B2 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021h). Vitamine B3 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021i). Vitamine B5 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021j). Vitamine B6 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021k). Vitamine B8 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021l). Vitamine B9 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021m). Vitamine B12 - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021n). Vitamine C - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021o). Magnésium - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021p). Fer - Complément alimentaire. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021q). Caféine - Complément alimentaire. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021r). Oméga-3 des huiles de poissons - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vidal (2021s). Oméga-3 des huiles végétales - Complément alimentaire.  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires.html>
- Vieth, R., Chan, P.-C.R., and MacFarlane, G.D. (2001). Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am. J. Clin. Nutr.* 73, 288–294.
- Volpe, S.L. (2013). Magnesium in Disease Prevention and Overall Health<sup>12</sup>. *Adv. Nutr.* 4, 378S-383S.

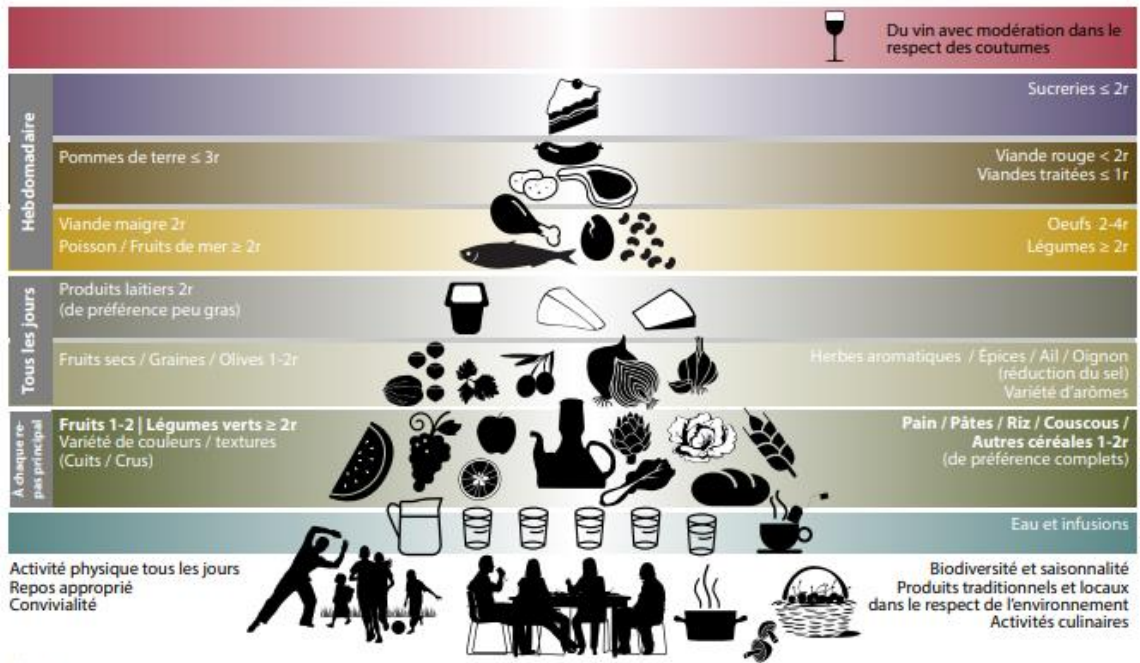
- Wang, Q., Liang, X., Wang, L., Lu, X., Huang, J., Cao, J., Li, H., and Gu, D. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 221, 536–543.
- White, D.J., Cox, K.H.M., Peters, R., Pipingas, A., and Scholey, A.B. (2015). Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 7, 9005–9017.
- White, D.J., Cox, K.H.M., Hughes, M.E., Pipingas, A., Peters, R., and Scholey, A.B. (2016). Functional Brain Activity Changes after 4 Weeks Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Combination: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Exploring Functional Magnetic Resonance Imaging and Steady-State Visual Evoked Potentials during Working Memory. *Front. Aging Neurosci.* 8.
- Witham, M.D., Nadir, M.A., and Struthers, A.D. (2009). Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 27, 1948–1954.
- Young, L.M., Pipingas, A., White, D.J., Gauci, S., and Scholey, A. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and ‘At-Risk’ Individuals. *Nutrients* 11.
- Yuen, H.-W., and Becker, W. (2021). *Iron Toxicity* (StatPearls Publishing).
- Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., Bosch, J., and Sleight, P. (2000). Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 342.
- Zhang, X., Li, Y., Del Gobbo, L.C., Rosanoff, A., Wang, J., Zhang, W., and Song, Y. (2016). Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure. *Hypertension* 68, 324–333.

# Les annexes

## Annexe I : Pyramide de la Diète méditerranéenne

### Pyramide de la Diète Méditerranéenne: un style de vie actuel Guide pour la population adulte

Les rations basées sur la frugalité et les habitudes locales



Édition 2010

r = Ration



Fundación  
Dieta Mediterránea

ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



FORUM ON  
MEDITERRANEAN  
FOOD CULTURES

Predimed  
Preveniendo con Dieta Mediterránea



Ciiscom



Med Diet  
Foundation



IUNS



CIHEAM  
International Institute for  
Applied Human Nutrition



EUROPEAN UNION



fens  
Forum on European Nutrition Science

Figure 19 : Pyramide de la Diète méditerranéenne (Fondation dieta mediterranea, 2010)

## Annexe II : Valeurs nutritionnelles de référence pour l'UE

Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Minéraux	Calcium	Adultes	18-24 ans	Femmes et hommes	NA	860 mg/jour	1000 mg/jour	NA	2500 mg/jour	
Minéraux	Calcium	Adultes	≥ 25 ans	Femmes et hommes	NA	750 mg/jour	950 mg/jour	NA	2500 mg/jour	
Minéraux	Chlorure	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	NA	NA	NA	NA	3.1 g/jour
Minéraux	Cuivre	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	1,6 mg/jour	NA	NA	NA	5 mg/jour	
Minéraux	Cuivre	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	1,3 mg/jour	NA	NA	NA	5 mg/jour	
Minéraux	Fluorure	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	3,4 mg/jour	NA	NA	NA	7 mg/jour	
Minéraux	Fluorure	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	2,9 mg/jour	NA	NA	NA	7 mg/jour	

Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Minéraux	Iode	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	150 µg/jour	NA	NA	NA	600 µg/jour	
Minéraux	Fer	femmes en préménopause	≥ 18 ans	Femmes	NA	7 mg/jour	16 mg/jour	NA	ND	
Minéraux	Fer	Femmes en post-ménopause	≥ 40 ans	Femmes	NA	6 mg/jour	11 mg/jour	NA	ND	
Minéraux	Fer	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	NA	6 mg/jour	11 mg/jour	NA	ND	
Minéraux	Magnésium	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	350 mg/jour	NA	NA	NA	250 mg/jour	
Minéraux	Magnésium	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	300 mg/jour	NA	NA	NA	250 mg/jour	
Minéraux	Manganèse	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	3 mg/jour	NA	NA	NA	ND	
Minéraux	Molybdène	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	65 µg/jour	NA	NA	NA	0.6 mg/jour	

Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Minéraux	Phosphore	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	550 mg/jour	NA	NA	NA	ND	
Minéraux	Potassium	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	3500 mg/jour	NA	NA	NA	ND	
Minéraux	Sélénium	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	70 µg/jour	NA	NA	NA	300 µg/jour	
Minéraux	Sodium	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	NA	NA	NA	NA	2 g/jour
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 300 mg/jour)	≥ 18 ans	Hommes	NA	7,5 mg/jour	9,4 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 600 mg/jour)	≥ 18 ans	Hommes	NA	9,3 mg/jour	11,7 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 900 mg/jour)	≥ 18 ans	Hommes	NA	11 mg/jour	14 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 1200 mg/jour)	≥ 18 ans	Hommes	NA	12,7 mg/jour	16,3 mg/jour	NA	25 mg/jour	



Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 300 mg/jour)	≥ 18 ans	Femmes	NA	6,2 mg/jour	7,5 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 600 mg/jour)	≥ 18 ans	Femmes	NA	7,6 mg/jour	9,3 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 900 mg/jour)	≥ 18 ans	Femmes	NA	8,9 mg/jour	11 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Minéraux	Zinc	Adultes (NAP 1200 mg/jour)	≥ 18 ans	Femmes	NA	10,2 mg/jour	12,7 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Vitamines	Biotine	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	40 µg/jour	NA	NA	NA	ND	
Vitamines	Choline	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	400 mg/jour	NA	NA	NA	NA	
Vitamines	Cobalamine (vitamine B12)	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	4 µg/jour	NA	NA	NA	ND	
Vitamines	Folate	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	250 µg EFA/jour	330 µg EFA/jour	NA	1000 µg/jour	

Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Vitamines	Niacine	Adultes	≥ 18 ans	Femmes /hommes	NA	1,3 mg EN/MJ	1,6 mg EN/MJ	NA	900 mg/jour nicotinamide	
Vitamines	Niacine	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	1,3 mg EN/MJ	1,6 mg EN/MJ	NA	10 mg/jour acide nicotinique	
Vitamines	Acide pantothénique	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	5 mg/jour	NA	NA	NA	ND	
Vitamines	Riboflavine	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	1,3 mg	1,6 mg	NA	ND	
Vitamines	Thiamine	Adultes	≥ 18 ans	Femmes et hommes	NA	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	NA	ND	
Vitamines	Vitamine A	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	NA	570 µg ER/jour <sup>1</sup>	750 µg ER/jour	NA	3000 µg ER/jour	
Vitamines	Vitamine A	Femmes en préménopause	18-59 ans	Femmes	NA	490 µg ER/jour	650 µg ER/jour	NA	3000 µg ER/jour	
Vitamines	Vitamine A	Femmes en post-ménopause	≥ 40 ans	Femmes	NA	490 µg ER/jour	650 µg ER/jour	NA	ND	

<sup>1</sup> 1 µg RE = 1µg rétinol = 6µ β carotène = 12µg autres caroténoides avec une activité pro-vitamine A  
RE = Retinol equivalent

Catégorie	Nutriment	Population cible	Âge	Genre	AS*	BNM**	RNP***	IR	LSS****	Apport satisfaisant et sans danger
Vitamines	Vitamine B6	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	NA	1,5 mg/jour	1,7 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Vitamines	Vitamine B6	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	NA	1,3 mg/jour	1,6 mg/jour	NA	25 mg/jour	
Vitamines	Vitamine C	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	NA	90 mg/jour	110 mg/jour	NA	ND	
Vitamines	Vitamine C	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	NA	80 mg/jour	95 mg/jour	NA	ND	
Vitamines	Vitamine D	Adultes	≥ 18 ans	Femmes / hommes	15 µg/jour	NA	NA	NA	100 µg/jour	
Vitamines	Vitamine E sous forme d'α-tocophérol	Adultes	≥ 18 ans	Hommes	13 mg/jour	NA	NA	NA	300 mg/jour	
Vitamines	Vitamine E sous forme d'α-tocophérol	Adultes	≥ 18 ans	Femmes	11 mg/jour	NA	NA	NA	300 mg/jour	
Vitamines	Vitamine K sous forme de phylloquinone	Adultes	≥ 18 ans	Femmes /hommes	70 µg/jour	NA	NA	NA	ND	

Tableau 16: Valeurs nutritionnelles de référence pour l'UE (Efsa.europa, 2021)

\*AS : apport satisfaisant (lorsqu'il existe très peu de donnée)

\*\*BNM : besoin moyen pour une population (besoin de la moitié d'une population en bonne santé)

\*\*\*RNP : référence nutritionnelle pour une population (l'apport susceptible de répondre aux besoins de presque toutes les personnes en bonne santé d'une population)

\*\*\*\*LSS : limite supérieure de sécurité

**Annexe III : Voie d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K**

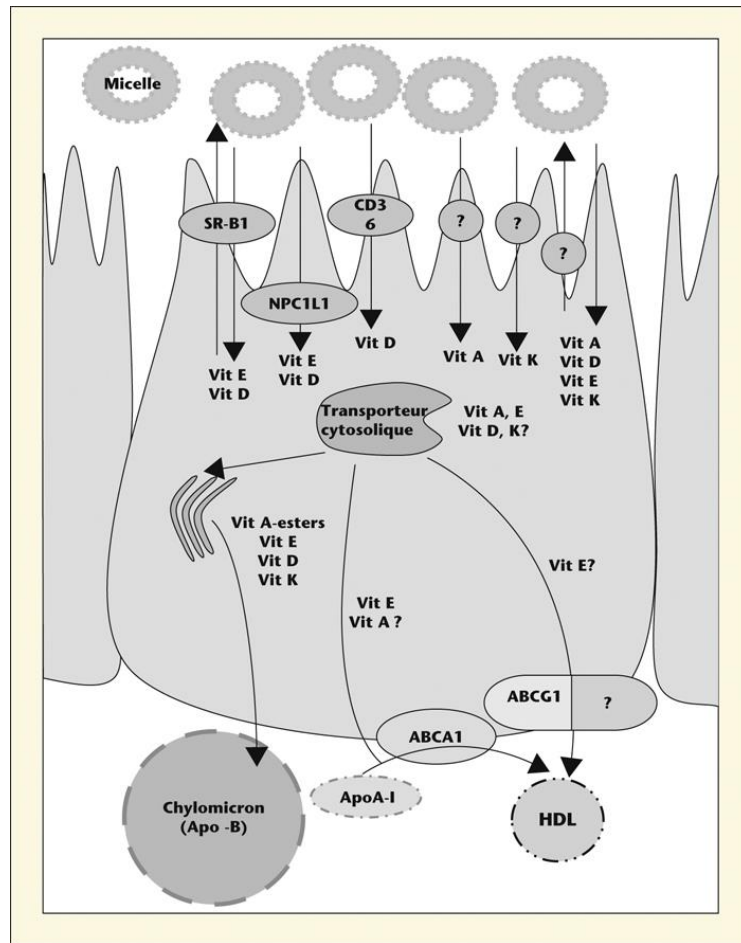


Figure 20: Voie d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K via les entérocytes (Reboul, 2011)

**Annexe IV ; Mode d'action de la vitamine A**

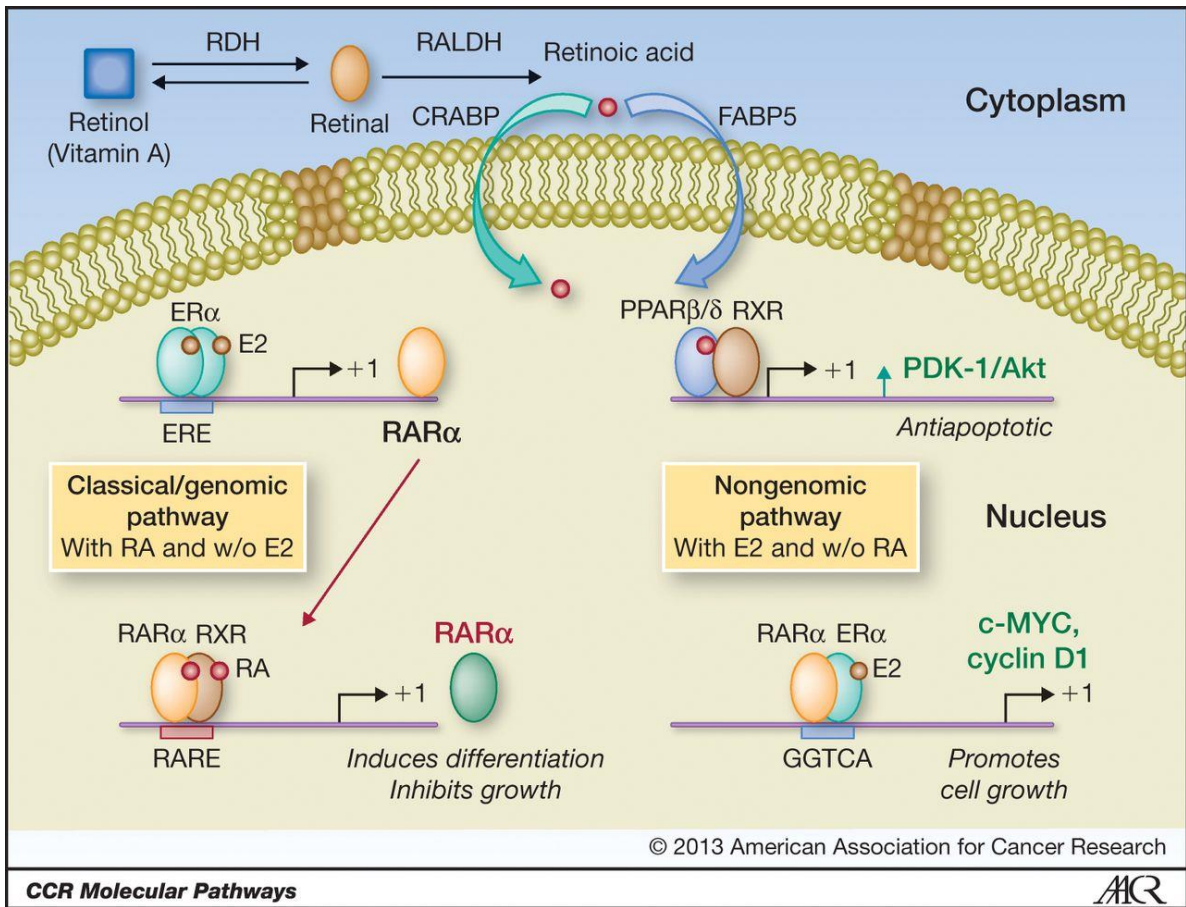


Figure 21: Mode d'action de la vitamine A (American association for cancer research)

## Annexe V : Les allégations de santé des différents micronutriments

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine A		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au maintien d'une peau et de muqueuses normales,</li> <li>▪ A la vision normale,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A la spécialisation cellulaire,</li> <li>▪ Au métabolisme normal du fer</li> </ul>	<p>≥ <b>120 µg</b> de vitamine A pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Maintenir la vitalité et l'énergie.</li> </ul>

Tableau 17: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine A (Vidal, 2021c)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine D		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A l'absorption intestinale et à l'utilisation du calcium et du phosphore,</li> <li>▪ Au maintien de taux sanguins de calcium normaux,</li> <li>▪ A la croissance normale des os des enfants,</li> <li>▪ Au maintien de l'état normal des os, des muscles, des dents et du système immunitaire,</li> <li>▪ A la division cellulaire,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire des enfants de 3 à 18 ans,</li> </ul>	<p>≥ <b>0,75 µg</b> de vitamine D pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au fonctionnement normal de la thyroïde ;</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du cœur ou des vaisseaux sanguins.</li> </ul>

Tableau 18: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine D (Vidal, 2021d)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine E		
<u>Peut</u> prétendre contribuer	Si et seulement si	Ne peut <b>pas</b> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant) si et seulement si ces produits contiennent</li> </ul>	<p>≥ 1,8 mg de vitamine E pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensable à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Maintenir la santé du cœur ou réguler la circulation sanguine ;</li> <li>▪ Contribuer aux fonctions intellectuelles normales ou à la mémoire des personnes âgées ;</li> <li>▪ Être nécessaire au maintien de la vitalité ;</li> <li>▪ Protéger le cristallin (contre les effets de l'âge) ;</li> <li>▪ Régénérer la vitamine C ;</li> <li>▪ Soutenir la microcirculation sanguine du cuir chevelu ;</li> <li>▪ Maintenir le fonctionnement du système immunitaire</li> </ul>

Tableau 19: Règles des allégations de santé autorisé pour la vitamine E (Vidal, 2021a)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine K		
<u>Peut</u> <b>prétendre</b> contribuer	Si et seulement si (	Ne peut <b>pas</b> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la coagulation sanguine,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal des os,</li> </ul>	<p>≥ <b>11 µg</b> de vitamine K pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Soutenir la santé du cœur ou des vaisseaux sanguins ;</li> <li>▪ Stimuler la coagulation sanguine</li> </ul>

Tableau 20: Règles des allégations de santé autorisé pour la vitamine K (Vidal, 2021e)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B1		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du cœur,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux et aux capacités intellectuelles normales,</li> </ul>	<p><b>≥ 0,16 mg de vitamine B1</b></p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Réduire la fatigue ;</li> <li>▪ Maintenir la vitalité et l'énergie.</li> </ul>

Tableau 21: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B1 (Vidal, 2021f)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B2		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ Au maintien d'une peau et de muqueuses normales,</li> <li>▪ A la vision normale,</li> <li>▪ Au maintien de globules rouges normaux,</li> <li>▪ Au métabolisme normal du fer,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> <li>▪ A la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant),</li> </ul>	<p><b>≥ 0,21 mg de vitamine B2</b></p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Être indispensable aux capacités intellectuelles.</li> </ul>

Tableau 22: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B2 (Vidal, 2021g)



Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B3		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ Au maintien d'une peau et de muqueuses normales,</li> <li>▪ Aux fonctions physiologiques normales,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> </ul>	<p><b>≥ 3,2 mg</b> de vitamine B3</p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Améliorer la microcirculation au sein du cuir chevelu dans le but de favoriser la pousse des cheveux ;</li> <li>▪ Favoriser la pousse des ongles ;</li> <li>▪ Maintenir des taux normaux de cholestérols LDL ou HDL, ni de triglycérides ;</li> <li>▪ Contribuer à maintenir une circulation sanguine normale.</li> </ul>

Tableau 23: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B3 (Vidal, 2021h)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B5		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Aux capacités intellectuelles normales,</li> <li>▪ A la synthèse des hormones stéroïdiennes (hormones du stress et hormones sexuelles), de la vitamine d et de certains messagers chimiques du cerveau (neurotransmetteurs),</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> </ul>	<p><b>≥ 0,9 mg</b> de vitamine B5</p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ . Etre indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Maintenir la vitalité et l'énergie ;</li> <li>▪ Contribuer à hydrater la peau ou prévenir la desquamation des peaux sèches ;</li> <li>▪ Soutenir l'activité des glandes surrénales et être nécessaire à l'équilibre hormonal</li> </ul>

Tableau 24: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B5(Vidal, 2021i)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B6		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ A la synthèse normale de la cystéine et au métabolisme normal de l'homocystéine,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> <li>▪ Au métabolisme normal du glycogène et des protéines,</li> <li>▪ Aux fonctions mentales normales,</li> <li>▪ A la formation des globules rouges,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A la régulation de l'activité hormonale,</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>≥ 0,21 mg de vitamine B6</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau,</li> <li>▪ Ni prétendre améliorer l'humeur chez les femmes</li> </ul>

Tableau 25: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B6 (Vidal, 2021j)

Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B8		
<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ Au maintien de cheveux, d'une peau et de muqueuses normales,</li> <li>▪ Au métabolisme normal des aliments,</li> <li>▪ Aux fonctions mentales normales,</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>≥ 7,5 µg de vitamine B8</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Pour 100 g, ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Contribuer à renforcer la résistance des ongles ;</li> <li>▪ Réduire la fatigue et maintenir la vitalité.</li> </ul>

Tableau 26: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B8 (Vidal, 2021k)

### Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B9

<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A Augmenter le statut maternel en folates, dans l'optique de réduire le risque d'apparition d'anomalies du tube neural chez le fœtus.</li> </ul> <p><i>(Les consommatrices doivent être informées du fait que la population visée est les femmes en âge de procréer et que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 400 microgrammes d'acide folique, au moins un mois avant la conception et jusqu'à trois mois après la conception)</i></p>	<p><b>≥ 400 µg de vitamine B9</b></p> <p><i>Pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la santé des vaisseaux sanguins,</li> <li>▪ Être essentiels au métabolisme des aliments,</li> <li>▪ Protéger les yeux ou le cristallin, ou maintenir une vision normale.</li> </ul>

Tableau 27 : Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B9 (Vidal, 2021l)

### Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine B12

<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ Au métabolisme normal de l'homocystéine,</li> <li>▪ Aux fonctions mentales normales,</li> <li>▪ A la formation des globules rouges,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A la division cellulaire,</li> </ul>	<p><b>≥ 0,38 µg de vitamine B12</b></p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être indispensables à la santé des os, des dents, des cheveux, des ongles ou de la peau ;</li> <li>▪ Maintenir la vitalité.</li> </ul>

Tableau 28: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine B12 (Vidal, 2021m)

### Décision des autorités de santé européennes concernant la vitamine C

<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si	Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la formation normale du collagène nécessaire au fonctionnement normal des vaisseaux sanguins, des os, des cartilages, de la peau, des dents et des gencives,</li> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux,</li> <li>▪ Aux fonctions mentales normales,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> <li>▪ A la régénération de la vitamine E dans sa forme réduite,</li> <li>▪ A l'absorption digestive du fer,</li> <li>▪ A la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant),</li> </ul>	<p><b>≥ 12 mg</b> de vitamine C</p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rendre les radicaux libres sans danger pour la vision, ou augmenter la fonction des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) dans la protection des yeux contre les radicaux libres ;</li> <li>▪ Etre nécessaires pour le maintien de la vitalité ;</li> <li>▪ Soulager les irritations de la gorge ou des voies respiratoires supérieures.</li> </ul>

*Tableau 29: Règles des allégations de santé autorisées pour la vitamine C (Vidal, 2021n)*

### Décision des autorités de santé européennes concernant le magnésium

<u>Peut prétendre contribuer</u>	Si et seulement si
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système nerveux et des muscles,</li> <li>▪ A l'équilibre électrolytique du corps,</li> <li>▪ A la synthèse des protéines et à la division normale des cellules,</li> <li>▪ Au fonctionnement psychique normal,</li> <li>▪ Au maintien de la santé des os et des dents,</li> <li>▪ A la réduction de la fatigue,</li> </ul>	<p><b>≥ 56 mg</b> de magnésium</p> <p><i>Pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>

<b>Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au maintien d'une pression artérielle normale, y compris pendant la grossesse ;</li> <li>▪ A réduire l'acidité gastrique (oxydes de magnésium) ;</li> <li>▪ A Améliorer la résistance au stress psychique ;</li> <li>▪ Au maintien d'un métabolisme normal des lipides ;</li> <li>▪ Au maintien de la santé hormonale ;</li> <li>▪ A posséder des propriétés anti-oxydantes (contre les radicaux libres) ;</li> <li>▪ Être nécessaire à la coagulation sanguine ;</li> <li>▪ A maintenir la santé du système immunitaire ;</li> <li>▪ A maintenir une glycémie normale (taux de sucre dans le sang) ;</li> <li>▪ A réduire l'anxiété (en association avec les peptides du lait)</li> </ul>

*Tableau 30: Règles des allégations de santé autorisées pour le magnésium (Vidal, 2021o)*

<b>Décision des autorités de santé européennes concernant le fer</b>		
<b><u>Peut</u> prétendre contribuer</b>	<b>Si et seulement si</b>	<b>Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Au métabolisme énergétique normal,</li> <li>▪ Aux fonctions intellectuelles normales,</li> <li>▪ A la synthèse d'hémoglobine et de globules rouges,</li> <li>▪ Au transport de l'oxygène dans le corps,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A réduire la fatigue,</li> <li>▪ Au développement intellectuel normal de l'enfant,</li> <li>▪ A la division cellulaire,</li> </ul>	<p><b>≥ 2,1 mg</b> de fer</p> <p><i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Influencer l'activité du cœur, des muscles ou du foie ;</li> <li>▪ Prétendre lutter contre la perte excessive de cheveux chez les femmes ménopausées ;</li> <li>▪ Contribuer au métabolisme des médicaments et autres substances actives.</li> </ul>

*Tableau 31: Règles des allégations de santé autorisées pour le fer (Vidal, 2021p)*

**Décision des autorités de santé européennes concernant le zinc**

<b><u>Peut prétendre contribuer</u></b>	<b>Si et seulement si</b>	<b>Ne peut <u>pas</u> prétendre à</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la synthèse normale d'ADN,</li> <li>▪ Au métabolisme acidobasique normal,</li> <li>▪ Au métabolisme normal des aliments, des glucides (sucres), des acides gras, de la vitamine A,</li> <li>▪ Aux fonctions intellectuelles normales,</li> <li>▪ A la fertilité et à la reproduction normales,</li> <li>▪ A la synthèse des protéines,</li> <li>▪ Au maintien des os,</li> <li>▪ Au maintien des cheveux, des ongles et de la peau,</li> <li>▪ Au maintien de concentrations normales de testostérone dans le sang,</li> <li>▪ A la vision normale,</li> <li>▪ Au fonctionnement normal du système immunitaire,</li> <li>▪ A la division cellulaire,</li> <li>▪ A la protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant),</li> </ul>	<p align="center"> <b>≥ 1,5 mg de zinc</b>   <i>Pour 100 g ou 100 ml par emballage si le produit ne contient qu'une portion.</i> </p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contribuer à la santé de la prostate ;</li> <li>▪ Contribuer à la santé des articulations ;</li> <li>▪ Améliorer l'haleine en neutralisant les composés soufrés volatils présents dans la bouche ;</li> <li>▪ Contribuer à la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;</li> <li>▪ Contribuer à maintenir la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;</li> <li>▪ Contribuer aux fonctions et aux performances musculaires ;</li> <li>▪ Réduire la fatigue (au sein d'un mélange de vitamines et de minéraux).</li> </ul>

*Tableau 32: Règles des allégations de santé autorisées pour le zinc (Vidal, 2021b)*

## Décision des autorités de santé européennes concernant la caféine

### Ne peut pas prétendre contribuer à

- Aider à perdre du poids ou à maintenir un poids optimal, en augmentant le métabolisme de base (pour brûler des calories) ou en favorisant l'utilisation de la graisse par le corps ;
- Augmenter les performances physiques (immédiates ou d'endurance), ou retarder la fatigue lors de l'effort ;
- Maintenir dans les normes le taux de glucose (sucre) dans le sang ;
- Aider à augmenter la vigilance (pour une prise par portion comprise entre 40 et 75 mg de caféine).

Tableau 33: Règles des allégations de santé autorisées pour la caféine (Vidal, 2021q)

## Décision des autorités de santé européennes concernant les oméga 3 de l'huile de poisson

Peut <u>prétendre</u> à	Si et seulement si
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contribuer au développement normal du cerveau et des yeux du fœtus et des enfants allaités par leur mère</li> <li>▪ Contribuer au développement visuel normal du nourrisson de moins de 12 mois</li> <li>▪ Contribuer au maintien des fonctions normales du cerveau et d'une vision normale</li> <li>▪ Contribuer à maintenir une pression sanguine normale chez les adultes</li> <li>▪ Contribuer à maintenir des taux de triglycérides normaux chez les adultes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 200</math> mg de DHA par jour (qui s'ajoutent aux 450 mg de DHA/EPA qui devraient être ingérés par la mère chaque jour) ;</li> <li>▪ <math>\geq 100</math> mg par jour (les laits de suite doivent en contenir au moins 0,3 % du total de acides gras présents) ;</li> <li>▪ <math>\geq 40</math> mg de DHA pour 100 g et 100 kcal de produit, et si la personne en ingère au moins 250 mg par jour ;</li> <li>▪ <math>\geq 3</math> g de DHA et d'EPA par jour, sans dépasser 5 g par jour ;</li> <li>▪ 2 g de DHA et d'EPA par jour (ou 2 g de DHA), sans dépasser 5 g par jour.</li> </ul>
<b>Ne peut <u>pas</u> prétendre contribuer à (EPA et DHA)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contribuer au fonctionnement normal du système immunitaire ;</li> <li>▪ Contribuer aux fonctions intellectuelles normales ;</li> <li>▪ Réduire le risque de troubles de l'attention chez les enfants atteints de TDAH (trouble de l'attention - hyperactivité), ou de comportements d'opposition ;</li> </ul>	

- Réduire les taux sanguins de cholestérol LDL, fluidifier le sang, améliorer la qualité du cholestérol, ni maintenir la santé du cœur ;
- Contribuer à réguler la glycémie (taux de sucre dans le sang) ;
- Contribuer à soulager les rhumatismes inflammatoires ;
- Améliorer la mobilité des articulations ;
- Protéger la peau des rayons ultraviolets.

**Ne peut pas prétendre contribuer à (EPA)**

- Contribuer à l'équilibre émotionnel ou favoriser l'humeur positive ;
- Favoriser l'attention et la concentration, aider à se calmer ou favoriser l'apprentissage ;
- Maintenir la santé des os (en association avec le GLA) ;
- Stimuler l'appétit des convalescents.

**Ne peut pas prétendre contribuer à (DHA)**

- Contribuer à maintenir la mobilité des spermatozoïdes et la santé de l'appareil reproducteur mâle ;
- Aider à contrôler son poids ;
- Protéger les cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant) ;
- Contribuer à améliorer la mémoire.

Tableau 34: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus de l'huile de poisson (Vidal, 2021r)

**Décision des autorités de santé européennes concernant les omégas 3 des huiles végétales**

<u>Peut prétendre contribuer à</u>	Si et seulement si
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contribuer au maintien de taux sanguins de cholestérol normaux</li> <li>▪ Être nécessaire à la croissance et au développement normal des enfants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 0,3</math> g d'acide alpha-linolénique pour 100 g et 100 kcal de produit, et s'il apportent au moins une dose quotidienne de 2 g d'acide alpha-linolénique (ALA) ;</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> g par jour d'acide alpha-linolénique (ALA) associée à une dose quotidienne de 10 g d'acide linoléique (oméga-6)</li> </ul>

**Ne peut pas prétendre contribuer à (ALA)**

- Être important pour le fonctionnement du système immunitaire ;
- Être important pour la santé du cœur et des vaisseaux sanguins ;
- Contribuer à maintenir une pression artérielle normale.

Tableau 35: Règles des allégations de santé autorisées pour les oméga-3 issus des huiles végétales (Vidal, 2021s)



**Annexe VI : Les principales voies de production d'énergie cellulaire des vitamines B, C, du Fer et du magnésium**

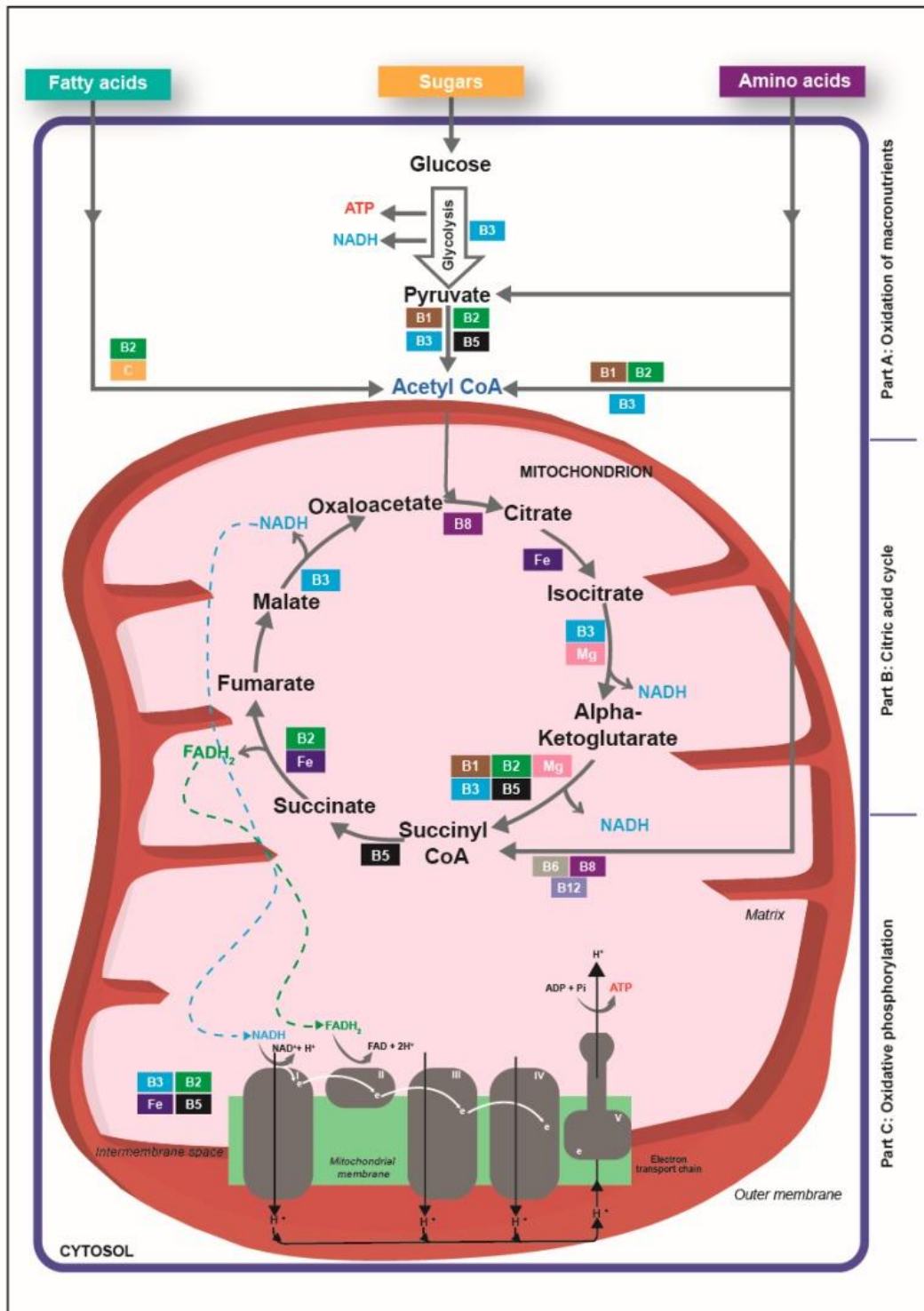


Figure 22: Vue d'ensemble des vitamines B, C et Fer, magnésium dans les principales voies de production d'énergie cellulaire (Tardy et al., 2020)

Les macronutriments sont oxydés en acétyl-CoA par plusieurs voies (y compris la glycolyse qui produit du pyruvate à partir du glucose en faisant intervenir les vitamines B). L'Acétyl-CoA entre dans le cycle de l'acide citrique qui génère de l'énergie sous forme de NADH et de FADH grâce à une série de réactions d'oxydation impliquant les vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B12 et du fer et du magnésium. Les électrons sont transférés dans la chaîne de transport d'électrons où ils fournissent l'énergie nécessaire pour générer de l'ATP. Cette étape nécessite l'intervention des vitamines B2, B3, B5 et du fer.

## Annexe VII : Cycles du folate et de la méthionine

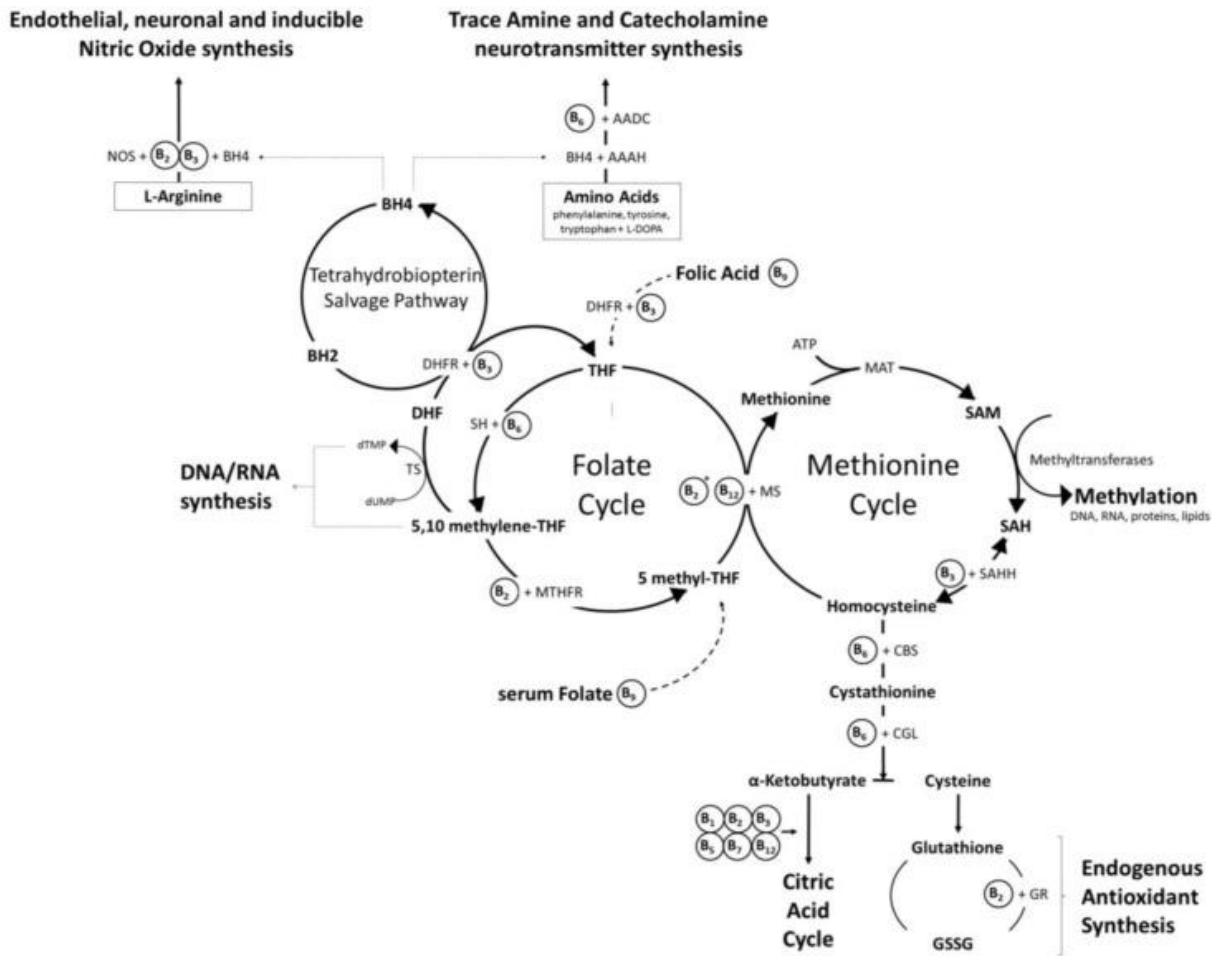
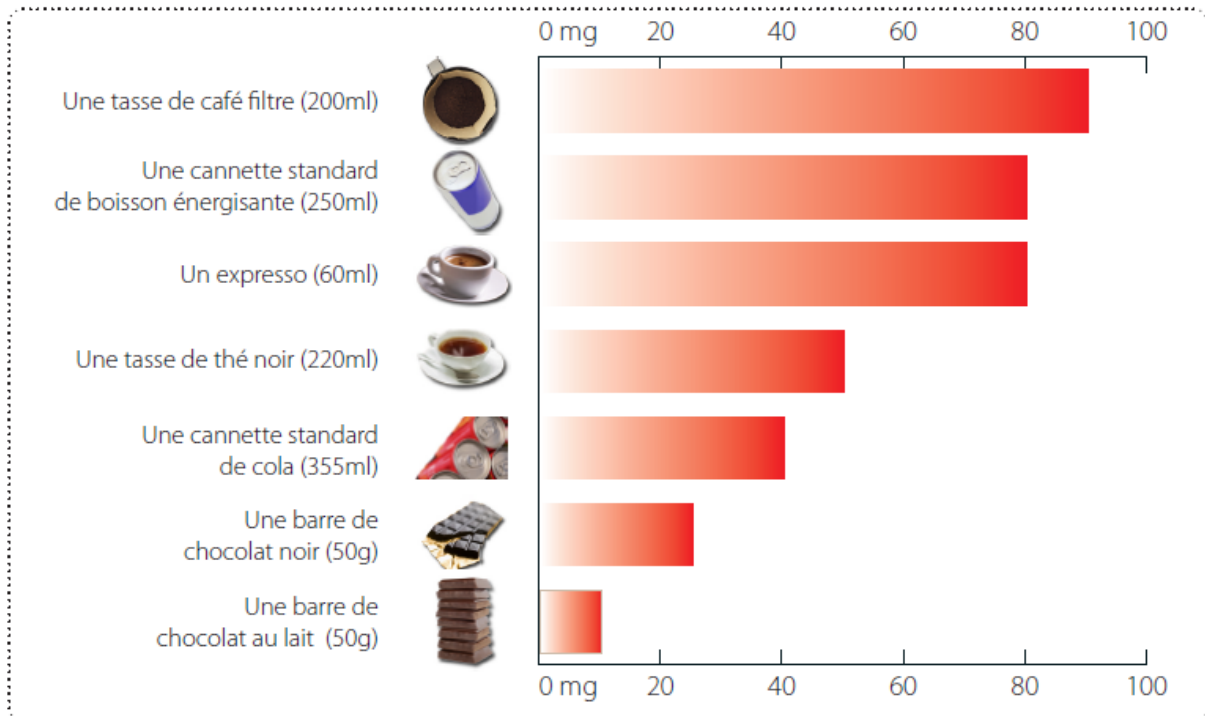


Figure 23: Les vitamines B liées aux cycles du folate et de la méthionine (Kennedy, 2016)

## Annexe VIII : Quantités de caféines dans l'alimentation

### Combien de caféine y a-t-il dans...



Les chiffres sont approximatifs étant donné que le contenu en caféine et la taille des portions varient entre pays.

Figure 24: Quantités de caféines dans les aliments (EFSA, 2015)

## Annexe IX : Conversion des acides alpha-linolénique et linoléique

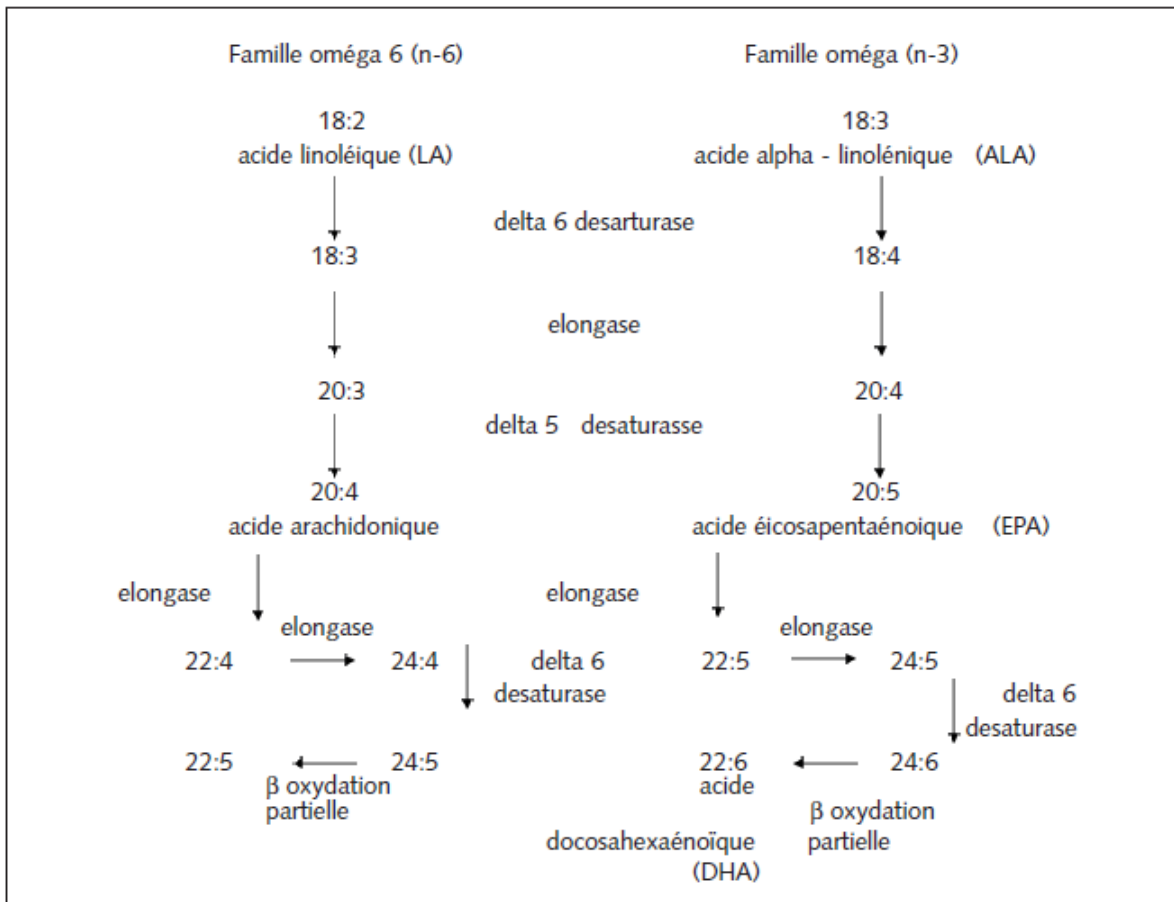


Figure 25: Conversion des acides alpha-linolénique et linoléique en AGPI à longue chaîne

## Annexe X : Composition détaillée des principaux compléments alimentaires

	VNR	Berocca®	Berocca® Boost	Berocca® sport	Bion 3® défense	Bion 3® Energie	Bion 3 Equilibre	Bion 3 Sénior	Alvityl® Vitalité	Alvityl Mg Vit B6	Alvityl® Boost	Azinc®	Supradyn® Energie	Supradyn® Energy Fer	Supradyn® 50+	Vitascorbol® multi	Vitascorbol® Boost	Solgar® Multi	Centrum®
Nombres de cp/jour	/	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Vitamine A	800 µg				<b>800</b> µg		400µg	<b>800µg</b>	<b>800µg</b>			<b>800µg</b>	<b>800µg</b>	<b>800µg</b>	<b>800µg</b>	<b>800µg</b>			667µg
Vitamine B1	1,1 mg	<b>15 mg</b>	1,1 mg	1,4 mg	1,4 mg	<b>3,3 mg</b>	1,1mg	1,4 mg	1,1 mg		1,1 mg	1,4mg	<b>4,2mg</b>	1,1mg	2,1 mg	1,1mg	1,1mg	1 ;1mg	1,32
Vitamine B2	1,4 mg	<b>15 mg</b>	1,3 mg	1,6 mg	1,6 mg	<b>4,2 mg</b>	1,4mg	1,6mg	1,4mg		1,4 mg	1,6mg	<b>4,8mg</b>	1,4mg	2,4mg	1,4mg	1,4mg		2,1
Vitamine B3 (nicotinamide)	16mg	<b>50 mg</b>	14,4 mg	18 mg	18 mg	<b>20mg</b>	8mg	18mg	16mg		16mg	18mg	<b>54mg</b>	16mg	18mg	16mg	16mg	16 mg	16mg
Vitamine B5 (acide pantothénique)	6mg	<b>23 mg</b>	4,8 mg	6 mg	6 mg	<b>15mg</b>	6mg	6mg	6mg		6mg	6mg	<b>18mg</b>	6mg	6mg	6mg	6mg	6 mg	7,5mg
Vitamine B6	1,4 mg	<b>10 mg</b>	1,6 mg	<b>2 mg</b>	<b>2 mg</b>	<b>2mg</b>	1,4mg	2mg	1,4mg	<b>2mg</b>	1,4mg	2mg	<b>6mg</b>	1,4mg	3 mg	1,4mg	1,4mg	1,4mg	2,1mg
Vitamine B8 (biotine)	50µg	<b>150 µg</b>	120 µg	100 µg	<b>150 µg</b>	<b>150µg</b>	50µg	<b>150µg</b>	0,05mg		50µg	<b>150µg</b>	<b>0,45mg</b>	50µg	75µg	50µg	50µg	50µg	62,5 µg
Vitamine B9 (folate)	200 µg	<b>400 µg</b>	160 µg	2 mg	<b>300µg</b>	200µg	200µg	200 µg	200µg		200µg	200µg	<b>0,6mg</b>	200µg	<b>300 µg</b>	200µg	200µg	200 µg	300 µg

	VNR	Berocca®	Berocca® Boost	Berocca® sport	Bion 3® défense	Bion 3® Energie	Bion 3 Equilibre	Bion 3 Sénior	Alvityl® Vitalité	Alvityl Mg Vit B6	Alvityl®Boost	Azinc®	Supradyn® Energie	Supradyn® Energy Fer	Supradyn® 50+	Vitascorbol® multi	Vitascorbol® Boost	Solgar® Multi	Centrum®
Vitamine B12	2,5µg	<b>10 µg</b>	0,8 µg	1 µg	3µg	2,5 µg	2,5µg	1µg	2,5µg		2,5µg	1µg	3µg	2,5 mg	1,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5µg	3µg
Vitamine C	80mg	<b>500 mg</b>	48 mg	60 mg	120mg	180 mg	60mg	60 mg	80mg		100mg	120mg	180mg	80mg	90mg	80mg	80mg +32mg acerola	<b>80 mg</b>	80 mg
Vitamine D	5µg				<b>10µg</b>		5µg	5µg	5µg			5µg	5 µg	5µg	5µg	5µg		5µg	10µg
Vitamine E	12mg				10 mg			10mg	12 mg		12mg	10 mg	30mg	12mg	12 mg	12mg		12mg	16 mg
Vitamine K	25µg													25µg					24,5µg
Magnésium	370 mg	<b>100 mg</b>	80 mg	<b>100 mg</b>	56,25 mg		<b>100mg</b>		57mg	<b>300 mg</b>	112,5 mg		45mg	80mg	<b>120 mg</b>	56,25mg	56,25	60 mg	<b>100 mg</b>
Fer	14mg				5mg	5mg	3mg		<b>14mg</b>			8mg	8mg	<b>14mg</b>	5,6mg	<b>14mg</b>	<b>14mg</b>	2,5 mg	10mg
Zinc	10mg	<b>10 mg</b>	7,6mg	9,5 mg	<b>10mg</b>		5mg		<b>10mg</b>		5mg	<b>15mg</b>	8mg	<b>10mg</b>	6mg	<b>10mg</b>	<b>10mg</b>	10mg	8mg
Omega 3																			
Ginseng						10mg		20 mg			60mg				50mg				
Guarana			222,22 mg														220mg		
Caféine			75mg	75 mg							50mg						40mg		
Ginko biloba																			
Calcium	800 mg	100 mg										120mg	120mg	120mg	160mg			120 mg	320mg

	VNR	Berocca®	Berocca® Boost	Berocca® sport	Bion 3® défense	Bion 3® Energie	Bion 3 Equilibre	Bion 3 Sénior	Alvityl® Vitalité	Alvityl Mg Vit B6	Alvityl® Boost	Azinc®	Supradyn® Energie	Supradyn® Energy Fer	Supradyn® 50+	Vitascorbol® multi	Vitascorbol® Boost	Solgar® Multi	Centrum®
Iode	150 µg				100µg	100 µg		100 µg						150µg		150µg		150µg	100µg
Chrome	40 µg				25µG			25µg	20µg			25µg				25µg	25µg	25µg	40µg
Manganèse	2 mg				0,4 mg			0,4 mg	1mg			3,5 mg	1,8mg	2mg	1,4mg	2mg		1mg	
Selénium	50 µg				55µg		50µg		50µg			50µg	55µg	50µg	28µg	50µg		25µg	
Cuivre	1 mg								1mg			1,5mg		1mg	1mg	1mg	1mg	1mg	500µg
Fluor													1,5mg						
Phosphore	700 mg												126mg						105mg
Arginine																	500mg		

Tableau 36: Composition détaillé des principaux compléments alimentaires vendu en officine destiné à l'adulte

	VNR	Eric Favre Vitamine C + Zinc	Acérola®	Guronsan®	Mag 2 ® LP	Solagr® Magnésium	Solgar® vitamine E	Solgar® Vitamine D	Solgar® Zinc	Solgar® Vitamine C	Solgar® vitamine B complexe + Vit C	Solgar® Oméga-3
Omega 3												360 mg (EPA) + 240 mg (DHA)
Vitamine B1	1,1mg										10 mg	
Vitamine B2	1,4mg										26 mg	
Vitamine B3	16mg										100 mg	
Vitamine B5	6mg										100 mg	
Vitamine B6	1,4mg				2mg						10 mg	
Vitamine B8	50µg										25 µg	
Vitamine B9	200µg										100 µg	
Vitamine B12	2,5µg				2,5µg						25 µg	
Vitamine C	80mg	1g	1g	500 mg						1g	500 mg	
Vitamine D	5µg							1000UI ou 4000UI				
Vitamine E	12mg						200 UI = 134mg					
Magnésium	370mg				300mg	100 mg						
Zinc	10 mg	10mg							22 mg			
Caféine				<b>50 mg</b>								
Glucoronamide				<b>400mg</b>								

Tableau 37: Composition détaillé des principaux compléments alimentaires vendu en officine destiné à l'adulte (suite)



## Annexe XI : Voie de biosynthèse de la mélatonine

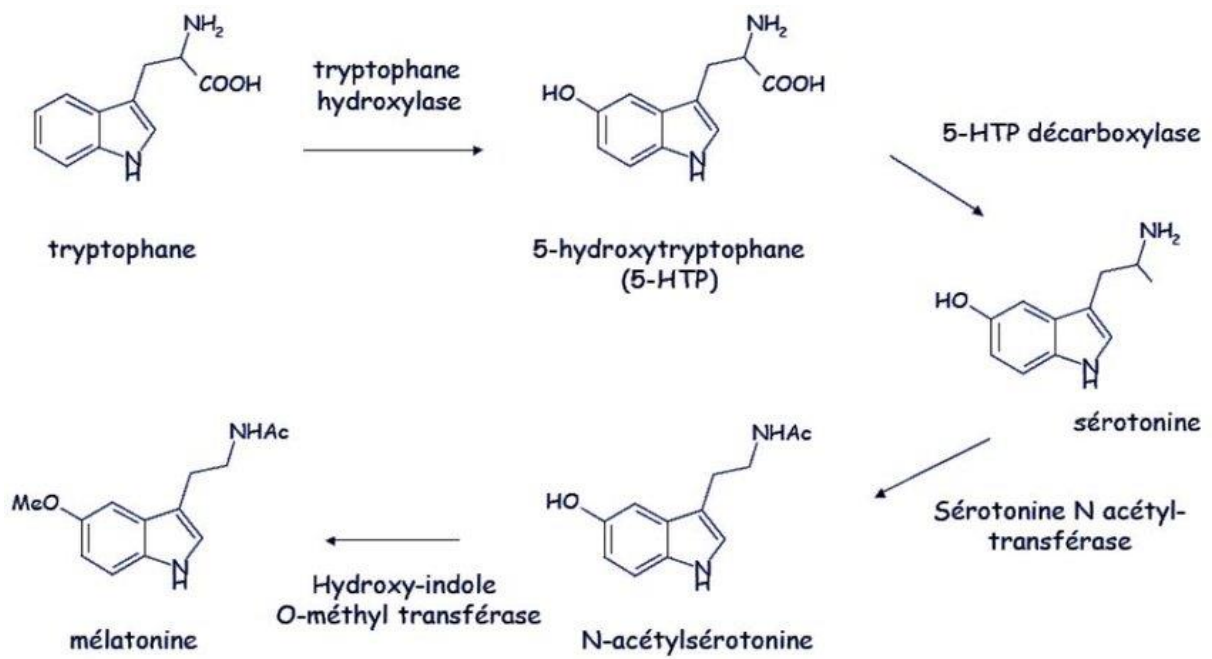


Figure 26: Voie de biosynthèse de la mélatonine (Ménard, 2011)

## Annexe XII : Doses toxiques et usuelles des différents micronutriments

Micronutriments	Dose usuelle	Dose toxique
Vitamine A	1,6 mg ou 800 ER (femme) 2 mg ou 1000ER (hommes)	> 3000 µg / j Tératogène
Vitamine D	400-600 UI	Peu toxique à dose allant jusqu'à 10 000 UI
Vitamine E	15 mg	Peu toxique même forte dose
Vitamine K	70 µg	Peu toxique même à forte dose (K1 et K2)
Vitamine B1	1,2 mg	Non toxique
Vitamine B2	1,3 mg	Rare > 100mg /j
Vitamine B3	16 mg	Rare > 1000-3000 mg /j
Vitamine B5	5 mg	Non toxique
Vitamine B6	1,3 à 1,5 mg	100 mg/j
Vitamine B8	30 µg	Non toxique
Vitamine B9	400 µg	Non toxique
Vitamine B12	2,4 µg	Non toxique
Vitamine C	200 mg	Très peu toxique même à forte dose (peu provoquer des troubles digestif)
Magnésium	360 mg (femme) 420 mg (homme)	> 1g (toxicité rénale)
Fer	15-20 mg (femme) 5-10 mg (homme)	> 20- 60 mg/kg/jour
Zinc	8 mg (femme) 12 mg (homme)	> 100 - 200 mg/ j
Caféine	/	400 mg/j

Tableau 38: Doses toxiques et usuelles des différents micronutriments

# FICHE CONSEIL

## RÉGIME MÉDITERRANÉEN



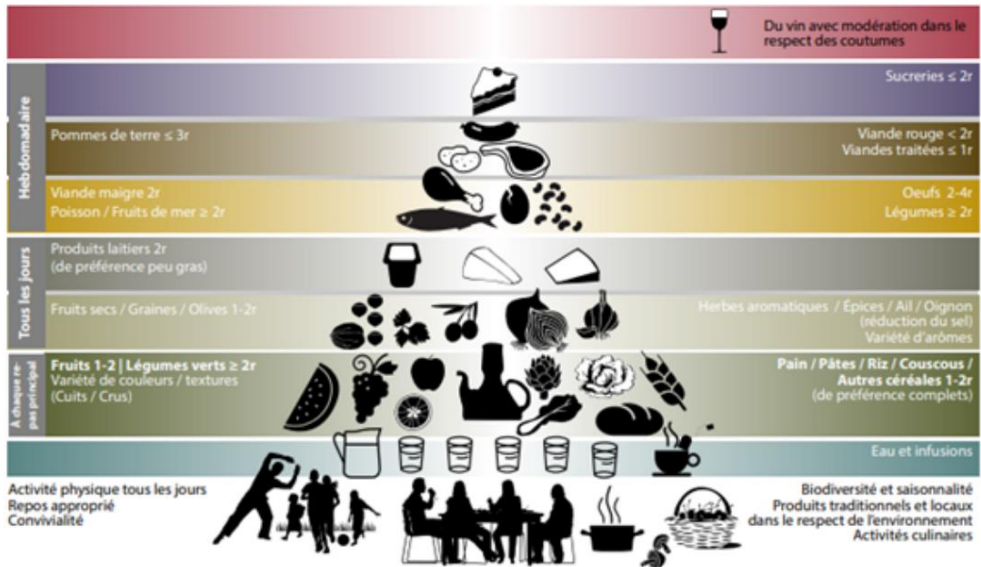
## RÉGIME ALIMENTAIRE

Un des régimes alimentaires le plus connu comme étant sain pour l'organisme est le régime méditerranéen. Il convient notamment à l'ensemble des pathologies chroniques telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires. Il est connu pour être un régime alimentaire préventif de plusieurs pathologies. Le régime méditerranéen est pauvre en graisses saturées, et riche en huile végétale.

### Pyramide de la Diète Méditerranéenne: un style de vie actuel

Guide pour la population adulte

Les rations basées sur la frugalité et les habitudes locales



Édition 2010

r = Ration



PYRAMIDE DE LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE (FONDATION DIETA MEDITERRANEA, 2010)

# FICHE CONSEIL

## LES ALLERGIES INFLAMMATOIRES



### LES ALLERGIES INFLAMMATOIRES

Les **allergies** sont des réactions immunitaires anormales liées à des antigènes ou des allergènes. Les réactions allergiques peuvent être immédiates ou retardées, mais elles peuvent aussi se manifester par une réaction inflammatoire de l'arbre bronchique et provoquer un asthme allergique.

### ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.  
Consommer 5 fruits et légumes par jour.  
Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**

Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines C et E, et en zinc:

- Les aliments riches en vitamine C : Les agrumes (Orange, citron, pamplemousse...), légumes verts (céleris, chou, épinards, poivrons...), les fruits acides (kiwi, poire, pomme...), pommes de terre...
- Les aliments riches en zinc : huîtres, abats, viande rouge, pain complet, œufs...
- Les aliments riches en vitamine E :



### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Il est conseillé de prendre des produits contenant de la vitamine C, et éventuellement de la vitamine E \*:

- **Vitamine C 1g** : Acérola® , Vitascorbol® , Solagar® vit C
- **Vitamine E**: Solagar® vitamine E
- **Eric Favre® Vitamine C + Zinc**

*\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives*

# FICHE CONSEIL

## LES AFFECTIONS HIVERNALES



### LE RHUME



**Le rhume** est une affection respiratoire bénigne due à un virus, le plus souvent de la famille des rhinovirus ou des coronavirus. On estime à 5 % les affections causées par des adénovirus, 10 à 20 % par des coronavirus, 10 à 15 % causées par le virus influenza et 5 % par les adénovirus.

*Symptômes* : Fièvre, douleurs musculaires, diminution de l'appétit, fatigue générale. Un rhume simple dure en général 10 jours.

**La grippe** saisonnière est une infection respiratoire causée par le virus influenza A ou B.

*Symptômes* : Ceux du rhume +

### ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.**

**Consommer 5 fruits et légumes par jour.**

**Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**



Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines C et D, et en zinc:

- Les aliments riches en vitamine C : Les agrumes (Orange, citron, pamplemousse...), légumes verts (céleris, chou, épinards, poivrons...), les fruits acides (kiwi, poire, pomme...), pommes de terre...
- Les aliments riches en zinc : huîtres, abats, viande rouge, pain complet, œufs...
- Les aliments riches en vitamine D : les poissons gras, les céréales, les produits laitiers...

### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



Il est conseillé de prendre des produits contenant des vitamines C, D, E et du zinc \* :

- **Vitamine C** : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®
- **Zinc** : Solgar® zinc
- **Vitamine C + zinc** : Eric Favre® vitamine C/zinc
- **Vitamine D** : Solgar® vitamine D
- **Vitamine E** : Solgar® vitamine E
- **Compléments alimentaires enrichis en vitamines C, D, E, zinc** : Bion3® défense, Azinc®, Supradyn® énergie, Vitascorbol® multi

\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives

# FICHE CONSEIL

## LE STRESS, L'ANXIÉTÉ, LA DÉPRESSION



### LA DÉPRESSION, LE STRESS, L'ANXIÉTÉ



**La dépression** est un état allant d'une simple tristesse de l'humeur aux troubles dépressifs les plus graves. C'est un état pathologique qui associe une modification de l'humeur, un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice.

**L'anxiété** est un trouble qui englobe un ensemble de problèmes psychologiques. Il se manifeste notamment par un sentiment de peur qu'un événement négatif se produise, d'inquiétudes, de comportement d'évitement et de compulsion.

**Le stress** est un état de déséquilibre de l'organisme, et est perçu comme menaçant pour l'individu. C'est un ensemble de réponses d'un individu devant s'adapter aux modifications, aux contraintes ou encore aux menaces de son environnement.

### ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.**

**Consommer 5 fruits et légumes par jour.**

**Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**

Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines B, C et en magnésium :

- Les aliments riches en vitamines B : Produits laitiers, Légumes verts, Foie, viandes blanches, céréales complètes, légumineuses...
- Les aliments riches en vitamine C : Les agrumes (Orange, citron, pamplemousse...), légumes verts (céleris, chou, épinards, poivrons...), les fruits acides (kiwi, poire, pomme...), pommes de terre...
- Les aliments riches en magnésium : Céréales complètes, oléagineux, légumes à feuilles, chocolat et eau minérale.



### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



Il est conseillé de prendre des produits riches en vitamines B, C, D, en magnésium\*:

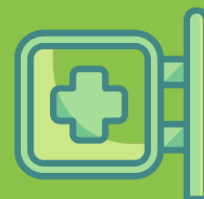
- Vitamines B et C : Solgar® complexe vitamines B + C
- Vitamine C : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®
- Vitamine D : Solgar® vitamine D
- Magnésium : Mag2® LP, Solgar® magnésium
- Compléments alimentaires enrichis en vitamines B (fortement dosées), C et D et en magnésium : Berocca®, Supradyn® énergie.

*\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives*



# FICHE CONSEIL

## LE SOMMEIL



### LE SOMMEIL

L'insomnie se traduit par un sommeil de mauvaise qualité, avec des difficultés d'endormissement, des réveils multiples durant la nuit, ou de réveil trop précoce, avec des conséquences sur la qualité de vie. Les individus peuvent se retrouver le lendemain avec de la fatigue, un manque de concentration, une baisse de la vigilance ou encore des troubles de l'humeur.

## ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.  
Consommer 5 fruits et légumes par jour.  
Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**

Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines B et en magnésium :

- Les aliments riches en vitamines B : Produits laitiers, Légumes verts, Foie, viandes blanches, céréales complètes, légumineuses...
- Les aliments riches en magnésium : Céréales complètes, oléagineux, légumes à feuilles, chocolat et eau minérale.



## COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Il est conseillé de prendre des produits riches en vitamines B et en magnésium :

- **Vitamines B et C** : Solgar® complexe vitamines B + C
- **Magnésium** : Mag2® LP, Solgar® magnésium
- **Compléments alimentaires enrichis en vitamines B et en magnésium (+ vitamines A, C et D)** : Bion 3® équilibre, centrum®, Berocca®

*\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives*

# FICHE CONSEIL

## LA FATIGUE



### LA FATIGUE



La fatigue est le plus souvent causée par un manque de sommeil. Mais elle peut aussi être causée par le stress ou des facteurs environnementaux comme le bruit, la chaleur, le transport... La fatigue se manifeste par des symptômes physiques comme un manque d'énergie, une endurance réduite, un manque de force physique ou mentale. Elle peut aussi se manifester par un changement d'humeur, un manque de motivation, un manque d'esprit, un manque de vitalité, une diminution de la concentration et des difficultés de mémoire.

### ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.  
Consommer 5 fruits et légumes par jour.  
Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**



Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines B et en magnésium :

- Les aliments riches en vitamines B : Produits laitiers, Légumes verts, Foie, viandes blanches, céréales complètes, légumineuses...
- Les aliments riches en vitamine C : Les agrumes (Orange, citron, pamplemousse...), légumes verts (céleris, chou, épinards, poivrons...), les fruits acides (kiwi, poire, pomme...), pommes de terre...
- Les aliments riches en magnésium : Céréales complètes, oléagineux, légumes à feuilles, chocolat et eau minérale.

### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



Il est conseillé de prendre des produits contenant de la vitamine C et du magnésium\*:

- **Vitamine C** : Acérola®, Solgar® vitamine C, Vitascorbol®
- **Magnésium** : Mag2® LP, Solgar® magnésium
- **Compléments alimentaires enrichis en vitamine C et en magnésium (+caféine et/ou ginseng)** : Alvityl® boost (caféine et ginseng), Berocca® boost (caféine), Vitascorbol® boost (caféine)
- **Compléments alimentaires enrichis en vitamine C et en magnésium** : Berocca®

*\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives*



# FICHE CONSEIL

## LES PERFORMANCES COGNITIVES



### LES PERFORMANCES COGNITIVES



La mémoire représente l'ensemble des informations enregistrées tout au long de la vie. Le cerveau humain est composé de plusieurs formes de mémoires. On retrouve la mémoire à court terme, ainsi que la mémoire à long terme.

Un point qui semble important pour améliorer la concentration et la mémoire est de lutter contre l'origine de ces maux. Ainsi, une des premières causes du manque de concentration et de mémoire est le manque de sommeil et donc la fatigue. Une autre cause est le stress, l'anxiété ou encore le surmenage.

### ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.  
Consommer 5 fruits et légumes par jour.  
Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**

Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines B et en zinc :

- Les aliments riches en vitamines B : Produits laitiers, Légumes verts, Foie, viandes blanches, céréales complètes, légumineuses...
- Les aliments riches en zinc : huîtres, abats, viande rouge, pain complet et œufs...



### COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



Il est conseillé de prendre des produits contenant des vitamines B et du zinc (+ magnésium)\*:

- Vitamines B et C : Solgar® complexe vitamines B + C
- Zinc : Solgar® zinc
- Compléments alimentaires enrichis en vitamines B et en zinc (+ vitamines C, D et E) : Supradyn® énergie, Alvityl® vitalité, Azinc®

*\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives*

# FICHE CONSEIL

## LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES



### LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La prise de compléments alimentaires pour la prévention des risques cardiovasculaires a un but uniquement préventif et non-curatif. En effet, le but est de compléter en micronutriments jugés nécessaires au bon fonctionnement.

**L'hyperlipidémie** est définie par un taux de lipides dans le sang élevé, incluant le cholestérol et les triglycérides.

**L'artériosclérose** est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires. Elle est caractérisée par un dépôt d'une plaque de lipides, en particulier le cholestérol.

**L'hypertension** artérielle est définie comme la pression exercée contre les parois artérielles lorsque le sang est transporté à travers le système circulatoire.

## ALIMENTATION

**Manger des repas équilibrés, peu gras, peu sucrés et peu salés.**

**Consommer 5 fruits et légumes par jour.**

**Exemple du régime méditerranéen (cf fiche).**

Il est recommandé de consommer des aliments riches en vitamines C, D et E et en magnésium et oméga 3 :

Les aliments riches en vitamine C : Les agrumes (Orange, citron, pampleousse...), légumes verts (céleris, chou, épinards, poivrons...), les fruits acides (kiwi, poire, pomme...), pommes de terre...

Les aliments riches en vitamine D : les poissons gras, les céréales, les produits laitiers...

Les aliments riches en vitamine E : céréales complètes, les huiles végétales, les oléagineux, certains fruits (avocats...), produits laitiers.

Les aliments riches en magnésium : Céréales complètes, oléagineux, légumes à feuilles, chocolat et eau minérale.

Les aliments riches en oméga 3 : poissons gras, fruits de mers...



## COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES



Il est conseillé de prendre des produits contenant des vitamines C, D, E, du magnésium et des oméga-3\* :

- **Vitamine C + zinc** : Eric Favre® vitamine C/zinc
- **Vitamine D** : Solgar® vitamine D
- **Vitamine E** : Solgar® vitamine E \*\*
- **Magnésium** : Mag2® LP, Solgar® magnésium
- **Oméga-3** : Solgar® Oméga-3.
- **Compléments alimentaires enrichis en vitamines C, D, E, magnésium (+ vitamines B)** : Supradyn® énergie, Alvityl® vitalité, Centrum®

\*\*Attention à la supplémentation en vitamines E et K chez les personnes sous anticoagulant

\*Exemples de compléments alimentaires : listes non-exhaustives





## UFR de Pharmacie

EL KSSIMI Sarah

### TITRE DE LA THESE

Compléments alimentaires multivitaminés (vitamines et minéraux) : Efficacités et conseils à l'officine

### RESUME DE LA THESE

Les compléments alimentaires multivitaminés font partie du large choix de micronutriments retrouvés en officine. Ils sont composés de vitamines, de minéraux, d'oligoéléments et d'autres composés tels que les plantes. Le travail réalisé a permis de faire un état des lieux des preuves d'efficacité des vitamines, de certains minéraux, certains acides gras et certaines plantes.

Les demandes de compléments alimentaires en pharmacie sont nombreuses. Certaines demandes sont plus récurrentes que d'autres, et concernent les principales demandes de conseils en pharmacie. Parmi eux, on retrouve des demandes de compléments alimentaires pour la prévention des allergies inflammatoires, pour la prévention ou le soin des affections hivernales, contre l'anxiété, le stress et la dépression, contre les insomnies, contre la fatigue, pour améliorer les performances cognitives et pour prévenir certaines pathologies cardio-vasculaires.

Les études mises en évidence dans le cadre de cette thèse ont permis de constater que les preuves d'efficacité ne sont pas toujours présentes, malgré les croyances et les allégations de santé sur les indications de certains micronutriments. Il existe très peu d'études sur les compléments alimentaires multivitaminés. Toutefois, on retrouve de nombreuses études sur les micronutriments pris séparément. Ces études sont très hétérogènes, et dans la plupart des cas, ne permettent pas de déterminer les doses optimales et les ingrédients réellement actifs. La plupart des études concluent en faveur d'une supplémentation en micronutriments malgré la faible présence de preuves, en raison des rapports bénéfiques / risques faibles (la plupart des micronutriments sont peu ou pas toxiques).

Théoriquement, l'alimentation devrait être suffisante pour pallier tous les déficits et carences en micronutriments. Cependant, les régimes alimentaires actuels sont propices à de nombreuses carences. On se retrouve donc avec une majeure partie de la population présentant des carences.

Le pharmacien a un rôle clé à jouer dans le conseil au patient, il doit prendre en compte les comorbidités, les traitements et les besoins réels du patient. Le pharmacien peut adapter son conseil de manière individuelle et éviter les risques de surdosage.

**MOTS-CLES :** Micronutriments, vitamines, minéraux, compléments alimentaires multivitaminés, conseils en officine

### JURY

**PRESIDENT DU JURY :** Isabelle Six

**DIRECTEUR DE THESE :** Gilles Mairesse

**MEMBRE DU JURY :** Houda El qotni

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :** le 30/09/2021 à Amiens