

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2014

THESE N° : 46

MICRONUTRITION
ASPECTS THÉORIQUES ET PRATIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Nassira AKRAD

Née le 30 Juillet 1989 à Guércif

Pour l'Obtention du Doctorat En Pharmacie

MOTS CLES : Micronutrition, nutrition, vitamines, minéraux, oligo-éléments,
probiotiques, acides aminés, acides gras essentiels, neurotransmetteurs

MEMBRES DE JURY

Mr. M. DRAOUI

Professeur de chimie analytique

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Mme. S. TELLAL

Professeur de biochimie clinique

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie



Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charqi*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SLAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TLJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation



Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie

Pr. AMMAR Haddou *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussein *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha *
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie
Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BELAIZI Mohamed *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
 Pr. AIT EL CADI MINA
 Pr. AMRANI HANCI LAILA
 Pr. AMOR MOURAD
 Pr. AWAB ALMAHDI
 Pr. BELAYACHI JIHANE
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr. BENCHEKROUN LAILA
 Pr. BENKIRANE SOUAD
 Pr. BENNANA AHMED*
 Pr. BENSEFFAJ NADIA
 Pr. BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA
 Pr. BOUABID AHMED SALIM*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB ALI *
 Pr. DENDANE TAREK
 Pr. DINI NOUZHA *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUDI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUBEJJA HOUDA
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr.SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *
 Pr.ZERHOUNI HICHAM
 Pr.ZINE ALI *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
 Pr.GHOUNDALE OMAR *
 Pr.ZYANI MOHAMMAD*
 * Enseignants Militaires

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

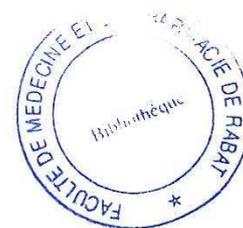


Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



A mon très cher père

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à ton égard,
je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain
et je ferai toujours de mon mieux pour rester à la hauteur
de tes espérances et sacrifices et ne jamais te décevoir.
Par ce travail j'espère te rendre honneur et que tu sois fière de moi
je t'aime papa...*

A ma très chère mère

*Tu nous as tout donné maman:
d'abord la vie, ensuite tu nous as consacré la tienne.
Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant tout mon parcours,
tu as veillé sur moi et tu m'as comblé de tes prières.
Il n'y a pas de mots pour exprimer les sentiments qui m'animent à ton égard
Saches seulement que je t'aime très fort.
Puisse Dieu te bénir, te protéger et t'accorder une longue et belle vie...*

A mes chères sœurs

Techfa, Bouchra, Laila et Rachida

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé
les meilleurs et les plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour
et par qui j'espère vous montrer l'exemple et vous ouvrir la voie...*

A la mémoire de mon grand père paternel

*Tu m'a appris les valeurs familiales et humaines ainsi que L'amour que tu m'a
apporté sont des choses qui n'ont pas de prix,*

Tu es et tu resteras présent dans mon esprit et dans mon cœur.

Que DIEU, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A ma grand-mère maternelle

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'a cessé de formuler dans tes
prières.*

Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A lallaJamâa

Tu étais toujours une seconde mère pour nous tu nous a comblé de ton amour.

Que Dieux te garde.

A tous mes oncles

mon oncle BERAOUZ Mohamed et sa famille

mon oncle Driss AHADDAD et sa famille :

Merci pour vos encouragements et votre soutien

mon oncle Khalid

mon oncle Abdelkarim et sa famille

mon oncle Abdellah et sa famille

mon oncle M'hamed et sa famille

A toutes mes tantes

Ma tante Rkia et sa famille,

Ma tante Fatima et sa famille

Mes petites tantes Saida et habiba

A tous mes cousins et cousines en particulier

Yassine, Azzedine, Halima, Salima, Fatima-zohra

A la famille ZERDA

En témoignage de mon respect et ma profonde affection.

A la famille SABAH en particulier

MrTarik, Mr Said etMme Khadija

Votre accueil, votre sympathie et votre assistance m'ont beaucoup touché

A Fatima zahra BANDADI

*En souvenir de toutes ces années passées ensemble au cours desquelles
nous avons rit nous avons pleuré mais nous n'avons pas baissé la main.*

Tu représente tant pour moi.

A Sadia MOUMEN

*Merci pour ton soutien et ta présence dans les moments difficiles
Je te souhaite plein de réussite, de bonheur et de sérénité dans ta nouvelle vie.*

A mes amies :

*Wfae MAACH, Latifa MAACH, Fayza MAACH, Ikram MAACH, Dalal ZAGAOUCH,
Kawtar BAHBAH, Amina BENHJIA, Fatima zahra BENARINA, Schéhérazade
BOUNJOUA, Wissal EL ALAOUI, Hasna ALAAZ, Ito AMASDAL...*

*En souvenir de tous ces moments passés ensemble pendant lesquels nous avons partagé joies
et difficultés.*

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime et ma sincère amitié.

A mes amis

Younes, Mehdi, Mohammed et Souhail vous êtes dans mon cœur

A tous mes camarades de la promotion

*A tous ceux-là que je porte dans mon cœur mais je n'ai pas pu
nommer*

Recevez mes sentiments les plus sincères.



Remerciements

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le Professeur Mustapha DRAOUI,

Professeur de chimie analytique

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous nous faites, l'étendue de vos connaissances, la grande valeur de votre enseignement, font l'objet de notre grande admiration.

Veillez accepter, cher maitre, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Abdelkader LAATIRIS,

Professeur de pharmacie galénique

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir travaillé sous votre encadrement et bénéficié de
votr expérience.*

*En plus de l'admiration que je vous porte depuis ma première année, la manière dont vous
dispensez vos cours, Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos
multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande
estime.*

A notre maitre et juge de thèse

Madame le Professeur Saida TELLAL,

Professeur de biochimie clinique

*Je vous remercie vivement d'avoir accepté sans réserve de siéger parmi le jury de cette thèse.
Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne peuvent me laisser indifférente.
Veuillez accepter, Madame, l'expression de mon grand respect et de ma sincère admiration.*

A notre maitre et juge de thèse

Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI,

Professeur de microbiologie

*Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus mais les nombreux éloges entendus en votre faveur font que c'est pour moi un immense honneur de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.
Soyez assurée, Madame, de mon profond respect et de ma sincère gratitude.*

Liste des abréviations :

AESA ou EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

ANC : Apports nutritionnels conseillés

BNM : Besoin nutritionnel moyen

DE : Dépense énergétique

IMC : Indice de masse corporelle

MB : Métabolisme de base

DER : Dépense énergétique au repos

FAO: Food and agriculture organization

PDCAAS: Protein digestibility corrected aminoacid score

AETQ: Apport énergétique quotidien

AGS: Acides gras saturés

AGPI : Acides gras poly insaturés

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

AGPI-LC : Acides gras polyinsaturés à longue chaîne

AGE : Acides gras essentiels

AGMI : Acides gras mono-insaturés

AFFSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AGCC : Acides gras à courte chaîne

TPP: Thiamine pyrophosphate

FMN: Flavinemononucleotide

NAD: Nucléotide adenine diphosphate

PARP: Poly-Adénine phosphate-ribose polymerase

CoA: Coenzyme A

ACP: Acyl carrier protein

PLP: Pyridoxal 5'-phosphate

PMP: Pyridoxamine 5'-phosphate

THF: Tetra-hydrofolates

ER: Equivalent retinol

ET: Equivalent a-tocophérol

Glu : Acide glutamique

Gla : Carboxyglutamyl

GR : Globule rouge

T3 : Triiodothyroxine

TXA2 : Thromboxane A2

PGI2 : Prostaglandine 2

AA : Acide arachidonique

DHA : Acide docosahéaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

Hcys : Homocysteine

TBARs : substances réagissant avec l'acide Thio barbiturique

MA : Maladie d'Alzheimer

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire

TA : Tension artérielle

HSR : Hypersensibilité retardée



Tableau N°	Nom	Page
I	Apports nutritionnels conseillés (ANC) en énergie et macronutriments	
II	Principales vitamines : unités, noms usuels, formes actives	
III	Apports conseillés en vitamines pour la population française	
IV	Apports calciques recommandés	
V	Concentration en potassium (en milligrammes) pour 100 grammes d'un aliment.	
VI	Acides gras essentiels les plus fréquemment rencontrés en alimentation et leur formule chimique	
VII	Classement des différents acides aminés	
VIII	Besoins en acides aminés indispensables chez l'adulte	
IX	Apports vitaminiques quotidiens conseillés pour la personne âgée française	
X	Apports nutritionnel conseillés en minéraux et oligo-éléments pour les personnes âgées	
XI	Apports nutritionnels conseillés de la femme adulte et de la femme enceinte	
XII	Apports nutritionnels conseillés en vitamines pour la population sportive	
XII	Modèle du tableau afin d'aider le patient dans sa prise en charge micronutritionnelle	



Sommaire

Introduction.....	1
Première partie : Aspects théoriques de la micronutrition	
Nutrition	3
I.1 Apports nutritionnels conseillés	4
I.2 Besoins énergétiques	5
I.3 Besoins hydriques	9
I.4 Besoins en protéines.....	10
I.5 Besoins en lipides.....	14
I.6 Besoins en glucides	18
I.7 Besoins en fibres	19
I.8 Besoins en micronutriments	23
II.Micronutrition	23
II.1 Origine et définition	23
II.2 Besoins en micronutriments	25
A. Nomenclature et classification	25
B. Vitamines hydrosolubles.....	28
1. Vitamine B ₁ (thiamine)	28
2. Vitamine B ₂ (riboflavine)	30
3. Vitamine PP (Vitamine B ₃)	32
4. Vitamine B ₅ (acide pantothénique).....	35
5. Vitamine B ₆	37
6. Vitamine B ₈	39
7. Vitamine B ₁₂	42
8. Acide folique	44
9. Vitamine C	45
C. Vitamines liposolubles.....	49
1. Vitamine A	49

2. vitamine D	52
3. vitamine E.....	57
4. vitamine K	61
II-2-3Minéraux	65
1. Calcium	66
2. Chlore	70
3. Sodium	74
4. Potassium	79
5. Phosphore	81
B- Oligoéléments :	86
1. Chrome	86
2. Sélénium	88
3. Zinc	90
4. Fer	95
5. Cuivre	99
6. Fluore	100
7. Iode	100
8. Manganèse	101
9. Molybdène	101
II-2-4 Acides gras essentiels	102
II-2-5 Acides aminés	111
II-2-6 Probiotiques er prébiotiques	114
II-2-7 Antioxydants.....	117
II-2-8 Neuromédiateurs	121

Deuxieme partie : Aspects pratiques de la

micronutrition 130

I-Consultation en micronutrition.....	131
II-Personne âgée	136

III-Femme enceinte	148
IV-Sportif	157
V-Dépression, stress et troubles de l'humeur.....	173
VI-Déclin cognitif et Alzheimer	180
VII-Ostéoporose	195
VIII-Risque cardiovasculaire	198
IX-Fonction immunitaire.....	204
X-Hyperperméabilité intestinale	221
XI-Syndrome de fatigue chronique (SFC), Fibromyalgie et syndrome de l'intestin irritable (SII).....	225
XII-Syndrome prémenstruel (SPM).....	228
XIII-Diabète	230
Conclusion	234
Résumé	
Références	
Annexes	



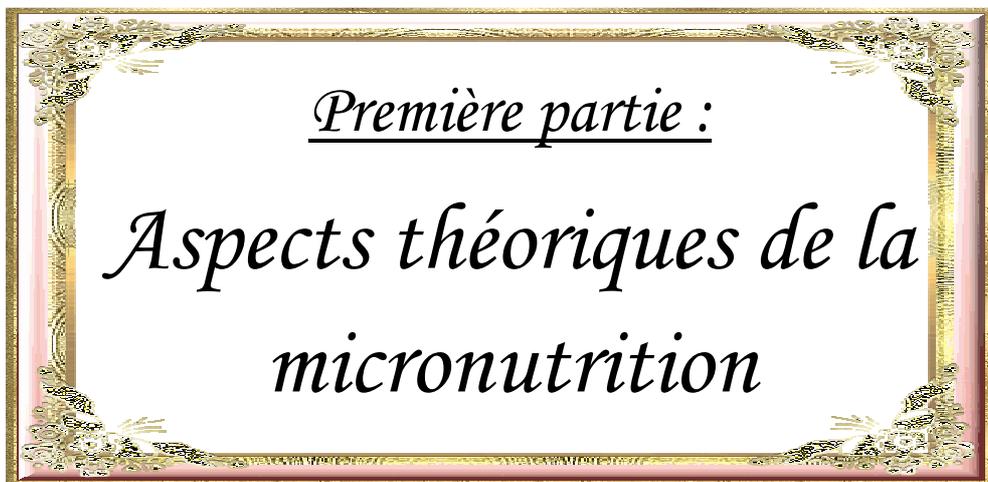
Introduction

Notre alimentation moderne est en grande partie responsable de la détérioration de l'état de notre santé, ceci en raison d'aliments de plus en plus transformés, raffinés, pauvres en vitamines et en fibres. Heureusement la nutrition reste un des moyens les plus puissants dont on dispose pour garantir la bonne santé ceci en retrouvant un équilibre alimentaire qui respecte nos besoins réels. En effet, une alimentation diversifiée et équilibrée reste la base pour améliorer sa santé.

En complément, la micronutrition peut nous aider à retrouver ou optimiser notre santé. C'est une approche complémentaire à la médecine classique basée sur des connaissances scientifiques reconnues. En premier lieu, elle consiste à satisfaire les besoins micronutritionnels d'un individu, par une alimentation saine et diversifiée, associée si nécessaire à une complémentation personnalisée. Elle se fonde sur les avancées de la recherche et sur les liens entre alimentation et santé. Cette approche est particulièrement adaptée aux troubles fonctionnels qui représentent près de 80% des motifs d'une consultation médicale [1].

L'objectif de ce travail est de souligner l'importance des micronutriments pour le bon fonctionnement de notre organisme et de reconnaître la micronutrition comme discipline en constante progression faisant partie des sciences de la nutrition et ce :

- En traitant en première partie les aspects théoriques de la micronutrition
- Dans la deuxième partie nous aborderons quelques aspects pratiques de la micronutrition.



Première partie :
*Aspects théoriques de la
micronutrition*

I-Nutrition :

I-1 apports nutritionnels conseillés:

Le besoin physiologique en un nutriment est la plus faible quantité de ce nutriment, sous la forme chimique la plus adaptée, nécessaire à l'organisme pour maintenir un développement et un état de santé normaux, sans perturber le métabolisme des autres nutriments [2]. L'apport alimentaire le plus approprié correspondrait donc à celui qui serait tout juste suffisant, compte tenu de la biodisponibilité, pour couvrir le besoin physiologique en ce nutriment, évitant de solliciter à l'extrême les mécanismes de régulation et d'entraîner une déplétion ou une surcharge des réserves. Il est aujourd'hui impossible d'évaluer en routine le besoin physiologique en un nutriment chez un individu donné [2]. Cette difficulté tient au fait que sa valeur diffère d'une personne à l'autre et que nous ne disposons d'aucun marqueur suffisamment précis et fiable pour prédire ces variations. En conséquence, il n'est pas possible de définir, pour chaque individu, l'apport alimentaire qui lui serait le plus approprié. En pratique, on cherche à déterminer la quantité de nutriments qu'il faudrait apporter pour couvrir les besoins de presque tous les individus d'une population donnée afin de la protéger, dans son ensemble, du risque de carence. On appelle cette valeur "apport de sécurité" ou "apport nutritionnel conseillé" (ANC) [2]. Par définition, les ANC sont donc supérieurs aux besoins de la plupart des membres de la population qu'ils visent, sans que l'on puisse préciser l'ampleur de la différence chez un individu donné. En aucun cas, ils ne doivent être assimilés à la quantité de nutriment que chaque individu devrait consommer, même si le terme d'apport "recommandé" a pu prêter à confusion par le passé. Ces valeurs ne permettent pas non plus de juger de la façon dont l'apport alimentaire d'un individu donné couvre ses besoins. Les ANC ne constituent donc qu'un guide utile pour l'alimentation de collectivités [2].

Dans le cadre des nombreuses discussions qui ont lieu actuellement sur ces concepts, dans l'objectif d'arriver à une harmonisation internationale, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA ou EFSA) a récemment proposé de distinguer clairement les références, qui relèvent de l'évaluation strictement scientifique des liens entre alimentation et santé, des recommandations, qui sont des moyens de gestion de la nutrition d'individus ou de populations et doivent prendre éventuellement en compte d'autres facteurs propres à un

contexte donné (par exemple priorités de santé publique, habitudes alimentaires). Cinq étapes ont été définies par l'EFSA [3] :

- détermination du besoin physiologique ;
- détermination du besoin nutritionnel moyen (BNM ou AR [average requirement]) ;
- détermination des références pour les nutriments (population reference intake [PRI]) ;
- détermination des recommandations pour les nutriments (les ANC en France) ;
- élaboration des recommandations pour les aliments (food based dietary guidelines ou repères de consommation du Programme national nutrition santé [PNNS] en France) permettant de respecter les recommandations faites pour les nutriments [4].

I-2 Apports énergétiques :

La détermination d'un apport énergétique adapté doit intégrer plusieurs paramètres. Il est d'abord nécessaire de prendre en compte les besoins énergétiques recommandés pour l'âge, la taille et pour le sexe : environ 25 à 35 kcal/kg/j.

Ensuite, il est nécessaire de réfléchir à l'impact de l'exercice physique sur chaque composant de la dépense énergétique : le métabolisme de base qui, pour certains, pourrait être augmenté chez le sportif, les dépenses liées à l'activité physique dont le niveau dépend du sport, de l'intensité et de la durée de l'effort physique et de l'environnement (chaud, froid, vent) [5].

Des mesures ont ainsi été réalisées chez 22 jeunes filles de 15 ans pratiquant 3 heures de gymnastique par jour : cela entraîne une dépense journalière supplémentaire de 400 à 700 kcal[5].

Il est ainsi possible, à partir d'un examen clinique et d'une appréciation des dépenses, de situer les besoins énergétiques journaliers qui, selon le sexe, le poids et l'activité, varient de 2 500 kcal à 5 000 voire 6 000 kcal/24 h. Parallèlement, il est intéressant d'analyser la composition de la masse corporelle ; les résultats montrent en règle une réduction, par rapport à une population témoin, de la masse grasse. Enfin il faut rappeler que l'anabolisme de 1 kg de masse maigre consomme environ 6 500 kcal [5].

La teneur en énergie des aliments est calculée grâce à des coefficients de conversion établis par Atwater et Benedict en 1899 : 4 kcal/g pour les glucides et les protéines, 9 kcal/g pour les lipides et 7 kcal/g pour l'alcool. Pour éviter l'erreur due à la faible valeur énergétique des fibres, décomptées généralement dans les glucides, on leur attribue une valeur énergétique moyenne de 2 kcal/g, valable en réalité seulement pour les fibres solubles, en partie digestibles, telles que les pectines, l'inuline ou les fructooligosaccharides (FOS) à chaîne plus ou moins longue.

Le bilan énergétique est à l'équilibre lorsque les apports en énergie sont équivalents aux dépenses. Ces dépenses, qui peuvent varier d'un individu à l'autre et d'un moment à l'autre, dépendent de plusieurs facteurs, dont en premier lieu l'activité physique, la thermorégulation, l'état hormonal, thyroïdien notamment, le sexe, l'âge (la baisse de la DE peut totaliser 30 % entre 20 et 75 ans, dépassant de beaucoup la simple diminution de la masse musculaire), la composition corporelle (un excès de masse grasse entraînant une baisse des DE par kilo de poids corporel) et le métabolisme de base, exprimant les dépenses incompressibles de tout organisme vivant: fonctionnement cardiaque et respiratoire, renouvellement des structures cellulaires, maintien du tonus musculaire, dépenses du système cérébral, dont il est admis qu'il représente environ 30 % du total du corps, échanges ioniques nécessaires au fonctionnement des cellules, etc.

L'évolution des modes de vie, qui privilégie depuis quelques décennies l'activité professionnelle d'intérieur, moins soumise au froid, et les activités sédentaires plutôt que musculaires, la mécanisation du travail, le chauffage souvent excessif des bureaux et lieux d'habitation, a entraîné une baisse certaine des dépenses et donc des besoins en énergie.

Lorsque les apports en énergie ne sont pas équivalents aux dépenses, la masse corporelle traduit selon le cas l'insuffisance ou l'excès d'énergie, mesurés par l'indice de corpulence ou de masse corporelle (IMC), appelé aussi indice de Quételet, ou BMI (*body mass index* des Anglo-Saxons), qui se calcule en divisant le poids de l'individu par sa taille en mètre portée au carré (P/T^2). Cet indice définit soit la sous-nutrition, sévère (< 16) ou légère (16 à 18), soit

la normalité (18 à 25), soit le surpoids (25 à 30) et l'obésité, moyenne (30 à 40) ou forte (> 40).

Ces seuils ne sont valables que chez l'adulte. Chez l'enfant, en raison de la variation physiologique de la composition corporelle avec la croissance, il est nécessaire de se référer à des courbes établies pour chaque sexe, soit celles présentes dans les carnets de santé depuis 1995, soit les standards de l'OMS. Il est possible de calculer les DE, selon la durée et l'intensité des activités au cours de la journée, selon un barème fonction du sexe, de l'âge, du MB ou de la dépense énergétique de repos (DER).

Les facteurs de prédisposition à la prise excessive de poids, pour un apport équivalent en énergie, toutes choses égales par ailleurs, tiennent à la prédisposition génétique propre à chaque individu et signent l'inégalité des individus devant l'effet de l'alimentation. Mais les facteurs alimentaires susceptibles de favoriser la prise de poids sont modulables. Il s'agit des aliments riches en graisses, vecteurs d'énergie de densité calorique élevée car très pauvres en eau (tels le beurre, la margarine ou les huiles), de prix très (trop) accessible et de palatabilité forte, surtout accompagnés de produits sucrés, comme dans les pâtisseries ou les crèmes glacées. Interviennent également les boissons alcoolisées (7 kcal/g d'alcool), attractives et euphorisantes, ou sucrées et/ou gazeuses, faussement désaltérantes et flatteuses au goût, surtout chez les enfants et les adolescents. Enfin, les « produits de grignotage » jouent un rôle clé : sapides parce que souvent salés et riches en graisses ou en sucre, mais pauvres dans les autres nutriments, ce sont par exemple les biscuits ou graines pour apéritif, les chips, pop-corn, ou friandises diverses.

Recommandations :

Les apports conseillés concernant l'énergie se superposent aux besoins, pour la simple raison que l'équilibre de poids est obtenu lorsque les apports en énergie sont équivalents aux dépenses, et qu'il ne convient donc pas de prévoir une marge supplémentaire de sécurité pour une population : ainsi, les apports conseillés doivent être considérés comme des valeurs moyennes et pour une catégorie bien définie d'individus quant à l'âge, le sexe et les activités principales. Les dépenses en activité physique dépendent

directement du poids de l'individu et peuvent être exprimées en multiples du MB ou de la DER, et sont de ce fait comparables entre individus : ce mode de calcul a été adopté par l'OMS. L'estimation du MB peut être faite en fonction du poids et de la taille, du sexe et de l'âge, selon des formules de Harris et Benedict (1919), de Schofield et al. ou, plus récemment, de Black et al. ; cette dernière est d'une meilleure précision (notamment chez les obèses et les personnes âgées) et son expression, validée sur la population française, est la suivante, pour des sujets en bonne santé et d'âge inférieur à 75 ans :

- femmes: $MB = 0,963 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13}$
avec P = poids en kg ; T = taille en m ; A = âge en années ;

- hommes : $MB = 1,083 \times P^{0,48} \times T^{0,50} \times A^{-0,13}$.

La dépense énergétique totale par jour (DEJ) se calcule à partir du MB, multiplié par le niveau d'activité physique.

L'estimation du niveau d'activité physique, fonction du type d'activité quotidienne, suit une échelle de valeurs donnée de façon simplifiée comme suit:

- 1,2/1,3 : lit ou fauteuil;
- 1,4/1,5 : travail assis ; déplacements et activités de loisirs faibles;
- 1,6/1,7 : travail assis ; déplacements faibles et activités de loisirs peu fatigantes ;
- 1,8/1,9 : travail debout ;
- 2,2/2,4 : travail ou activités physiques de loisirs intenses ;
- +0,3 : activités physiques intenses de sport ou de loisirs (de 30 à 60 minutes, quatre ou cinq fois par semaine).

On peut toutefois donner pour base d'évaluation des besoins (et donc des dépenses) en énergie, pour une vie de type plutôt sédentaire, les valeurs de 2 200 kcal/j (9,1 MJ/j) pour les hommes et 1 800 kcal/j (7,4 MJ/j) pour les femmes, une baisse de 200 kcal/j étant à prévoir à l'intérieur de ces valeurs entre les tranches d'âge de 20 à 40 ans et de 40 à 60 ans[4].

I-3 Besoins hydriques :

L'eau est évidemment au premier rang des éléments (nutriments) essentiels pour l'organisme, qui doit en recevoir entre 2 et 2,5 l/j, dont la moitié environ est apportée par les aliments eux-mêmes et une petite partie produite par le métabolisme de ces aliments. Les mécanismes, hormonaux en particulier, qui président à la régulation des mouvements d'eau sont complexes et permettent de réguler l'hydratation de l'organisme sur une large gamme d'apport en jouant sur l'osmolarité urinaire. L'EFSA a considéré que seul un apport adéquat pouvait être défini, prenant en compte les consommations observées et la charge osmotique de l'alimentation (liée à la teneur en ions [surtout Na, K, Cl et P] et en azote). Sur le simple plan physiologique, la soif est liée à une augmentation de la concentration plasmatique du sodium. Les besoins varient en fonction de l'âge, de façon inversement proportionnelle à la taille du compartiment lipidique. Ils sont beaucoup plus élevés chez le nourrisson ($\times 3$) et l'enfant de 6 à 12 mois ($\times 2$) que chez l'adulte. Les risques de déshydratation, qui sont grands chez le vieillard et de forme chronique, peuvent entraîner une mortalité élevée. Or, si la masse musculaire baisse avec l'âge, ainsi qu'un certain nombre de mécanismes de régulation de la soif et de l'excrétion urinaire de l'eau, les besoins en eau n'en sont pas diminués pour autant, et sont même parfois accrus par l'élimination rénale induite par la polymédication.

Les pertes d'eau par la sueur dans l'activité physique et sportive sont d'autant plus importantes que l'atmosphère est plus chaude et plus sèche : une déshydratation supérieure à 4 % du poids corporel peut favoriser l'apparition d'accidents graves, voire mortels, comme le coup de chaleur ; ce genre d'évènements est d'autant plus insidieux que la sensation de soif est un critère tardif de la déshydratation et peu efficace de la réhydratation. À cet égard, l'eau, qui est la seule boisson indispensable, doit être, en cas de réhydratation pendant ou après l'exercice, additionnée de sel de sodium, et au besoin de glucides pour compenser la perte d'énergie. Les boissons alcoolisées, même faiblement, sont à exclure formellement car elles pourraient créer progressivement et insidieusement l'accoutumance, en particulier chez les jeunes [4].

I-4 Besoins en protéines :

Les protéines sont essentielles à la vie. Elles sont nécessaires à l'homéostasie des tissus de l'appareil locomoteur (protéine des tissus de soutien exemple du collagène) et cellulaire (protéine du cytosquelette exemple de dystrophine...), à certaines fonctions (protéine de transport sanguin exemple de l'hémoglobine ; protéine de la coagulation exemple du fibrinogène), à la formation des hormones (insuline), des anticorps (immunoglobulines), des cytokines, des récepteurs membranaires cellulaires, des protéines contractiles (actine, myosine), ainsi qu'au maintien de la pression oncotique essentielle à l'homéostasie des compartiments liquidiens. De plus, elles peuvent contribuer à fournir de l'énergie dans certaines situations.

Dans notre organisme, le rapport entre la synthèse (ou anabolisme ou protéosynthèse) et la dégradation (ou catabolisme ou protéolyse) des protéines, représente ce que l'on appelle communément « balance protéique » qui est normalement stable [6].

Quelle que soit la méthode de calcul utilisée, la détermination de la quantité de protéines que doit absorber quotidiennement un sujet sain reste problématique. En effet, toutes les protéines n'ont pas la même valeur nutritionnelle. Un homme qui ne mangerait que de l'oeuf (dont les protéines sont considérées comme la référence) devrait absorber 0,59 g protéines/kg/j (94 mg N/kg/j). En tenant compte de la valeur nutritionnelle moyenne des protéines de l'alimentation dans les pays occidentaux, les besoins seraient de l'ordre de 0,8 g protéines/kg/j (130 mg N/kg/j) . En fait, les apports réels, tels qu'ils ont été mesurés, représentent deux fois cette quantité. Bien entendu, les besoins de l'enfant en croissance sont plus élevés : 1,85 g protéines/kg/j entre 3 et 6 mois, 1 g protéines/kg/j entre 5 et 14 ans [3].

Les ANC en protéines ont été réévalués en 2007 en se fondant notamment sur les travaux internationaux du groupe d'experts réuni par l'OMS. Par rapport aux précédentes, les valeurs sont relativement peu modifiées, et les conséquences de ces modifications sont d'autant plus minimales qu'une grande partie de la population consomme largement plus que ces valeurs : la prévalence d'apports insuffisants est pratiquement nulle, sauf peut-être chez les personnes âgées.

Recommandations : (Tableau I)

L'efficacité des protéines alimentaires est la même dans les deux sexes : les bilans azotés sont en équilibre chez presque tous les sujets lorsque la quantité de protéines dépasse 0,83 g/kg/j et que les besoins en énergie sont couverts : cela correspond à la valeur des ANC et correspond bien à la valeur des besoins moyens établie par l'OMS, qui est de 0,66 g/kg/j, en utilisant un écart-type de 12 %. Pour les enfants, la teneur du lait maternel est un bon repère du niveau des besoins, mais, dès le sevrage, cette quantité doit être augmentée pour tenir compte de la moindre qualité des protéines lors du passage à l'alimentation diversifiée. L'ANC de 0,85-0,90 g/kg/j, correspond à 15 g/j environ à 4 ans, 27 g/j à 10 ans et 29 g/j à 11 ans dans les deux sexes. La consommation occidentale moyenne, de 40 g/j entre 1 et 2 ans (> 3,5 g/kg), de 60 g/j à 4 ans et supérieure à 100 g/j vers 13-15 ans, soit des quantités de trois à cinq fois supérieures aux besoins, est donc largement excédentaire en matière d'acides aminés. L'excès de protéines au cours de la petite enfance a été mis en cause dans la genèse de l'obésité, sans que cela soit considéré comme encore démontré ; cet apport élevé néanmoins pose un problème de surcharge rénale. Cependant, une réelle difficulté persiste : la couverture simultanée des ANC en calcium et en fer mène ipso facto à des apports de protéines supérieurs aux ANC, sans qu'aucun effet délétère ne soit, à cette date, identifié.

On peut considérer que les apports peuvent être augmentés de 0,1 g/kg/j pour les femmes enceintes (ANC de 0,83 à 1 g/kg/j) et de 0,3 g/kg/j (ANC à 1,1 g/kg/j) pour les femmes allaitantes : ce qui correspond, pour une femme de 60 kg, à un apport de 47, 52 et 61 g/j de protéines aux premier, second et troisième trimestres de la grossesse et de 60 g/j pendant la période de lactation.

Les personnes âgées doivent recevoir un apport au moins égal à celui des adultes, en protéines de bonne qualité, pour équilibrer leur bilan azoté, mais les particularités métaboliques chez la personne âgée et la plus grande dispersion des valeurs du bilan azoté ont conduit le groupe d'experts à proposer un ANC de 1 g/kg/j, ce qui est bénéfique pour le muscle et l'os. La perte de masse maigre entre 30 et 70 ans se chiffre entre 5 et 12 kg chez l'homme et entre 4 et 8 kg chez la femme. Le vieillissement des protéines cellulaires

ne traduit pas une perte de capacité de synthèse protéique des cellules, mais plutôt, sous l'effet des radicaux libres, une altération structurelle, et donc en partie au moins fonctionnelle, des protéines avec l'âge (pour 40 % à 50 % d'entre elles), ainsi qu'une modification des mécanismes de régulation de leur métabolisme, notamment hormonal. Mais un surplus chronique d'apport de protéines doit néanmoins être évité du fait des risques d'un excès d'uréogénèse.

Chez les sportifs, ce n'est que dans le cas d'exercices physiques intenses et prolongés ou répétés qu'une augmentation des apports se justifie : les ANC sont fixés à 1,2-1,4 g/kg/j pour les sportifs d'endurance et 1,3-1,5 g/kg/j pour les sportifs de force. Pour une population pratiquant le sport de loisirs, avec une activité physique ou sportive régulière, d'intensité et de DE modérées, les besoins sont couverts par ceux conseillés pour la population générale, 1 g/kg/j pour l'homme adulte jeune, mais peuvent atteindre 1,5 g/kg/j pendant les 2 premières semaines lorsque le sujet débute dans un sport donné. Des régimes hyperprotéidiques ont parfois été recommandés pour favoriser le développement musculaire maximal: ces pratiques peuvent se révéler dangereuses en augmentant par exemple la perte urinaire de calcium.

Sources alimentaires :

Les recommandations faites ci-dessus ne sont valables que pour des protéines de bonne qualité biologique. Différents indices ont été proposés pour quantifier la qualité des protéines alimentaires : le plus utilisé est le Protein Digestibility Corrected Aminoacid Score (PDCAAS) recommandé par la Food and Agriculture Organization (FAO), déterminé par la quantité de l'acide aminé indispensable limitant d'une protéine donnée par rapport à la quantité de ce même acide aminé dans la protéine de référence virtuelle définie par la FAO (différente pour l'enfant et l'adulte), en prenant en compte la digestibilité de la protéine. Les protéines animales ont un PDCAAS supérieur à 1, alors qu'il est inférieur à 1 pour les protéines végétales.

Les protéines animales sont très digestibles et l'équilibre des acides aminés qui les composent, proche de celui des besoins de l'homme, leur donne un maximum d'efficacité, ce qui n'est pas le cas pour les protéines d'origine végétale pour lesquelles une

complémentarité, pour assurer un apport de tous les acides aminés en quantité adéquate, est nécessaire entre sources différentes, céréales (pauvres en lysine, mais riches en acides aminés soufrés) et légumineuses (déficitaires en acides aminés soufrés, mais relativement riches en lysine) par exemple [4]; d'où l'intérêt de les associer, notamment dans les régimes végétariens. Les régimes végétaliens, qui excluent tous les produits animaux, sont carencés en acides aminés essentiels et en vitamine B12 [2]. Cela n'est toutefois pas valable chez l'enfant, chez qui les quantités ingérées devraient atteindre des niveaux irréalistes pour parvenir à un apport adéquat d'acides aminés essentiels. Chez ce dernier, seule la présence de suffisamment de protéines animales permet donc de couvrir les besoins. Un équilibre entre les deux types de protéines est donc indispensable, chez l'enfant parce qu'il est impossible de mener à bien la diversification alimentaire sans protéines animales, et à tous les âges à cause des autres composés qui les accompagnent : calcium, fer, zinc, vitamines A et B12 pour les premières ; substances antioxydantes (vitamines C, B9, caroténoïdes, polyphénols) et AG insaturés pour les secondes. L'apport protéique doit correspondre à 12 % à 16 % de l'apport énergétique total quotidien (AETQ), équilibrant les DE [4].

Les ANC ont été revus à la baisse pour les protéines, soit 0,8 g/kg/j (à la place des 1 g/kg/j), pour des protéines de bonne qualité (œuf, lait, viande, poisson). Cela correspond à 11-15 % des AETQ, pour des protéines de qualité moyenne (ANC 2001). L'alimentation de la population française est habituellement riche en protéines (14 –18 % des AETQ ou 1,3-1,6 g/kg /j). Les effets délétères de cet excès ne sont pas clairement établis. Mais il faut souligner que les aliments riches en protéines le sont souvent aussi en lipides. Cela est particulièrement vrai pour les produits d'origine animale (viande, charcuterie, fromage). En pratique, on est donc souvent amené à proposer une diminution des apports de protéines animales, qui représentent 65 % des apports protéiques en France, au profit de la consommation de protéines végétales [2].

I-5 Besoins en Lipides :

Les ANC pour les lipides ont été actualisés en 2010 ; des changements notables ont été introduits, du fait de l'évolution des connaissances, notamment en ce qui concerne les lipides totaux, la distinction des acides gras saturés (AGS) en deux groupes et les acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne. L'EFSA a également publié une opinion sur le sujet, avec des résultats similaires, mais présentant certaines différences, liées à des choix méthodologiques et aux critères retenus.

Recommandations :

La valeur des recommandations pour les lipides est indissociable de celles des protéines et des glucides. Les données disponibles ont conduit à définir un besoin physiologique en AG totaux de 30 % de l'apport énergétique total quotidien (AETQ de 2 000 kcal/j). En effet, un apport en lipides inférieur à 30 % de l'AE conduit à réduire très significativement les apports en AGPI (DHA) en dessous des besoins dans le contexte alimentaire des pays occidentaux. En prévention primaire, les données disponibles indiquent clairement que la quantité d'énergie totale, et non la teneur en lipides des régimes, est très généralement corrélée au risque de pathologies telles que syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, cancers et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Elles indiquent également que la forte diminution de la part des lipides en deçà de 35 % de l'AE, au profit de glucides, n'induit au mieux aucun bénéfice en termes de réduction du risque des pathologies évoquées. Ainsi, après considération des besoins physiologiques minimaux et optimaux, un apport en lipides totaux de 35 % à 40 % de l'AE est conseillé chez l'adulte pour un apport énergétique proche de 2 000 kcal (les valeurs en 2001 étaient de 30 % à 35 % pour 2 200 kcal). Les données de l'enquête INCA2 indiquent que la moyenne pour les adultes est de 38,5 %, mais avec un ET de 6,1 % : une part non négligeable de la population a donc un apport excessif et les conseils généraux de réduction des lipides chez les forts consommateurs restent pertinents. Ainsi, plus que la quantité absolue de lipides totaux, ce qui compte surtout est la qualité des lipides.

Sur la base des données disponibles, le besoin physiologique minimal en acide linoléique est estimé à 2 % de l'AETQ, ce qui équivaut à 4,4 g/j pour un apport énergétique de 2 000

kcal/j et l'ANC est fixé à 4 % de l'AETQ, en prenant en compte les éléments de prévention ; le besoin physiologique minimal en acide alpha-linolénique est estimé à 0,8 % de l'AE pour l'adulte, ce qui équivaut à 1,8 g/j pour un AE de 2 000 kcal/j ; l'ANC de l'acide linoléique est fixé à 1 % de l'AETQ compte tenu de données favorables déduites de nombreuses études épidémiologiques d'observation dans le domaine cardiovasculaire, de la nécessité d'atteindre un total d'AGPI n-3 + n-6 favorable à la prévention cardiovasculaire et de maintenir un rapport linoléique/alpha-linolénique strictement inférieur à 5. De fait, un excès d'acide linoléique est à éviter du fait de la compétition avec l'acide alpha-linolénique pour la synthèse des AGPI-LC et de ses conséquences sur les risques de cancer et de maladies cardiovasculaires. Le rapport entre ces deux AGE doit de même être limité à 5, alors qu'il est en règle générale beaucoup plus élevé dans la population française, du fait notamment d'un apport insuffisant en oméga 3. Compte tenu de sa faible synthèse endogène, le DHA, mais aussi l'acide eicosapentaénoïque (EPA), devraient être apportés à hauteur de 250 mg/j chacun. Par exemple, des études prospectives ont confirmé l'association entre l'acide alpha-linolénique et la baisse du risque coronarien, relation indépendante des autres facteurs de risque, y compris alimentaires: ainsi, « l'apport équilibré d'acides linoléique et alpha-linolénique, complété par un apport important d'acide oléique (équilibre illustré par exemple par l'usage d'huile de colza) pourrait être idéal pour réduire les risques d'infarctus, le décès d'origine cardiaque et même la mort subite ». Concernant les risques de cancer, les études épidémiologiques semblent montrer que les AGPI-LC n-3 diminuent la fréquence de certains types de cancer (sein, côlon, prostate, etc.), hypothèse qui semble confirmée par une vaste étude européenne qui a montré une forte corrélation inverse entre le rapport AGPI-LC n-3/AGPI n-6 totaux et la fréquence du cancer du sein.

Parmi les acides gras mono-insaturés (AGMI), l'acide oléique est majoritaire dans l'alimentation ; considéré comme relativement neutre par rapport au risque cardiovasculaire, son apport devrait se situer entre 15 % et 20 % de l'AETQ.

Quant aux AGS, constituants naturels des phospholipides, sphingolipides et triglycérides de réserve, ils sont en partie convertis en AGMI par des désaturases et sont indispensables à la constitution de certaines membranes nerveuses, notamment la myéline. Les AG saturés

ne peuvent plus être considérés comme un ensemble car ils diffèrent par leur structure, leur métabolisme, leurs fonctions cellulaires et même leurs effets délétères en cas d'excès. Il convient désormais de distinguer le sous-groupe « acides laurique, myristique et palmitique » qui est athérogène en cas d'excès, tout en jouant un rôle métabolique important dans l'acylation de certaines protéines. Sur la base d'études d'observation et non d'intervention formelles, l'AFSSA a établi pour ce sous-groupe un apport maximal de 8 % de l'AE. Les autres AG saturés, en particulier les chaînes courtes et moyennes, n'ont pas d'effet délétère connu et plutôt même des effets favorables pour certains d'entre eux (l'acide butyrique du beurre, mais aussi celui qui provient de la dégradation des fibres alimentaires par les bactéries coliques a des vertus antiprolifératives et induit l'apoptose des cellules tumorales du côlon). Toutefois, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de fixer pour eux des recommandations précises pour chaque acide gras et l'AFSSA a considéré prudent de maintenir un apport en AG saturés totaux inférieur à 12 % de l'AETQ.

Pour le nouveau-né jusqu'à 6 mois, plusieurs groupes d'experts et diverses réglementations, dont celles de la France, ont proposé des recommandations fixant un apport minimum de 2,7 % de l'AE pour l'acide linoléique et cette valeur est retenue comme ANC de l'acide linoléique par l'AFSSA.

Quant à l'ANC de l'acide alpha-linolénique, l'AFSSA retient une valeur minimale de 0,45 % de l'énergie (soit 1 % des AG totaux des lipides du lait), 1,5 % représentant une valeur au-delà de laquelle il n'y a pas d'intérêt nutritionnel supplémentaire. De façon cohérente avec les diverses recommandations internationales actuelles, l'ANC pour le DHA est fixé à 0,32 % des AG totaux. Par ailleurs, l'apport en DHA doit être équilibré avec celui de l'acide arachidonique (0,5 % des AG totaux) pour éviter un déficit en ce dernier chez le nourrisson. Enfin, l'apport en EPA doit être inférieur à celui du DHA.

La part des lipides dans l'apport énergétique représente chez le jeune enfant jusqu'à 3 ans, comme pour le nourrisson, 45 % à 50 % de l'AE, puis diminue à 35-40 % chez l'enfant et l'adolescent. Dans cette dernière classe d'âge, les recommandations sont celles de l'homme ou la femme adulte car elles reposent sur des considérations de prévention des pathologies. Pour le nourrisson âgé de 6 mois à 1 an et l'enfant en bas âge (1 à 3 ans), les

valeurs proposées pour le nourrisson de moins de 6 mois en acide alpha-linolénique et linoléique, s'appliquent. Pour l'enfant âgé de 3 à 9 ans et l'adolescent, les ANC de l'adulte s'appliquent, soit respectivement 4 % et 1 % pour les acides linoléique et alpha-linolénique. Un ANC de 70 mg/j de DHA, pour le nourrisson de plus de 6 mois et l'enfant en bas âge, doit permettre d'assurer la continuité de l'accumulation de cet AGPI dans les membranes cérébrales. Pour les adolescents, l'ANC proposé correspond à celui de l'adulte (250 mg de DHA par jour et de 500 mg pour EPA + DHA). Pour les enfants de plus de 3 ans, l'ANC retenu est de 125 mg/j pour le DHA et 250 mg pour EPA + DHA, compte tenu d'apports énergétiques réduits de moitié par rapport à ceux des adolescents.

Chez la femme enceinte et allaitante, la teneur en AGPI précurseurs et à longue chaîne des séries n-6 et n-3 de l'alimentation maternelle influence principalement le développement cérébral du nouveau-né (période de grossesse et d'allaitement) et la santé de la mère (grossesse). Concernant le DHA, les apports conseillés s'appuient sur des travaux épidémiologiques et cliniques ayant évalué les répercussions de l'apport alimentaire en DHA et/ou EPA sur les paramètres de la grossesse et sur le développement visuel et cognitif du jeune enfant. Ils se basent également sur la valeur et les arguments avancés pour l'homme ou la femme adulte, en termes de prévention de pathologies. Concernant les AGPI précurseurs et tous les autres AG, les valeurs d'ANC proposées pour le sujet adulte en termes de prévention des pathologies s'appliquent, en l'absence de données expérimentales spécifiques chez la femme enceinte et la femme allaitante.

Concernant le cholestérol alimentaire, si la limitation de l'apport exogène de cholestérol se justifie chez les patients à risque, les recommandations générales contenues dans les ANC 2010 au sujet des lipides et de la répartition des AG placent les sujets dans des conditions de maîtrise nutritionnelle quasi optimales. Une réduction de l'apport exogène de cholestérol en deçà de 200-300 mg/j ne paraît pas de nature à influencer significativement le risque.

I-6 Besoins en Glucides :

Les recommandations pour les glucides peuvent être construites selon deux approches :

- celle de l'AFSSA, qui a déduit le pourcentage de glucides de l'énergie totale, à laquelle on soustrait l'énergie apportée par les protéines et celle apportée par les lipides ; après avoir vérifié que le résultat était cohérent avec les données épidémiologiques disponibles, cela aboutit à un ANC de 50 % à 55 % de glucides dans l'AETQ ;
- celle de l'EFSA qui a considéré de façon indépendante les données des études épidémiologiques et conclu qu'un apport de glucides situé entre 45 % et 60 % de l'AETQ était compatible avec une bonne santé. On peut noter dans ce cas que, lorsqu'il s'est agi de faire une recommandation de consommation à travers l'étiquetage nutritionnel, et en considérant les niveaux moyens d'apport dans la population européenne (autour de 40 % à 45 %), c'est la valeur de 52 % qui a été proposée. Il n'y a donc pas de contradiction entre les deux types d'approches, mais cela est une illustration de la différence entre référence et recommandation.

L'alimentation qui paraît la plus appropriée pour limiter le risque cardiovasculaire devrait comporter de deux tiers à trois quarts de l'AETQ en glucides et AGMI. Dans certains cas plus spécifiques, tels que le sujet hypertriglycéridémique, et quel que soit son poids, les glucides doivent être limités à 40 % de l'AETQ et les sucres simples évités en règle générale. Dans tous les cas, a fortiori de dyslipidémies, il faut favoriser l'ingestion des fibres contenues dans les aliments qui en sont naturellement riches, tels que céréales plus ou moins complètes, légumes et fruits.

Le problème des sucres est essentiellement celui des vecteurs, selon qu'ils sont sources ou pas d'autres micronutriments intéressants (notion de « calories vides »). L'excès de boissons sucrées est incriminé, de façon encore très controversée, dans la genèse de l'épidémie d'obésité, l'organisme semblant moins comptabiliser les calories liées aux sucres lorsque ceux-ci sont apportés sous forme liquide. Pour autant, leur faible pouvoir désaltérant du fait de leur teneur en sucre explique l'excès de consommation de boissons sucrées souvent observé chez les enfants [4].

I-7 Besoins en fibres :

Le terme de fibres alimentaires a été initialement défini comme la partie des aliments dérivée des parois cellulaires des plantes qui n'est pas ou est peu digérée par l'homme. La reconnaissance que des polysaccharides ajoutés aux aliments puissent avoir des effets similaires à ceux dérivés des parois cellulaires des végétaux a conduit à une redéfinition des fibres pour y inclure les polysaccharides et la lignine qui ne sont pas digérés dans l'intestin humain. En fait, la notion de fibres est encore très débattue quant à l'inclusion de considérations physiologiques (digestion, absorption, effets sur la santé) et quant aux méthodes analytiques à utiliser pour quantifier ces composés très hétérogènes. Pour l'EFSA, compte tenu de l'importance de la digestibilité pour l'expression des effets sur la santé, les fibres doivent inclure tous les glucides non digestibles, comprenant les polysaccharides non amylacés, les amidons résistants, les oligosaccharides résistants à la digestion comportant trois (ou plus) unités osidiques, et d'autres composés, quantitativement mineurs associés à ces polysaccharides, notamment la lignine.

Pour l'AFSSA, les fibres alimentaires sont :

- « Des polymères glucidiques (degré de polymérisation $DP \geq 3$) d'origine végétale, associés ou non dans la plante à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, cires, saponines, cutine, phytates, phytostérols, etc.) ;
- ou des polymères glucidiques transformés (physiquement, enzymatiquement ou chimiquement) ou synthétiques ($DP \geq 3$).

En outre, les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle. Elles présentent l'une au moins des propriétés suivantes :

- augmentation de la production des selles ;
- stimulation de la fermentation colique ;
- diminution de la cholestérolémie à jeun;
- diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie postprandiale(s) ».

Les fibres sont ainsi essentiellement constituées dans notre alimentation de macromolécules végétales, qu'on répartit, avec des effets physiologiques et métaboliques différents, en fibres insolubles (cellulose, lignine et certaines hémicelluloses) et fibres

solubles (pectines, gommés, fibres d'algues, glucanes, hémicelluloses), qui ont pour caractéristique de former avec l'eau des gels ou des solutions visqueuses. Les oligosides (fructooligosaccharides [FOS], lactulose, etc.) font également partie des fibres et sont présents dans certains végétaux, en particulier l'ail, l'oignon, la chicorée et surtout l'artichaut, dont l'inuline constitue l'essentiel de la partie comestible, et les légumes secs.

Les fibres sont considérées comme apportant en moyenne 2 kcal/g donc 5 % de l'apport total d'énergie, du fait de leur dégradation colique en acides gras à chaîne courte (AGCC) absorbables, mais les oligosides sont fermentés plus rapidement que l'amidon résistant, qui constitue les parois des légumes et des fruits, et surtout que le son de blé et les enveloppes de céréales. Ces dernières sont en revanche les plus efficaces sur le transit intestinal en augmentant le volume des selles, par leur persistance et leur capacité à retenir l'eau. Les fibres les plus laxatives sont donc généralement les moins fermentescibles, les mêmes qui sont réputées avoir un effet positif sur les intestins paresseux, trouble de la motricité qui engendre la constipation. Il faut prendre garde cependant à l'effet que leur dureté peut provoquer sur des intestins dits « irritables ».

Les AGCC produits par la fermentation colique des fibres, le butyrate en particulier, ont un effet trophique sur la muqueuse intestinale, et inhibiteur sur la prolifération des cellules épithéliales cancéreuses *in vitro*. À cet égard, si une forte consommation de légumes et fruits et de céréales complètes a été associée fréquemment à une diminution des risques de cancer colorectal, et si cet effet peut être dû à une consommation plus faible de sucres raffinés et de graisses (facteurs alimentaires associés à une augmentation du risque), ainsi qu'à une augmentation de l'apport en folates, il est probable aussi qu'il est lié à une certaine hygiène de vie, dont l'activité physique et un IMC plus proche de la normale. Il n'en reste pas moins que, à partir de 16 études épidémiologiques, Slattery et al. ont montré que le risque relatif du cancer colorectal est abaissé de moitié dans la tranche des consommateurs de plus de 27 g/j de fibres. L'existence d'une corrélation négative entre l'ingestion de fibres et l'incidence de la mortalité cardiovasculaire s'expliquerait par ailleurs par l'effet hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant de certaines fibres à l'exception de la lignine, ce sont des polysaccharides (ou polysides) qui ont pour

propriété d'incorporer d'importantes quantités d'eau (effet laxatif) et qui, à l'état naturel, peuvent être associés, dans les réseaux qu'ils forment, avec des protéines ou des minéraux notamment, ce qui augmente leur intérêt nutritionnel.

Sources alimentaires :

Les sources principales de fibres sont les fruits, les légumes, les céréales et les légumes secs. Dans les céréales, l'enveloppe du grain (son) et le germe contiennent l'essentiel des fibres, d'où l'intérêt de la consommation de céréales (pains, pâtes et riz, notamment) au moins en partie complètes, à côté des légumes secs, dont le taux de consommation est modeste, et des légumes et des fruits, qui présentent l'avantage (ou l'inconvénient, pour les individus à dépenses physiques importantes) d'avoir une densité énergétique faible, à l'exception de la pomme de terre et de la banane, riches en amidon, et de l'avocat, riche en lipides. La baisse régulière de l'apport en énergie, et du même coup de la consommation de pain, fabriqué de plus à partir de farines moins blutées, de légumes secs et de pommes de terre, a entraîné une baisse de moitié de l'ingestion de fibres dans la population française depuis le début du XX^e siècle, ce qui réduit d'autant la sensation de satiété de l'alimentation liée à cette catégorie de constituants[4].

Tableau I : Apports nutritionnels conseillés (ANC) en énergie et macronutriments [4].

	Énergie en kcal/j	Protéines en g/kg/j ^(c,g)			AGS	Lipides en % AET ^(a,d) (g/j)			Fibres en g/j ^(e)
		ANC	Apportréel	Totaux		AGMI (acideoléique)	AGPI essentiels		
							a. linoléique (n-6)+ α-linolénique (n-3)	DHA (DHA+EPA)	
<i>Nourrissons</i>									
0-6 mois	360-645			45-50			2,7 + 0,45 %	0,32 % des AG tot.	
6-12 mois	645-960	0,94-2,6 ^(f)	2,6-3,8	45-50			2,7 + 0,45 %	70 mg/j	
<i>Enfants</i>									
1-3 ans	910-1220	0,94-2,6	4	45-50	< 12	15-20	2,7+0,45 %	70 mg/j	âge + 5 10
4-6 ans	1 200-1 750	0,85-0,9	3,2	35-40	< 12	15-20	4 + 1 = 5	125 mg (250 mg)	âge + 5 14
7-9 ans	1 720-2 100	0,9	3	35-40	< 12	15-20	4 + 1 = 5	125 mg (250 mg)	âge + 5 16
10-12 ans	1 700-2 900	0,7-0,9	2,1 (G) 1,7 (F)	35-40	< 12	15-20	4 + 1 = 5	250 mg (500 mg)	âge + 5 19
<i>Adolescents</i>									
13-15 ans	2 000 à 3 500	0,78-0,9	2	35	< 12	15-20	4 + 1 = 5	250 mg (500 mg)	âge + 5 19
Selon l'âge									
<i>Adolescentes</i> 13-15 ans		0,78-0,9	1,65	35	< 12	15-20	4 + 1 = 5	250 mg (500 mg)	âge + 5 19
<i>Adolescents</i> 16-19 ans		0,83	1,6	35	< 12	15-20	4 + 1 = 5	250 mg (500 mg)	âge + 5 19
<i>Adolescentes</i> 16-19 ans		0,83	1,3	35	< 12	15-20	4 + 1 = 5	250 mg (500 mg)	âge + 5 21
<i>Hommes adultes</i>	20/40 (vie sédentaire) et 40/60 ans : 2 200 ^(b) 60/75 ans : 1 750	0,83	1,4	35 % (78 g pour 2 000 kcal)	< 12 % (27 g pour 2 000 kcal)	15-20 % (33-44 g pour 2 000 kcal)	? 5 % (11 g pour 2 000 kcal)	250 mg (500mg)	> 20-25
<i>Femmes adultes</i>	20/40 (vie sédentaire) et 40/60 ans : 1 800 ^(b) 60/75 ans : 1 250	0,83	1,4	35 % (78 g pour 2 000 kcal)	< 12 % (27 g pour 2 000 kcal)	15-20 % (33-44 g pour 2 000 kcal)	? 5 % (11 g pour 2 000 kcal)	250 mg (500 mg)	> 20-25
<i>Personnes âgées de plus de 75 ans</i>	Hommes : 1 500 Femmes : 1 130	1	1,1-1,2	35 % (78 g pour 2 000 kcal)	< 12 % (27 g pour 2 000 kcal)	15-20 % (33-44 g pour 2 000 kcal)	? 5 % (11 g pour 2 000 kcal)	250 mg (500 mg)	> 20-25
<i>Femmes Enceintes</i>		0,9	1,2	35 % (78 g pour 2 000 kcal)	< 12 % (27 g pour 2 000 kcal)	15-20 % (33-44 g pour 2 000 kcal)	? 5 % (11 g pour 2 000 kcal)	250 mg (500 mg)	> 20-25
<i>Femmes allaitante</i>		1,4							> 20-25

^(a) Apport énergétique total correspondant aux besoins de base de l'adulte, 2 200 kcal/j pour l'homme, 1 800 kcal/j pour la femme. ^(b) Sur la base des résultats de l'étude SU.VI.MAX. ^(c) D'après Patureau-Mirand et al. In. (d) D'après AFSSA, 2010 sur la base d'un apport énergétique de 2 000 kcal/j pour l'adulte. Bien que cela ne soit pas clairement énoncé dans le rapport, il est probable que le calcul des valeurs absolues à partir des pourcentages soit davantage proportionnel à l'apport calorique en dessous de cette valeur qu'au-dessus de cette valeur. (e) D'après Lairon et al. In. (f) Cette large fourchette de valeur correspond en pratique à un ANC de 10 g/j pour les enfants de 0 à 2 ans révolus et de 12 g/j au cours de la troisième année. ^(g) D'après AFSSA, 2007 fondé sur les données de l'enquête INCA 1. Les données apportées par l'enquête INCA 2 n'ont pas été encore publiées à ce niveau de détail, mais ne paraissent pas très différentes en première analyse. G : garçons ; F : filles ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras mono-insaturés (essentiellement acide oléique) ; AGPI : acides gras polyinsaturés (linoléique 4 % et linoléique 1 %), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) faisant l'objet d'une recommandation pondérale séparée (125 mg/j pour chacun chez l'enfant de 3 à 9 ans, 250 mg/j chacun pour l'adolescent à partir de 10 ans et l'adulte).

I-8 Besoins en micronutriments :

(Cf Micronutrition)

II-Micronutrition :

II-1 Origine et définition :

Le concept de la micronutrition a été initié par des médecins en 1992. L'idée de son fondateur, le Dr Christian Leclerc, était d'apporter sa contribution à une médecine de la santé, complémentaire de la médecine de la maladie.

Cette nouvelle discipline s'inspire à la fois de la biologie nutritionnelle et fonctionnelle et de la médecine préventive individualisée. Elle s'est construite notamment autour des avancées de la recherche sur les liens entre nutrition et santé.

La micronutrition n'est pas encore reconnue officiellement par l'OMS ou la Haute Autorité de santé. Elle est enseignée par l'Institut européen de diététique et micronutrition depuis 1997, et actuellement dans d'autres universités dans le cadre de diplômes universitaires [7].

Considérant que l'ouvrage des apports nutritionnels conseillés (ANC 2001) donne une définition des micronutriments : « les micronutriments sont des éléments essentiels pour l'organisme et ce en très petites quantités. Ainsi on classe les éléments minéraux

indispensables en macroéléments : sodium, potassium, chlore ainsi que calcium, phosphore et magnésium, les oligo-éléments ou éléments traces sont le fer, le zinc, le cuivre, le manganèse, l'iode, le sélénium, le chrome, le molybdène, le fluor, le cobalt, le silicium, le vanadium, le nickel, le bore, l'arsenic. Les vitamines sont des substances organiques indispensables en infimes quantités à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse » ; qu'en ce qui concerne le terme « micronutrition », il n'existe pas à ce jour de définition qui bénéficie d'une reconnaissance scientifique officielle et internationale[8].

C'est pour prendre en charge les dysfonctionnements démoralisants, remettre les défenses de notre organisme à niveau, et optimiser nos chances de vivre mieux et plus longtemps qu'est née la micronutrition. Cette nouvelle « discipline médicale » trouve ses fondements dans les recherches effectuées sur les liens entre alimentation, santé et prévention. Mais là où le nutritionniste s'intéresse aux nutriments énergétiques (protéines, glucides et lipides), le micronutritionniste, lui, s'attache au bon dosage des micronutriments non énergétiques. Certains nous sont familiers : les vitamines, minéraux et oligo-éléments ; d'autres moins : acides gras, acides aminés et flavonoïdes, qui luttent efficacement contre l'oxydation de l'organisme, et les probiotiques, qui rééquilibrent la flore intestinale et renforcent le système immunitaire[8].

Au-delà des principes généraux de recommandations alimentaires édictés pour le plus grand nombre, la micronutrition accorde une place importante au conseil alimentaire et à la complémentation personnalisée. En tenant compte des besoins personnels de chaque individu, le conseil alimentaire sera susceptible d'être mieux suivi et plus efficace.

Le praticien en micronutrition s'adapte en effet à la personnalité du sujet, c'est-à-dire à son style alimentaire et à sa relation personnelle à l'alimentation. Il prend en compte son état de santé, résultat des interactions entre ses prédispositions génétiques et ses habitudes de vie.

Le micronutritionniste observe les besoins particuliers d'une personne en fonction de ses capacités digestives, de ses activités, de ses perturbations du moment (infection,

inflammation, prise de médicaments) et de ses habitudes actuelles ou passées (consommation de tabac, d'alcool...) [7].

II-2 Aspects théoriques :

II-2-1 Vitamines :

A-Généralité :

Les vitamines (neuf hydrosolubles et quatre liposolubles) se définissent comme des substances organiques sans valeur énergétique, indispensables à l'organisme et que l'homme ne peut pas synthétiser (à l'exception dans une certaine mesure de la vitamine D et de la niacine) [4], et dont l'absence dans la ration a pour conséquence, à moyen ou à long terme, le développement de maladies de carence [10]. Elles doivent donc être apportées par l'alimentation. La thiamine fut la première vitamine découverte (en 1910) à partir de l'observation d'un lien de cause à effet entre des symptômes pathologiques (le béribéri) et un élément retiré de l'alimentation (l'enveloppe dans le riz décortiqué).

Au-delà du nom, qui leur est commun, et de leur caractère essentiel, les vitamines ont des rôles, des mécanismes d'absorption, des sites de stockage et des modes d'élimination variés et souvent très différents. Elles sont plus ou moins sensibles aux conditions physicochimiques, lumière, température, oxydation ; elles sont nécessaires en quantités allant de 1 µg/j (vitamine B12) à 100 000 µg/j (vitamine C) ; elles ont des niveaux de toxicités inexistantes (vitamines B1 et B2) ou au contraire relativement proches des ANC (rétinol, vitamine D).

La solubilité dans l'eau des vitamines hydrosolubles (vitamines B et C) les rend très fragiles à la cuisson en milieu aqueux et, dans l'organisme, accélère leur élimination urinaire sous forme de composés solubles, d'où un stockage et un risque de toxicité moindres que ceux des vitamines liposolubles ; de plus, cette solubilité facilite le passage transplacentaire, ce qui explique pourquoi le nouveau-né à terme dispose d'un taux circulant de vitamines hydrosolubles beaucoup plus élevé que celui de sa mère, ce qui n'est pas le cas pour les vitamines liposolubles, dont l'insuffisance à la naissance pose ainsi souvent problème. Malgré la disparité de leurs fonctions métaboliques, la plupart des

vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, folates) sont impliquées dans des phénomènes d'oxydoréduction, de même que les vitamines C et E, et la provitamine A, qui ont une fonction anti radicalaire considérés comme remplissant un rôle préventif majeur.

C'est pourquoi les besoins en vitamines sont souvent difficiles à fixer, car entre les quantités de vitamines nécessaires pour faire disparaître les symptômes de carence, qui ont permis de les caractériser, et celles qui sont inutilement excédentaires, voire nocives, se situe un optimum d'apport, devant permettre la prévention la plus efficace, et qui n'est pas toujours connu avec certitude. Les besoins ont été à l'origine déterminés par des études de déplétion-réplétion, mais d'autres approches méthodologiques peuvent maintenant en confirmer la validité : concernant les adultes hommes et femmes, le réexamen des ANC s'est fait sur la base de nouvelles données métaboliques, biochimiques et épidémiologiques, ces dernières issues notamment de l'étude sur la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (SU.VI.MAX). Les valeurs d'apport énergétique retenues correspondent à une activité physique modérée, considérée comme celle de sédentaires.

L'évaluation des besoins en vitamines, déjà difficile chez l'adulte, est encore plus problématique chez les enfants et les adolescents. À la naissance, l'enfant présente toujours un statut biochimique correct, au moins pour l'ensemble des vitamines hydrosolubles, le fœtus humain se servant préférentiellement au détriment de l'organisme maternel. Mais passé les premières semaines de vie, il existe très peu de données spécifiques consacrées aux besoins en vitamines dans la croissance. La valeur déterminée pour l'adulte est par conséquent le seul point de repère expérimental dont on dispose le plus souvent. Un autre point de repère, celui constitué pour le nourrisson par la composition du lait maternel, peut aussi être utilisé. Ces deux valeurs (besoins établis chez l'adulte et teneur du lait maternel) ont été prises comme référence et rapportées à différentes variables utilisées comme critères des besoins métaboliques dans la croissance (énergie, anthropométrie) [4].

Tableau II : Principales vitamines : unités, noms usuels, formes actives [11].

Vitamine	Unité	Nom usuel	Formes métaboliques
B ₁	mg	Thiamine	thiamine pyrophosphate thiamine triphosphate
B ₂	mg	Riboflavine	flavine mononucléotide flavine adénine dinucléotide
PP/B ₃	mg/E N	Niacine (acide nicotinique, nicotinamide)	nicotinamide adénine dinucléotide nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
B ₆	mg	Pyridoxine	phosphate de pyridoxal
B ₉	pg	acide folique/folates	Tétrahydrofolates
B12	pg	cyanocobalamine	méthylcobalamine, adénosyl cobalamine
C	mg	acide ascorbique	acide ascorbique acide déhydroascorbique
A	pg/ER	• préformée = rétinol • provitamine A = p-carotène	acide rétinoïque, rétinal (déhyde)
D	pg	(ergo)calciférol = D ₂ (cholé)calciférol = D ₃	Calcidiol calcitriol
E	mg	tocophérols	α-tocophérol
K	pg	phylloquinone	Phylloquinone

B- Vitamines hydrosolubles :

1- Vitamine B1 (thiamine):

La thiamine a inspiré le terme «vitamine » à Casimir Funk, qui l'isola à partir de la cuticule du riz en 1910. D'autres auteurs avaient montré que le polissage du riz faisait disparaître un élément dont l'ingestion évitait l'apparition du bériberi. Le concept de carence et la notion de vitamine : « substance nutritive indispensable, dont l'organisme ne peut faire la synthèse et qui doit être apportée par l'alimentation » furent dès lors intimement liés.

❖ Apports conseillés :

Les apports nutritionnels conseillés, fixés en France en 2001, visent à couvrir les besoins en thiamine de la population en fonction de différents facteurs physiologiques (âge, sexe, niveau d'activité et situations physiologiques particulières telles que grossesse et allaitement) et vont de 0,2 mg/j chez les nourrissons à 1,8 mg/j chez les femmes qui allaitent.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

La thiamine est active sous forme de pyrophosphate (TPP) elle est le cofacteur des α -cétoacides déshydrogénases dans la décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques et intervient dans les réactions de transcétolisation de la voie des pentoses phosphates. Le TPP a une fonction dans la transmission de l'influx nerveux et la libération de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine.

Les fonctions de la vitamine B₁ dans les réactions enzymatiques cités plus haut laissent entrevoir le rôle central joué par celle-ci dans le métabolisme énergétique et plus particulièrement dans l'utilisation du glucose.

Les perturbations du métabolisme de l'acétylcholine (diminution de son « turnover » et de son utilisation dans plusieurs régions du cerveau), des catécholamines (diminution de leur synthèse), de la sérotonine (diminution de sa capture neuronale), du glutamate, de l'aspartate, de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et de la glutamine (diminution de leur synthèse) observées chez les rats carencés en thiamine suggèrent que la vitamine B₁ joue un rôle clé dans la neurotransmission.

Le fait que la thiamine joue un rôle particulier dans la fonction des membranes excitables a été démontré dès 1941 par Von Murlalt. L'observation que les dérivés phosphorylés de la thiamine sont associés à une protéine du canal sodique a conduit à l'hypothèse que le TTP joue un rôle central dans le contrôle de la conductance du sodium au niveau de la membrane axonale.

❖ **Avitaminose :**

Le syndrome classique d'avitaminose B1, exceptionnel dans les pays industrialisés, correspond au tableau clinique du béribéri qui, dans sa forme typique, est caractérisé par des atteintes du système nerveux et des atteintes cardiovasculaires, bien que des formes dissociées existent. Chez l'homme, la carence en thiamine induit, au bout de 2 à 3 semaines, des lésions du cerveau circonscrites aux régions les plus vulnérables. C'est le cas des régions bilatérales des noyaux médians et intraliminaires du thalamus, des corps mamillaires, de la substance grise périaqueducale, du vermis cérébelleux et des régions périventriculaires du tronc cérébral. Une altération de l'utilisation du glucose par les neurones et les astrocytes, un stress oxydant et une inflammation conduiraient à la mort neuronale par apoptose. L'altération de l'utilisation du glucose est la conséquence d'une diminution de l'activité des enzymes thiamine-dépendantes et impliquées dans le métabolisme du glucose (la pyruvate déshydrogénase, l' α -cétoglutarate déshydrogénase et la transcétole). La diminution de l'utilisation du glucose par le cerveau conduit à une « faillite » du métabolisme énergétique cérébral et à la mort cellulaire. Dans l'encéphalopathie de Wernicke, au stade symptomatique, la production de lactate dans le cerveau est augmentée et est à l'origine d'une acidose locale. Des données expérimentales suggèrent aussi que le stress oxydant et l'inflammation, associés à la carence cellulaire en thiamine, conduisent à la perte neuronale. La diminution de l'activité des enzymes thiamine-dépendantes et l'acidose lactique sont réversibles si un traitement par la thiamine est instauré suffisamment tôt, pendant la phase correspondant à la «lésion biochimique réversible ». En revanche, l'instauration tardive d'un traitement par la thiamine peut favoriser le développement de lésions irréversibles, dans des régions spécifiques du cerveau associées à des séquelles neurologiques permanentes qui peuvent être fatales.

❖ **Hypervitaminose**

La vitamine B1 administrée per os fait partie des vitamines pour lesquelles aucun effet secondaire n'a été rapporté chez l'homme. Toutefois, de rares cas de réactions allergiques ont été signalés lors de l'injection intraveineuse de fortes doses. Des doses très élevées (plus de 5 000 mg) peuvent induire des maux de tête, des nausées, une irritabilité, une insomnie, une tachycardie et une faiblesse musculaire ; ces symptômes disparaissent après arrêt du traitement ou réduction de la dose. En France, en Europe et aux États-Unis, aucune limite de sécurité n'a été fixée pour cette vitamine.

❖ **Sources alimentaires :**

Bien que la thiamine soit présente dans de nombreux produits animaux et végétaux, seuls quelques aliments ont une teneur élevée en cette vitamine (plus de 0,5 mg/100 g). Les céréales sont des sources appréciables de thiamine. On oppose classiquement la pauvreté de l'endosperme du grain à la richesse des fractions périphériques. La thiamine est instable à pH supérieur à 6 et rapidement dégradée par la chaleur. De ce fait, les traitements tels que la cuisson et le réchauffage peuvent réduire la teneur des aliments en thiamine.

2- Vitamine B2 (riboflavine):

❖ **Apports conseillés**

En France, les apports conseillés en riboflavine ont été établis à partir des résultats d'études de déplétion-réplétion et varient de 0,4 à 1,8 mg/j selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ **Fonctions biochimiques et rôles physiologiques**

Le flavine mononucléotide (FMN) et le flavine adénine dinucléotide (FAD) jouent le rôle de cofacteurs de déshydrogénases et d'oxydases. Ces enzymes ont un rôle important dans le catabolisme des acides gras, d'acides aminés (leucine, isoleucine, valine, lysine, hydroxylysine et tryptophane), des bases puriques, ainsi que dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire. Ils jouent aussi un rôle dans le métabolisme de la vitamine B6 et la réduction du N5, N10-méthylène tétrahydrofolate en N5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-THF). Le FAD est un cofacteur de la glutathion réductase, qui permet la régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé.

L'activité antioxydante de la vitamine B2 est liée à son rôle de précurseur du FAD. Le cycle redox du glutathion joue un rôle protecteur important vis-à-vis des peroxydes lipidiques, qui sont éliminés par la glutathion peroxydase. Cette enzyme requiert du glutathion réduit, qui est régénéré à partir de sa forme oxydée par la glutathion réductase dont le cofacteur est le FAD.

Des expérimentations anciennes chez les animaux carencés en riboflavine indiquent que la vitamine B₂ a des effets sur le système hématopoïétique. Des travaux récents suggèrent que la carence en riboflavine interfère avec le métabolisme du fer et influence de ce fait le statut hématologique. La mobilisation du fer contenu dans la ferritine nécessite qu'il soit à l'état réduit. Les coenzymes flaviniques pourraient réduire le fer lié à la ferritine et, de ce fait, faciliter sa mobilisation. La mobilisation du fer contenu dans la ferritine est en effet moins efficace chez les animaux carencés en riboflavine que chez les animaux témoins. Les résultats des études d'intervention sont en accord avec cette hypothèse. Le traitement par la vitamine B₂ de femmes enceintes ou allaitantes, de sujets de sexe masculin ou d'enfants scolarisés déficients en riboflavine améliore la réponse hématologique à un apport en fer par voie orale.

La riboflavine est impliquée dans le cycle des folates et celui de l'homocystéine. D'une part, le FAD est le cofacteur de la 5,10- méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR), l'enzyme qui catalyse la conversion de N⁵, N¹⁰-méthylènetétrahydrofolate en N⁵-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-THF), le donneur de méthyle nécessaire à la méthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine. D'autre part, la méthionine synthétase réductase, l'enzyme, qui permet le transfert du radical méthyle du 5-CH₃-THF à la cobalamine, est une oxydoréductase à FMN.

❖ **Avitaminose :**

La carence en riboflavine est rare dans les pays occidentaux. Elle se manifeste classiquement par des signes cutanéomuqueux (dermite séborrhéique de l'aile du nez, chéilite, stomatite angulaire), oculaires (sécheresse, opacification avec hypervascularisation, cataracte et infections cornéennes) et hématologiques (anémie normochrome, arégénérative).

Malheureusement, ces signes ne sont pas spécifiques et ne permettent pas d'affirmer une carence en riboflavine. En conditions expérimentales, après 100 jours de consommation d'un régime carencé, les premiers signes de carence apparaissent ; un apport exogène de 5 mg/j de

riboflavine corrige la symptomatologie en 1 mois. L'administration d'un antagoniste de la vitamine B₂ (galactoflavine) en plus d'un régime carencé se traduit par des atteintes cutanéomuqueuses en 2 à 7 semaines ; une anémie normochrome normocytaire est notée en 3 à 9 semaines et, au bout de 90 jours, s'installe une neuropathie avec atteinte de la sensibilité fine épicroticienne. Le tableau clinique de la carence en riboflavine chez l'homme est peu différent de celui observé chez l'animal. Cependant, les anomalies congénitales (hydrocéphalie, hydronéphrose, malformations cardiaques, atteintes oculaires) observées chez les rats nés de mères carencées n'ont jamais été identifiées chez l'Homme.

❖ **Hypervitaminose :**

La vitamine B₂ est très peu toxique, même à très fortes doses. Cela est dû au caractère saturable de l'absorption intestinale de la riboflavine. Pour une prise de 50 mg, les capacités d'absorption intestinale sont saturées.

❖ **Sources alimentaires :**

La vitamine B₂ est présente dans de nombreux aliments. La levure de boulanger, le foie, les œufs en sont particulièrement riches, mais les principales sources sont les produits laitiers et les viandes. La riboflavine est très sensible à la lumière et sa destruction peut atteindre 85 % après exposition du lait à la lumière pendant 2 heures.

3- Vitamine PP (vitamine B₃ ou niacine) :

❖ **Apports conseillés :**

Les seules données disponibles sur lesquelles peut se baser une estimation des besoins en niacine sont celles obtenues lors d'études de déplétion-réplétion dans lesquelles fut déterminée la quantité de niacine préformée ou de tryptophane nécessaire pour restaurer une excrétion normale de N¹-méthylnicotinamide et de 2-pyr (N¹-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide). Il est possible que, dans les conditions normales, la synthèse endogène de niacine à partir du tryptophane suffise à couvrir les besoins. En France, l'apport moyen en protéines représente environ 15 % de l'énergie, soit 70 g de protéines pour un apport en énergie égal à 2 000 kcal/j. En supposant que les protéines alimentaires fournissent 14 mg de tryptophane/g de protéines (une estimation conservatrice), la teneur moyenne en tryptophane de la ration est donc égale à 980 mg, soit 16,3 mg EN, c'est-à-dire une valeur

supérieure à l'ANC pour les hommes adultes (14 mg/j), sans tenir compte de la niacine préformée.

❖ **Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :**

Rôles dans les réactions d'oxydoréduction :

NAD et NADP fonctionnent comme des accepteurs d'hydrogène dans les réactions d'oxydation et comme des donneurs d'hydrogène dans les réactions de réduction. Le composant nicotinamide sert de transporteur transitoire d'un ion hydrure, qui est retiré d'une molécule de substrat sous l'action de déshydrogénases.

NAD⁺ est surtout mitochondrial, c'est l'accepteur d'hydrogène dans les grandes réactions d'oxydation productrices d'énergie de l'organisme (glycolyse, lipolyse, décarboxylation oxydative du pyruvate, oxydation de l'acétate dans le cycle de Krebs, oxydation de l'alcool, (3-oxydation des acides gras, etc.). Le NADH₂ ainsi produit cède de l'hydrogène à la chaîne respiratoire mitochondriale avec production d'ATP, d'H₂O et régénération de NAD.

NADP est surtout cytoplasmique, c'est un grand donneur d'hydrogène dans les réactions de synthèse consommatrices d'énergie telles que la synthèse des acides gras et du cholestérol. Le NADPH₂, oxydé en NADP dans ces réactions, doit être à nouveau réduit. Cette recharge en hydrogène a lieu dans la voie des pentoses phosphates.

NAD et NADP sont interconvertibles grâce à une transphosphatase. Cela permet à l'organisme de garder un équilibre entre réactions productrices d'énergie et réactions consommatrices d'énergie.

Rôles dans l'adénosine diphosphate-ribosylation :

Le NAD est la source d'un radical porteur d'une liaison riche en énergie, le radical ADP-ribose, constitué d'une molécule d'ADP et d'un radical ribosyle. Le radical ADP-ribose est transféré à plusieurs protéines en deux étapes. Dans une première étape, les NAD glycohydrolases catalysent la rupture de la liaison nicotinamide-ribose et libèrent du nicotinamide et de l'ADP-ribose. Dans une deuxième étape, trois enzymes différentes assurent le transfert de l'ADP-ribose : les mono-ADPribosyltransférases, les PARP (poly-ADP-ribose polymérase) et les sirtuines. Quantitativement, ces réactions de glycosylation sont les principaux déterminants du taux de renouvellement de NAD⁺. Ces enzymes

régulent de nombreuses voies de signalisation, répondent aux changements du métabolisme du NAD⁺ et influent sur l'apoptose, la prolifération cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence, la signalisation cellulaire et la longévité. Le rôle physiologique de la PARP resta pendant longtemps l'objet de spéculations jusqu'à la mise en évidence que cette enzyme est activée par tout processus biologique à l'origine de coupures de brins d'ADN. L'implication de la PARP dans la réparation des cassures de brin d'ADN fut confirmée par plusieurs auteurs et le rôle fondamental de cette enzyme dans le maintien de l'intégrité du génome fut démontré de manière définitive grâce à l'obtention de souris déficientes en PARP.

❖ **Avitaminose :**

Un apport insuffisant, tant de tryptophane que de vitamine PP préformée, conduit au développement d'une maladie de carence, la pellagre.

Les premières manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et associent asthénie, anorexie, amaigrissement, vertiges, céphalées ou troubles digestifs mineurs. Le syndrome typique s'installe ensuite avec aggravation des troubles digestifs, apparition des signes cutanés et neurologiques, mettant en évidence la triade « diarrhée, dermatite, démence » qui définit la pellagre (et qui, avec le « d » de « décès », signe « les quatre D »). La pellagre peut être difficile à identifier, car la dermatite, les signes digestifs et les signes neuropsychiques ne surviennent pas toujours dans un ordre identique et ne sont observés simultanément que dans les carences profondes. La triade n'est observée que chez 20 % des malades pellagres ne souffrant pas de cancer. Bien que les atteintes de la moelle épinière et certains troubles moteurs soient irréversibles, la correction du déficit en niacine par l'acide nicotinique permet une amélioration en 1 à 2 jours des signes neuropsychiques. Ces observations suggèrent qu'un composé dérivé de la niacine est mis en jeu dans le fonctionnement du système nerveux central.

❖ **Hypervitaminose :**

Le nicotinamide est peu toxique par voie orale, même aux doses non nutritionnelles (300-500 mg/j). Il peut entraîner des signes digestifs (nausées, gastrite) et dermatologiques pour des doses supérieures ou égales à 3 g/j. En revanche, par voie veineuse, il ne faut pas dépasser la dose de 25 mg à cause des risques de choc anaphylactique.

L'acide nicotinique est utilisé aux doses thérapeutiques comme hypolipémiant (2 à 6 g/24 heures), il peut entraîner des effets secondaires gênants :

- vasodilatation cutanée (flush) dans les parties supérieures du corps et pigmentations cutanées ;
- troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, poussées d'ulcère duodénal) ;
- à forte dose, le risque d'hépatotoxicité est important avec cholestase, fibrose portale et nécrose parenchymateuse.

Lors de ses recommandations, le Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne (2002) a distingué les risques occasionnés par l'acide nicotinique de ceux imputables au nicotinamide et a fixé un apport maximal tolérable pour l'acide nicotinique à 10 mg/j et pour le nicotinamide à 900 mg/j.

❖ Sources alimentaires :

La vitamine PP est présente sous forme d'acide nicotinique dans les produits végétaux et sous forme de NAD et de NADP dans les produits animaux. La teneur en niacine des aliments indiquée dans les tables de composition des aliments ne représente que la teneur en niacine préexistante sous forme d'acide nicotinique et de nicotinamide, à l'exclusion de la niacine pouvant être synthétisée dans l'organisme à partir du tryptophane présents dans les aliments (chez l'homme, 60 mg de tryptophane produisent 1 mg de nicotinamide).

4. Vitamine B5 (acide pantothénique)

❖ Apports conseillés :

En France, les ANC varient de 2 à 7 mg/j selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

Métabolisme et synthèse de molécules biologiques :

Les formes biologiquement actives de la vitamine B₅ sont le CoA et l'ACP (l'*acyl carrier protein*), qui fonctionnent comme des transporteurs de radicaux acyles (R-CO[•]). Le CoA et l'ACP forment une liaison riche en énergie (—) entre le groupement thiol (SH) de la cystéamine et un acide organique (R-COOH). Il y a formation d'un thioester activé : R-COOH + CoA — SH —> R-CO —S-CoA + H₂O, puis, transfert sur l'ACP : R-CO — S-CoA + ACP —> R-CO — S-ACP + CoA-SH.

Le CoA entre dans la composition de l'acétyl-CoA, du propionyl-CoA, du succinyl-CoA et du malonyl-CoA.

L'acétyl-CoA peut entrer dans le cycle de l'acide citrique pour être totalement oxydé en CO₂ et H₂O avec libération d'énergie libre sous forme d'ATP par le processus de la phosphorylation oxydative. Il fournit également des atomes de carbone pour la synthèse du cholestérol et des autres stéroïdes. Dans le foie, il forme des corps cétoniques. Il donne le groupement acétyle nécessaire à la synthèse de la N-acétylglucosamine, de la N-acétylgalactosamine et de l'acide N-acétylneuraminique et à la formation de l'acétylcholine à partir de la choline.

Acétylation et acylation de protéines :

Le CoA est un pourvoyeur, d'une part, du radical acétyle nécessaire aux réactions d'acétylation et, d'autre part, de radicaux acyles d'acides gras permettant l'acylation de protéines (c'est-à-dire l'addition d'acide myristique ou d'acide palmitique à ces protéines). Citons, pour exemple, l'acétylation des protéines histone. Dans le noyau de la cellule au repos, la chromatine est fortement compactée de telle sorte que les facteurs de transcription ne peuvent accéder aux régions d'ADN contrôlant la transcription de gènes. L'acétylation des résidus lysine situés sur la partie N-terminale des histones, par l'intermédiaire de l'histone acétyltransférase, permet le déroulement de la double hélice d'ADN et rend accessibles les sites de transcription de gènes aux facteurs de transcription, puis à l'ARN polymérase qui initie cette transcription. À l'inverse, la désacétylation des histones, par l'histone désacétylase, résulte en une recondensation de la chromatine, ce qui bloque l'accès des facteurs de transcription à l'ADN et, par conséquent, induit l'arrêt de la transcription des gènes.

❖ Avitaminose :

Une déplétion expérimentale de la ration en acide pantothénique, associée ou non à l'administration d'un antagoniste de l'acide pantothénique, fait apparaître en quelques semaines des désordres neuromoteurs, une asthénie, une exagération des réflexes ostéotendineux, des douleurs et des brûlures des extrémités, une faiblesse musculaire, des douleurs gastro-intestinales et des anomalies du métabolisme lipidique.

❖ **Hypervitaminose :**

La vitamine B₅ n'est pas toxique. De fortes doses sont bien tolérées.

❖ **Sources alimentaires :**

L'acide pantothénique étant essentiel à toutes les formes de vie, il est largement répandu dans la nature et facilement disponible dans de nombreux aliments. Les aliments les plus riches en acide pantothénique (teneur de plus de 1 mg/100 g) sont le foie, le jaune d'œuf et les rognons.

5- Vitamine B6

Le terme « vitamine B6 » désigne six composés : le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) et leurs dérivés phosphorylés respectifs, le pyridoxal 5'-phosphate (PLP), la pyridoxamine 5'-phosphate (PMP) et la pyridoxine 5'-phosphate (PNP). Les formes majeures présentes dans les tissus animaux sont le PLP et la PMP. Les produits végétaux contiennent principalement de la PN, parfois glycosylée (PN 5'-P-D-glucoside ou PN-G). Les formes phosphorylées et non phosphorylées sont interconvertibles. Le PLP est la forme coenzymatique tandis que la PMP est une forme de stockage.

❖ **Apports conseillés :**

En France, les ANC varient de 0,3 à 2,2 mg/j selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ **Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :**

Tous les acides aminés, à l'exception de la lysine, peuvent subir une transamination réversible sous l'action d'une transaminase spécifique utilisant le PLP comme cofacteur.

Les décarboxylases qui catalysent la formation d'amines à partir d'acides aminés utilisent aussi le PLP comme cofacteur :

- l'histidine décarboxylase produit l'histamine à partir de l'histidine ;
- l'ornithine décarboxylase produit la putrescine, le précurseur de deux polyamines essentielles, la spermine et la spermidine ;
- la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques joue un rôle essentiel dans la biosynthèse de la dopamine à partir de la dopa, de la sérotonine (5-OH-tryptamine) à partir du 5-OH tryptophane et de la tyramine à partir de la tyrosine;
- la décarboxylase de l'acide glutamique qui conduit de l'acide glutamique à l'acide gamma-

aminobutyrique (GABA).

Parmi les autres réactions enzymatiques dépendant du PLP, il faut citer :

- la dégradation de l'homocystéine en cystathionine puis en cystéine, sous l'action successive de la cystathionine-3-synthétase et de la cystathionine- γ -lyase ;
- le catabolisme oxydatif du tryptophane, qui conduit à la cynurénine et à la 3-OH-cynurénine. Ces composés sont transformés respectivement en acides anthranilique et 3-OH-anthranilique, sous l'action de la cynuréninase, dont le cofacteur est le PLP. En cas de déficit en vitamine B₆, cette réaction est partiellement bloquée et d'autres métabolites se forment par transamination, les acides cynurénique et xanthurénique, qui sont éliminés dans les urines. L'exploration de cette voie métabolique a été utilisée pour évaluer le statut vitaminique B₆ ;
- la synthèse de l'hème : la 8-aminolévulinate synthétase catalyse la première étape de la synthèse de l'hème et des porphyrines par condensation de la glycine et du succinyl-CoA pour former l'acide 8-aminolévulinique. La diminution de l'activité de cette enzyme dans la carence en vitamine B₆ serait responsable de l'anémie microcytaire et hypochrome associée à celle-ci.

Le PLP est aussi le coenzyme de la glycogène phosphorylase. Il interagit avec plusieurs protéines, module la fixation du complexe hormone stéroïde-récepteur sur l'ADN ainsi que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et inhibe plusieurs facteurs de transcription. La vitamine B₆ semble aussi moduler la fonction immunitaire, le métabolisme des lipides et la cancérogenèse.

❖ **Avitaminose :**

La vitamine B₆ étant présente dans de nombreux aliments, la carence alimentaire pure est rare. Le déficit en vitamine B₆ résulte le plus souvent de la conjonction de plusieurs facteurs : une diminution des apports, une diminution de l'absorption intestinale, une maladie héréditaire du métabolisme de cette vitamine, une interaction médicamenteuse, une augmentation du besoin. La vitamine B₆ joue le rôle de cofacteur dans de nombreuses réactions du métabolisme des acides aminés, de neurotransmetteurs, du glycogène, dans la synthèse de l'hémoglobine et module l'action des hormones stéroïdes. De ce fait, une

déficience ou une carence en cette vitamine a des répercussions sur de nombreuses fonctions et est associée à des signes variés, cutanéomuqueux, neurologiques et hématologiques. Une déficience en vitamine B₆, sans traduction clinique, fréquente chez certains groupes à risque, peut favoriser le développement de pathologies.

❖ **Hypervitaminose :**

La neurotoxicité de la vitamine B₆ est connue de longue date chez le chien. Les premiers cas de neuropathie périphérique ont été décrits chez l'homme en 1983. Les doses impliquées dépassent en général 200 mg/j pendant plusieurs mois. La limite de sécurité en plus de l'apport alimentaire varie de 5 mg/j (France) à 100 mg/j (États-Unis) en fonction de l'étude utilisée pour fixer la dose correspondant à l'innocuité de la vitamine B₆.

❖ **Sources alimentaires :**

La vitamine B₆ est présente dans de nombreux aliments. Elle se trouve en concentration élevée dans la levure alimentaire et le germe de blé. Dans notre pays, l'apport de vitamine B₆ est assuré principalement par les viandes, les légumes verts, les pommes de terre et les produits céréaliers.

6- Vitamine B8 (biotine) :

La biotine est le cofacteur essentiel de quatre carboxylases impliquées dans le métabolisme intermédiaire. Ses effets furent reconnus au début du xix^e siècle chez les rats recevant un régime riche en blancs d'œufs crus en tant que seule source de protéines et qui développèrent un syndrome appelé « maladie du blanc d'œuf cru » et caractérisé par une dermite sévère, une chute des poils et des troubles neuromusculaires. Un facteur de croissance présent dans le foie, appelé « facteur de protection X », guérit ce syndrome ; ce facteur fut par la suite désigné par le terme de « biotine ». On s'aperçut que la maladie du blanc d'œuf cru n'est pas véritablement une maladie de carence. Elle est due à la pré- forme avec la biotine un complexe qui inhibe les réactions enzymatiques auxquelles participe normalement cette vitamine.

❖ **Apports conseillés :**

En France, les ANC varient de 6 à 55 µg/j selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

La biotine est le coenzyme de quatre carboxylases (pyruvate carboxylase, acétyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, p-méthylcrotonyl-CoA carboxylase), impliquées dans la production d'énergie à partir du glucose et des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) et la synthèse des acides gras. Ces enzymes catalysent l'incorporation de CO₂ dans différents substrats et sont d'une grande importance métabolique. La fixation de la biotine à l'apocarboxylase est une réaction de condensation catalysée par l'holocarboxylase synthétase. Une liaison amide est formée entre le groupement carboxyle de l'acide valérique de la biotine et le groupement aminé d'un résidu lysyle de l'apodécarboxylase. L'holocarboxylase synthétase est présente dans le cytosol et la mitochondrie. Les études chez l'homme montrent que l'enzyme cytosolique et l'enzyme mitochondriale sont codées par le même gène. Cependant, d'autres auteurs concluent que deux holocarboxylases synthétases différentes catalysent la biotinylation des carboxylases cytosoliques et mitochondriales.

La pyruvate carboxylase mitochondriale catalyse la réaction pyruvate → oxaloacétate.

L'acétyl-CoA carboxylase mitochondriale et cytosolique catalyse la réaction acétyl-CoA → malonyl-CoA. Le malonyl-CoA participe à la synthèse des acides gras.

La propionyl-CoA carboxylase mitochondriale catalyse la réaction propionyl-CoA → méthylmalonyl-CoA.

La (3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase catalyse la réaction (3- méthylcrotonyl-CoA → p-méthylglutaconyl-CoA. Ce dernier, après transformation en acétyl-CoA, participe au cycle de l'acide citrique, à la synthèse des acides gras et du cholestérol.

Des travaux récents ont mis en évidence des fonctions nouvelles, telles que des fonctions anti-inflammatoires. C'est ainsi que des doses pharmacologiques de biotine diminuent la synthèse de cytokines (l'interleukine-1 et l'interleukine-2) et la prolifération des cellules mononuclées périphériques (les cellules T, les cellules B et les granulocytes).

La biotine semble également exercer un effet sur la transcription des gènes. En effet, plus de 2 000 gènes dépendant de la biotine ont été identifiés. La biotine se lie aux histones par un processus catalysé par l'holocarboxylase synthétase et la biotinidase. Cette observation fournit un mécanisme par lequel la biotine pourrait réguler la structure de la chromatine, l'expression des gènes et la réparation de l'ADN.

❖ **Avitaminose :**

Chez l'adulte, les signes associés à une carence en biotine induite par une trop forte consommation de blanc d'œuf cru ou par une alimentation parentérale dépourvue de biotine apparaissent après plusieurs semaines, mois ou années. Les symptômes associés à une carence comprennent : une diminution de la section des cheveux, une leucotrichie, une dermatite érythématosquameuse et des rashs cutanés péri-orificiels. Une dépression, des hallucinations, une léthargie et des paresthésies localisées sont les principaux symptômes neuropsychiatriques observés.

Chez l'enfant, les symptômes apparaissent 3 à 6 mois après l'initiation de la nutrition parentérale totale. L'apparition plus précoce des symptômes peut refléter une augmentation des besoins en biotine en période de croissance.

Deux anomalies génétiques du métabolisme de la biotine ont été décrites : le déficit héréditaire en holocarboxylase synthétase, l'enzyme qui fixe la biotine aux carboxylases, et le déficit héréditaire en biotinidase, l'enzyme qui libère la biotine des aliments, sert de transporteur plasmatique et recycle la biotine intracellulaire. Dans le premier cas, la biotinémie est normale, mais le complexe actif enzyme-biotine ne peut pas être synthétisé. Dans le deuxième cas, la biotinémie est basse car la biotine n'est plus recyclée.

❖ **Hypervitaminose :**

La biotine est parfaitement tolérée, et aucun effet secondaire n'est associé à la prise de hautes doses.

❖ **Sources alimentaires :**

Les aliments les plus riches sont le foie, les rognons et le jaune d'œuf. On en trouve des quantités relativement importantes dans les produits laitiers, les viandes et certains légumes. Quelques aliments sont assez riches, mais ils sont consommés en quantité trop faible pour représenter une source intéressante [10].

7- Vitamine B₉ (folates) :

❖ Apports conseillés :

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) varient de 70 à 400 g/j selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

Les folates servent d'accepteurs et de donneurs d'unités mono-carbonées dans un grand nombre de réactions du métabolisme des acides aminés et des nucléotides. Les unités monocarbonées sont à des niveaux d'oxydation différents. L'ensemble des réactions, appelé « métabolisme des unités monocarbonées » met en évidence le caractère cyclique du métabolisme des folates. Les réactions d'interconversion sont compartimentées aussi bien dans le cytosol que dans la mitochondrie. De plus, les différentes formes de folates sont canalisées et les enzymes sont organisées en complexes, agissant successivement sans libérer les produits intermédiaires hors du complexe. Le carbone 3 de la sérine est la principale source d'unités monocarbonées dans le métabolisme des folates. Les autres sources d'unités monocarbonées sont le formate, qui dérive du métabolisme de la sérine dans la mitochondrie, et le carbone 2 de l'histidine.

Les formes biologiquement actives de la vitamine B₉ se trouvent à l'état réduit et interviennent principalement dans plusieurs processus biochimiques, dont deux sont essentiels à la survie et à la multiplication des cellules : métabolisme des nucléotides (Synthèse du thymidylate, Biosynthèse des purines) et le métabolisme des acides aminés (Interconversion sérine–glycine, Reméthylation de l'homocystéine et Catabolisme de l'histidine)

❖ Avitaminose :

Du fait du rôle du THF(tétra-hydrofolate) dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, la carence en vitamine B₉ provoque un ralentissement des mitoses dans les cellules à multiplication rapide, avec des troubles de la lignée rouge (anémie macrocytaire), de l'immunité ou de l'absorption intestinale. Herbert a décrit les différentes phases de la carence expérimentale en folates chez l'homme au cours d'une auto-observation :

- diminution du taux plasmatique des folates dès la 3^e semaine ;
- hyper segmentation des neutrophiles médullaires à la 5^e semaine et des neutrophiles

circulants à la 7^e semaine ;

- apparition de métamyélocytes géants et de mégalo blasts poly chromatophiles à la 10^e semaine ;
- diminution de la concentration érythrocytaire des folates au bout du 4^e mois ;
- puis mégalo blastose médullaire et apparition d'une anémie macrocytaire arégénérative mégalo blastique. La thrombopénie associée est fréquente et parfois une leucopénie peut être observée.

Les signes neurologiques s'installent progressivement sous forme d'irritabilité, de troubles mnésiques progressifs ou de troubles du sommeil. Ces anomalies, si elles ne sont pas corrigées, peuvent évoluer vers un syndrome démentiel. L'imputation de cette atteinte neurologique à la carence en folates a été discutée, mais il y a de plus en plus d'arguments pour penser que la carence en folates peut rendre compte de certains troubles neurologiques. L'amélioration de démences, de dépressions à la suite d'un traitement par l'acide folique ou l'observation d'une détérioration neurologique, tel qu'un retard mental, chez les enfants souffrant d'erreur innée du métabolisme des folates en sont des exemples.

Chez la femme enceinte, une carence en folates peut entraîner une anémie mégalo blastique, un retard de croissance intra-utérin, des troubles de la trophicité du fœtus et des anomalies de déroulement de la grossesse ou favoriser les anomalies de fermeture du tube neural.

❖ **Hypervitaminose :**

Les effets secondaires induits par la vitamine B₉ sont observés uniquement lors de la consommation de fortes doses d'acide folique. Aux États-Unis et en France, une limite de sécurité a été établie à partir de données suggérant que l'acide folique ingéré en excès peut précipiter ou exacerber une neuropathie chez les individus carencés en vitamine B₁₂

❖ **Sources alimentaires :**

La plus grande partie des folates alimentaires est apportée par les légumes verts (salades, épinards, petits pois, endives, haricots, avocats) et les fruits (oranges, fruits rouges, melons, bananes), mais les fromages fermentés, les œufs, le foie et le pâté de foie et les graines en sont de bonnes sources. Des aliments ayant une teneur faible en folates, mais consommés régulièrement (tels que le pain, les pommes de terre, les pommes) contribuent de manière

significative à la couverture des besoins. Les folates réduits sont peu stables et une diminution importante de la teneur en vitamine B9 des aliments est observée lors des différentes étapes de préparation culinaire.

8- Vitamine B₁₂ :

❖ Apports conseillés :

En France, les ANC varient de 0,8 à 2,8 selon l'âge et les situations physiologiques.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

Les enzymes à coenzyme B₁₂ sont impliquées dans deux types de réactions : les réactions de transméthylation et d'isomérisation.

Réaction de transméthylation

La méthylcobalamine est le coenzyme de la méthionine synthase, qui catalyse la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Le groupement méthyle transféré est apporté par le 5-méthyl-THF, ce qui permet la régénération du THF.

Réaction d'isomérisation

La 5 -adénosylcobalamine est le coenzyme de la méthylcoenzyme A mutase, qui catalyse la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par transfert intrachaine d'un atome d'hydrogène. Cette réaction est mitochondriale et permet l'oxydation du succinyl-CoA dans le cycle de l'acide citrique.

Il apparaît donc qu'une carence en vitamine B12 a pour conséquences :

- une diminution de la synthèse de méthionine et donc de S-adénosylméthionine, le principal donneur de méthyles ;
- un blocage de la régénération du THF à partir du 5-méthyl-THF ;
- une accumulation d'homocystéine dans le secteur plasmatique.

❖ Avitaminose :

Signes hématologiques :

Classiquement, la carence en vitamine B12 entraîne une anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative et s'accompagne d'une anisocytose. La macrocytose, le premier signe de carence en vitamine B12 et qui apparaît avant l'anémie, résulte d'un asynchronisme de la maturation du cytoplasme et du noyau.

Signes neuropsychiatriques :

La carence en vitamine B12 induit une neuropathie par dégénérescence des nerfs périphériques et des cordons postérieurs et latéraux de la moelle épinière. Les répercussions cliniques de la sclérose combinée de la moelle comportent des paresthésies, des douleurs, une diminution de la sensibilité superficielle et profonde pouvant altérer la marche. Le cervelet peut être atteint avec pour conséquence une démarche ébrieuse. Des signes psychiatriques sont fréquents sous forme d'instabilité affective, de troubles de la mémoire ou de dépression.

Signes cutanéomuqueux :

L'intégrité du système cutanéomuqueux est atteinte ainsi que le traduit la glossite de Hunter (langue lisse et dépapillée) et l'atrophie villositaire, qui majore la malabsorption.

❖ Hypervitaminose :

La vitamine B12 est très peu toxique et les effets secondaires sont exceptionnels.

❖ Sources alimentaires :

La vitamine B12 se trouve exclusivement dans les produits animaux.

9- Vitamine C :

Le terme « vitamine C » est utilisé comme terme générique pour désigner les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique.

❖ Apports conseillés :

En France, les ANC vont de 50 à 130 mg/j selon les tranches d'âge et les situations physiologiques

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

Les fonctions biologiques de la vitamine C mettent en jeu l'équilibre anion ascorbate/radical-anion monodéhydroascorbate. L'ascorbate est impliqué dans des réactions avec des oxydants monoélectroniques, principalement les cations ferrique et cuivrique, qu'il réduit respectivement en ions ferreux et cuivreux. Ces métaux font partie d'un grand nombre d'oxygénases. Dans ces métalloenzymes, l'ion métallique doit se trouver à l'état réduit pour être actif. La fonction de l'ascorbate est donc de maintenir dans cet état les ions ferrique ou cuivrique, qui ont tendance à se former au contact de l'oxygène.

L'ascorbate est facilement oxydé en produisant le radical ascorbyle. La faible réactivité de ce radical est à l'origine des effets antioxydants de l'ascorbate : un radical libre plus réactif se

combine avec l'ascorbate et un radical moins réactif (le radicalascorbyle) se forme.

La vitamine C a deux fonctions principales : celle de cofacteur dans les réactions d'hydroxylation catalysées par des mono-oxygénases et des dioxygénases et celle d'antioxydant en phase aqueuse.

Synthèse du collagène :

L'ascorbate sert de cofacteur et de donneur d'électrons pour les prolyl- et les lysylhydroxylases qui catalysent l'hydroxylation du facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1) et du procollagène.

Étant donné les manifestations cliniques du scorbut (hémorragies, rupture des tendons, gingivites), la stabilisation du collagène par l'ascorbate semble être critique pour la formation du tissu de soutien dans la peau, les os, le cartilage, les tendons, les ligaments et les vaisseaux sanguins.

Du fait du rôle de la vitamine C dans la maturation et la stabilisation du collagène, il a été suggéré que l'acide ascorbique pourrait freiner la propagation tumorale en potentialisant la stabilité de la matrice extracellulaire. En fait, si l'acide ascorbique freine la propagation des métastases et la croissance des tumeurs par son action stabilisatrice, il pourrait faciliter l'angiogenèse et ainsi la croissance des tumeurs malignes. L'interaction entre ces effets in vivo n'est pas encore connue.

Synthèse des catécholamines :

La transformation de la dopamine en noradrénaline (NA) est catalysée par la dopamine-hydroxylase (D H), présente dans les granules chromaffines de la médullosurrénale et les vésicules synaptiques des neurones synthétisant NA. La D H est une enzyme tétramérique contenant deux ions cuivre par monomère et le rôle de l'ascorbate est de maintenir le cuivre à l'état réduit.

Synthèse de la carnitine :

La carnitine, cofacteur de la carnitine acyltransférase, est nécessaire à l'entrée des acides gras à chaîne moyenne ou longue dans la mitochondrie où ils sont oxydés. La synthèse de la carnitine a lieu dans le foie à partir de la lysine. Au cours de cette synthèse se produisent deux hydroxylations nécessitant du fer ferreux et de l'acide ascorbique.

Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine :

Le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine en acide homogentisique requiert la présence d'acide ascorbique pour la transformation de l'acide parahydroxyphénylpyruvique en acide 2,5-dihydroxyphénylpyruvique.

Activation des hormones peptidiques :

De nombreuses hormones et hormone-releasing factors sont activés par des mécanismes post-traductionnels dont l'amidation. C'est le cas de peptides à fonction hormonale : les mélanotropines, la calcitonine, le growth releasing factor, la corticotrophine, la thyrotrophine, etc. L'amidation se fait en deux étapes. Dans une première étape, le peptidylglycine est hydroxylé en peptidyl-hydroxyglycine sous l'action d'une peptidylglycin α -amidating mono-oxygenase (PAM) en présence d'oxygène, de cuivre et d'ascorbate.

Hydroxylases dépendant du cytochrome P450 :

Les cytochromes P450 sont des oxygénases hépatiques à fer héminique, qui catalysent des hydroxylations variées. C'est ainsi que de nombreuses étapes du métabolisme du cholestérol et l'élimination des xénobiotiques font appel aux cytochromes P450.

Absorption intestinale du fer :

Le fer alimentaire se présente sous forme héminique, facilement absorbable, et sous forme non héminique, dont l'absorption est grandement dépendante de la composition du bol alimentaire. La vitamine C favorise l'absorption intestinale du fer non héminique et une relation dose-effet existe entre la quantité de vitamine C ingérée et le coefficient d'absorption intestinale du fer pour des doses de vitamine C comprises entre 10 et 100 mg. L'amplitude de l'effet de la vitamine C dépend de nombreux facteurs outre la dose de vitamine C : le type de repas, la composition du bol alimentaire, les modalités d'administration de la vitamine C et le statut en fer du sujet.

Métabolisme des nitrosamines :

Au pH stomacal, les nitrites réagissent avec des amines secondaires ou tertiaires en formant des nitrosamines hautement toxiques et carcinogènes. L'ascorbate inhibe la formation des nitrosamines, mais n'a aucun effet sur les nitrosamines déjà formées.

Réponse immunitaire :

L'ascorbate est mis en jeu dans la fonction bactéricide des polynucléaires en augmentant leur mobilité et en protégeant leur membrane des attaques oxydatives. Il stimule la formation de l'interféron.

Action antioxydante :

L'ascorbate piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène, telles que le radical hydroxyle (\bullet OH), l'anion superoxyde ($O_2 \bullet -$), et les espèces réactives dérivées de l'azote, telles que le peroxy-nitrite. La vitamine C semble protéger l'ADN, les protéines et les lipides vis-à-vis du stress oxydant.

Transduction des signaux et expression de gènes :

Les changements de l'état redox des cellules induits par les oxydants et les antioxydants, tels que la vitamine C, modulent l'expression de gènes mis en jeu dans la transduction des signaux qui conduisent à la progression du cycle cellulaire, à la différenciation des cellules et à l'apoptose. C'est ainsi que l'acide ascorbique, à forte dose, est capable de corriger le phénotype de souris atteintes d'une maladie voisine de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), une forme de démyélinisation due à une trisomie partielle d'une petite région du bras court du chromosome 17, incluant le gène PMP22 impliqué dans le processus de myélinisation. En effet, l'acide ascorbique diminue l'expression du gène PMP22 en entrant en compétition avec l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Des essais cliniques humains sont nécessaires pour conclure quant à la pertinence de l'utilisation de la vitamine C à dose pharmacologique pour traiter la CMT1A humaine. L'acide ascorbique, en inhibant l'expression des gènes (les facteurs de l'initiation de la traduction de l'ARNm en protéines ou initiation factors et les ARN de transfert [ARNt] synthétases), contrôle la progression du cycle cellulaire. Sur un modèle in vitro, il induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase S des cellules qui prolifèrent et des cellules tumorales. L'administration intraveineuse de doses pharmacologiques d'acide ascorbique à des souris transplantées par des cellules HT29 de carcinome du côlon humain augmente la survie des animaux, réduit la croissance de la tumeur et inhibe la formation des métastases.

❖ **Avitaminose :**

La carence en vitamine C est responsable du scorbut chez l'adulte et de la maladie de Barlow chez l'enfant.

Un état scorbutique doit être évoqué en présence de lésions cutanées (papules hyperkératosiques sur les membres inférieurs, les fesses puis les bras et le dos ; érythème ; purpura ; hémorragies périfolliculaires), de saignements gingivaux, particulièrement chez les éthyliques chroniques, les personnes âgées vivant en institution et les personnes vivant seules ou dans des conditions précaires.

Le scorbut infantile, très rare, peut survenir chez des nourrissons ne recevant qu'une alimentation artificielle dépourvue de vitamine C. Sur le plan clinique, il diffère du scorbut de l'adulte par une atteinte marquée sur la croissance osseuse. L'enfant pré-scorbutique est anorexique et apathique. Les conséquences de la déficience en vitamine C sont encore mal connues, mais il est probable que cet état favorise le développement des pathologies dégénératives et augmente la mortalité.

❖ **Hypervitaminose :**

La toxicité de la vitamine C est mal documentée ; seuls des troubles digestifs peuvent survenir pour des doses supérieures à 2-3 g/j. Chez les malades qui présentent une surcharge en fer ou qui sont lithiasiques, les fortes doses sont à éliminer.

❖ **Sources alimentaires :**

La vitamine C est présente en grande quantité dans les agrumes, les baies rouges (cassis, fraise, groseille et framboise), le kiwi et les choux [12].

C- Vitamines liposolubles :

1-Vitamine A :

Le terme « vitamine A » désigne le rétinol, ses esters et ses dérivés métaboliques. L'appellation « rétinoïdes » recouvre à la fois les composés naturels, mais également les composés obtenus par synthèse, dérivés de la vitamine A et utilisés en tant que médicaments dans des indications thérapeutiques bien précises.

❖ **Apports nutritionnels conseillés (ANC) :**

On peut retenir les conclusions des premières études, bien qu'anciennes et modestes, destinées à mesurer les besoins, qui donnaient un besoin minimal chez l'adulte de 400 pg/j et un apport moyen de 750 pg/j [13]. Ceci a abouti, avec un écart-type de 15 %, à un ANC de 800 pg ER/j pour l'homme adulte en France. De ces valeurs ont été déduits les ANC pour les femmes, les enfants et les adolescents, sur la base des besoins en énergie [14]. En outre, une consommation quotidienne de 350 pg ER de (3-carotène (soit 2,1 mg), représentant la moitié des ANC moyens en vitamine A, est conseillée, d'autant qu'elle représente une consommation de fruits et légumes qui ne peut qu'être encouragée pour de nombreuses autres raisons.

La femme enceinte a peu de besoins supplémentaires en vitamine A. L'enfant naît avec de faibles réserves ; un apport suffisant, correspondant à la teneur en vitamine A du lait maternel, doit donc être assuré chez le nourrisson dans les premiers mois, soit 375 pg ER/j. La mère qui allaite a un besoin supplémentaire équivalent, mais ceci ne justifie pas de « supplémentation », étant donné que l'apport moyen de vitamine A est plus que satisfaisant en France. Le statut vitaminique A est normal chez les sujets âgés en bonne santé [15].

❖ **Rôles physiologiques :**

La vitamine A est un nutriment essentiel dont le rôle dans la vision a été pressenti depuis des millénaires. Plus récemment, il est apparu que cette vitamine joue des rôles dans la croissance, la reproduction, l'immunité et la différenciation des épithéliums.

❖ **Avitaminose :**

Signes oculaires

La carence en vitamine A entraîne une anomalie fonctionnelle de la rétine et une atteinte anatomique de la cornée. La diminution de la vision crépusculaire, ou héméralopie, est une des premières manifestations cliniques de la carence en vitamine A. Ensuite, apparaît la xérophtalmie, qui se manifeste par une sécheresse et une atrophie de la conjonctive pouvant évoluer vers une opacification de la cornée. Des taches de Bitot, constituées de débris cellulaires, sont aussi observées au niveau de la conjonctive temporale. Dans le stade ultérieur, la carence en vitamine A entraîne une kératite, puis une kératomalacie, avec ramollissement et déformation de la cornée accompagnés

d'ulcérations. L'évolution ultime entraîne des complications infectieuses et une cécité par opacification progressive de la cornée ou destruction du cristallin.

Signes cutanés

Un dessèchement de la peau dû à l'atrophie des glandes sébacées et muqueuses et une hyperkératose sont observés. Ces lésions siègent principalement au niveau de la face externe des membres inférieurs.

Signes généraux

La carence en vitamine A entraîne une plus grande susceptibilité aux infections virales (rougeole) et aux complications pulmonaires.

Signes biologiques

La rétinolémie est basse ($< 0,70 \mu\text{mol/l}$ ou $< 200 \mu\text{g/l}$).

❖ Hypervitaminose :

Toxicité aiguë

Une hypervitaminose aiguë est généralement observée après l'ingestion accidentelle de doses très élevées de vitamine A: plus de 100 000 UI (30 mg) chez l'enfant et plus de 500 000 UI (150 mg) chez l'adulte.

Chez l'adulte, on observe des signes digestifs (nausées, vomissements et diarrhées), neurologiques (céphalées, vertiges, troubles visuels et incoordination) et cutanés (desquamation cutanéomuqueuse). Le nourrisson présente de surcroît un bombement de la fontanelle qui témoigne d'une hypertension intracrânienne.

Toxicité chronique

L'intoxication chronique est plus fréquente. Les manifestations cliniques sont variées et on observe successivement : asthénie, anorexie, irritabilité ; nausées, vomissements ; sécheresse et desquamation de la peau, prurit, alopecie ; hépatomégalie, cirrhose ; œdème papillaire, diplopie ; douleurs ostéoarticulaires.

Les doses qui exposent au risque d'intoxication chronique sont supérieures à dix fois les apports conseillés, administrées pendant plusieurs semaines ou mois : plus de 10 000 UI (3 mg) /j pendant plus de 2 mois chez l'enfant et plus de 50 000 UI (15 mg)/j pendant plus de 6 mois chez l'adulte. L'arrêt des apports de vitamine A entraîne une amélioration des signes

cliniques après quelques semaines ainsi qu'une régression totale des symptômes en quelques mois.

Risque tératogène

Plusieurs cas de malformations fœtales ont été décrits dans le monde à la suite d'administration de vitamine A en début de grossesse.

❖ Sources alimentaires :

Dans les aliments, la vitamine A est présente sous forme préformée (esters de rétinol) et sous forme provitaminique (caroténoïdes). Les caroténoïdes sont présents essentiellement dans les végétaux colorés et un nombre restreint possède une activité provitaminique A (α -, (β -, γ -carotène et (β -cryptoxanthine). Le rétinol et les esters de rétinol sont présents dans les aliments d'origine animale tels que le lait et les produits laitiers, les œufs, le poisson et les huiles de poisson, le foie et les abats.

L'activité vitaminique A a longtemps été exprimée en Unité Internationale (UI), mais il est maintenant recommandé d'exprimer en équivalents rétinol ($\mu\text{g ER}$) la teneur en vitamine A des aliments en tenant compte de leur teneur en vitamine A préformée et en caroténoïdes ayant une activité provitaminique A. Selon l'Institut américain de médecine (2000) [16], 1 $\mu\text{g ER}$ correspond à 3,33 UI, à 1 μg de rétinol tout-*trans*, à 2 μg de (β -carotène consommé sous forme de supplément, en dehors d'un repas, à 12 μg de (β -carotène présent dans le bol alimentaire ou à 24 μg des autres caroténoïdes ayant une activité provitaminique A.

2-Vitamine D :

La vitamine D, encore appelée calciférol (signifie étymologiquement « celle qui porte le calcium »), est un terme s'appliquant à un ensemble de sécostéroïdes chimiquement distincts, numérotés de 1 à 7, qui présentent tous une activité antirachitique Ce sont:

- La vitamine D2, l'ergocalciférol ou ercalciol, d'origine végétale
- La vitamine D3, le cholécalciférol ou calciol, d'origine animale
- La vitamine D1, issue du mélange équimolaire d'un stérol, le lumistérol et de l'ergocalciférol
- La vitamine D4, le 22,23- dihydroergocalciférol

- La vitamine D5, le sitocalciférol
- La vitamine D6, dérivé éthyli du 22,23-didehydrocholecalciférol
- La vitamine D7, dérivé 24-méthyl du cholécalciférol

Les vitamines D3 et D2 sont les principales formes présentes dans l'organisme humain [17,18].

❖ **Apports conseillés :**

Les besoins sont estimés entre 10 et 15 µg/j, suffisants pour prévenir ou corriger une carence clinique et/ou biologique chez l'enfant ou l'adulte. Ils sont probablement au moins aussi élevés chez la femme enceinte et le nourrisson, qui ont notamment une concentration sérique de 1,25(OH)₂D₃ deux à trois fois supérieure à celle des adultes[19].

La position choisie pour fixer les ANC a été de considérer que la production endogène couvre en moyenne 50 à 70 % des besoins quotidiens de base, pour des populations normalement exposées au soleil, et donc que l'alimentation devait apporter 5 µg/j de vitamine D chez l'adulte[54]. Dans le cas des groupes à risques du fait d'une augmentation des besoins, d'un ensoleillement insuffisant, d'une synthèse endogène diminuée ou d'une activation ralentie (nourrissons, femmes enceintes, dès le début de la grossesse, femmes allaitantes, personnes âgées notamment en institution), cette valeur a été portée à 10 µg/j et même parfois à 25 µg/j. Dans le cas des nourrissons, cette valeur est très supérieure à l'apport alimentaire moyen, de telle sorte que des mesures prophylactiques doivent être mises en place. En effet, la persistance dans certaines régions de France de cas de rachitisme et une fréquence élevée de nourrissons présentant à la fin de l'hiver des taux circulants de 25(OH)D bas justifient ces valeurs d'ANC de la naissance à 18 mois[20]. Le Comité nutrition de la Société française de pédiatrie a recommandé en 1993 que :

- chez le nourrisson nourri au sein, en raison de la faible teneur du lait de femme, une « complémentation » de 400 à 800 UI (10 à 20 µg)/j soit prescrite systématiquement ;
- l'apport de 200 à 300 UI (5 à 7,5 µg)/j fourni par les préparations pour nourrissons soit, compte tenu de l'âge et des quantités consommées, complété par un apport médicamenteux de 400 à 800 UI (10 à 20 µg).

L'enrichissement des laits pour nourrissons est de fait autorisé par la Communauté européenne depuis 1991 à raison de 40 à 100 UI (1 à 2,5 µg) pour 100 kcal dans le cas des préparations pour nourrissons (de la naissance à 4 à 6 mois), et de 40 à 120 UI (1 à 3 µg) par 100 kcal dans le cas des préparations de suite destinées aux nourrissons de plus de 4 mois.

Les nourrissons et jeunes enfants à peau pigmentée sont particulièrement à risque. Une « complémentation » paraît aussi nécessaire en hiver chez tous les enfants entre 18 mois et 5 ans et chez les adolescents peu exposés au soleil de par leur région de résidence ou leur style de vie [21]. La personne âgée présentant une synthèse cutanée diminuée et une exposition solaire moindre, voire nulle, avec un risque accru de fracture du col du fémur, une surveillance attentive et simultanée des apports de vitamine D et de calcium s'impose à son sujet [15].

❖ Effets biologiques de 1,25(OH)₂D₃ Récepteur de la vitamine D :

Le 1,25(OH)₂D₃ agit à la manière d'une hormone stéroïdienne impliquant une liaison à un récepteur nucléaire spécifique suivie de l'activation ou de la répression de gènes codant pour des hormones (PTH, ostéocalcine), des enzymes et des protéines liant le calcium intracellulaire.

Des études plus récentes suggèrent l'existence d'une voie « non génomique », plus rapide, faisant intervenir un récepteur membranaire capable d'activer la voie de transduction impliquant la protéine kinase C et de modifier le métabolisme des phosphoinositides et la distribution intracellulaire du calcium.

Actions classiques de 1,25(OH)₂D₃ :

• Intestin

La vitamine D joue un rôle essentiel en favorisant l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Le 1,25(OH)₂D₃ agit sur les différentes étapes de l'absorption intestinale du calcium : la capture du calcium au pôle luminal par le transporteur TRPV6 (ou *transient receptor potential cation channel subfamily V member 6*, autrefois appelée CaT1 [*calcium transporter 1*] ou ECaC₂ [*epithelium calcium channel 2*]) et à un moindre degré par TRPV5 (ou *transient receptor potential cation channel subfamily V member 5*, autrefois appelé ECaC1 [*epithelium calcium channel 1*]), le transport intraentérocytaire du calcium par les calbindines et l'extrusion du calcium par la Ca²⁺ ATPase, la PMCA1b (*plasma membrane*

Ca^{2+} *ATPase 1b*) et l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (NCX1). La capture de Ca^{2+} au pôle apical est l'étape limitante de l'absorption intestinale du calcium et est très dépendante de la vitamine D. L'expression de TRPV5 et TRPV6 est diminuée chez les souris dont le gène codant pour VDR a été invalidé. À l'opposé, les taux d'acide ribonucléique messager (ARNm) des deux canaux sont régulés à la hausse après un traitement des souris par $1,25(OH)_2D_3$ [57]. L'activité des protéines de transport TRPV6, calbindine_{D9K} et PMCA1b est augmentée chez les souris KO pour l'hydroxylase rénale et supplémentée par le calcium, confirmant l'existence d'une régulation à la hausse de l'expression de ces trois protéines indépendamment de $1,25(OH)_2D_3$ [22]. Le $1,25(OH)_2D_3$ augmente aussi le transport actif des phosphates en stimulant l'expression du cotransport Na-Pi.

- **Squelette**

La vitamine D favorise la minéralisation de l'os et du cartilage de croissance de manière directe et indirecte. L'effet indirect est lié à l'élévation des concentrations extracellulaires en calcium et phosphates qui résulte des actions de $1,25(OH)_2D_3$ sur l'intestin, les reins et aussi sur l'os. Elle favorise en effet la libération du calcium et des phosphates présents dans la matrice osseuse déjà minéralisée et la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes. De plus, le $1,25(OH)_2D_3$ freine la résorption osseuse en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. En phase terminale de minéralisation, le $1,25(OH)_2D_3$ accroît l'expression de gènes codant plusieurs protéines, dont la phosphatase alcaline osseuse, le collagène de type I, et deux protéines non collagéniques de l'os, l'ostéopontine et l'ostéocalcine. Il contrôle aussi la production par l'ostéoblaste de facteurs locaux impliqués dans le couplage formation-résorption de l'os.

- **Glandes parathyroïdes**

Le $1,25(OH)_2D_3$ est l'un des principaux inhibiteurs de la synthèse et de la sécrétion de PTH.

- **Rein**

Les effets de $1,25(OH)_2D_3$ sur le rein sont complexes. L'un des effets majeurs de $1,25(OH)_2D_3$ est de contrôler son homéostasie en inhibant la 1α -hydroxylase, en stimulant la 24-hydroxylase et en induisant l'expression de la mégaline dans le tubule proximal contourné. L'implication réelle de $1,25(OH)_2D_3$ dans le traitement du calcium et des phosphates par le rein reste controversée à cause de ses effets sur PTH et sur l'absorption

intestinale de ces deux ions, qui affectent la charge filtrée du calcium et des phosphates. Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule la réabsorption du calcium, l'expression des calbindines et accélère le transport du calcium induit par PTH dans le tubule distal, le principal déterminant de l'excrétion rénale du calcium. L'effet facilitateur de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur la réabsorption des ions phosphates en présence de PTH ne semble pas lié à une action du stérol sur le rein.

Un effet protecteur de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vis-à-vis du rein a été suggéré dans le modèle murin d'insuffisance rénale. L'administration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atténue le développement de la glomérulosclérose et ralentit la progression de l'albuminurie par des actions antiprolifératives indépendantes de PTH. Le ralentissement de la perte et de l'hypertrophie des podocytes observé peut contribuer à ces effets protecteurs.

- **Actions non classiques**

Des récepteurs VDR ont été détectés dans des organes qui ne sont pas directement impliqués dans le métabolisme phosphocalcique. Ceci suggère que la vitamine D exerce également d'autres activités biologiques facilement mises en évidence in vitro et in vivo. Ces fonctions nouvellement identifiées augmentent le champ des effets délétères possibles de la carence en vitamine D, à côté de ceux liés au défaut de minéralisation du squelette et à l'hypocalcémie, que ce soit l'hypertension, la faiblesse et l'atrophie musculaires, les maladies auto-immunes et le cancer. La mise en évidence de ces nouvelles propriétés de la vitamine D a aussi initié de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiant dans le traitement des maladies hyperprolifératives (cancers) et dans celui des maladies auto-immunes (diabète).

- ❖ **Avitaminose :**

La carence en vitamine D entraîne le rachitisme commun chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Les manifestations cliniques de ces deux pathologies carentielles sont essentiellement osseuses et diffèrent du fait que la première se développe sur un os en croissance et la seconde sur un os formé.

- ❖ **Hypervitaminose :**

L'intoxication par la vitamine D peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la résorption osseuse. Les signes généraux sont digestifs (anorexie, vomissements et constipation),

ostéoarticulaires, hydroélectriques et rénaux (néphrocalcinose, lithiase). La limite de sécurité a été fixée à 25 µg/j en France et à 50 µg/j aux États-Unis par le Food Nutrition Board et en Europe par l'EFSA.

❖ **Sources :**

Synthèse endogène

En France et dans les régions du globe situées à une latitude comparable, la vitamine D provient en majeure partie de sa synthèse endogène dans les couches profondes de la peau sous l'action des rayons UV. Ces rayons sont présents avec une intensité suffisante entre les mois de juin et d'octobre et lorsque le soleil est au zénith [22]. Sur la base d'études sur volontaires sains, on estime que l'exposition du corps entier pendant 3 semaines est équivalente à un apport quotidien de 10 000 UI pendant le même temps, soit une quantité suffisante pour couvrir les besoins en vitamine D pendant près de 6 mois[23]. La production endogène dépend de la durée de l'exposition, de la région de l'épiderme exposé, de sa surface, de son épaisseur et de la pigmentation de la peau. Une exposition du visage et des bras pendant 30 minutes semble être suffisante si l'intensité du rayonnement UV est optimale.

Sources alimentaires

Un nombre restreint d'aliments contient de la vitamine D en quantité significative. Les poissons de mer gras (saumon, hareng, sardine, truite arc-en-ciel, anchois ; 10 à 20 µg/100 g) et les huiles de poisson sont les aliments les plus riches en vitamine D. D'autres poissons gras apportent des quantités notables de vitamine D (maquereau, flétan, anguille, thon ; 3 à 7 µg/100 g). La vitamine D est présente en quantités faibles dans les viandes, les abats, le pâté, les œufs et les champignons.

3-Vitamine E:

Le terme « vitamine E » désigne quatre dérivés tocophérol et quatre dérivés tocotriénol. Ces huit dérivés possèdent un cycle 6-hydroxychromane sur lequel est fixée une chaîne latérale de 16 atomes de carbone de structure isoprénique et définissant deux grandes familles selon que cette chaîne est saturée (les tocophérols) ou qu'elle possède trois doubles liaisons en position 3', 7' et 11' (les tocotriénols). Cette chaîne, responsable de la lipophilicité de la molécule, porte trois centres d'asymétrie (C2, C4' et

C8') dans le cas des tocophérols et un seul centre (C2) dans le cas des tocotriénols, déterminant la stéréochimie de la molécule. En fonction du nombre et de la position des groupes méthyles sur le cycle chromanol, on distingue l' α -tocophérol, le β -tocophérol, le γ -tocophérol, le δ -tocophérol, l' α -tocotriénol, le β -tocotriénol, le γ -tocotriénol et le δ -tocotriénol. Dans la nature, tous les tocophérols sont dans la configuration stéréochimique *RRR* (ce qui signifie que les trois atomes de carbone asymétrique sont en configuration R). Le *RRR*- α -tocophérol, ou d- α -tocophérol, présente l'activité biologique la plus élevée, considérée comme égale à 100 %. La biodisponibilité et la bioéquivalence des différentes formes de vitamine E diffèrent. Par exemple, bien qu'aux États-Unis l'apport de γ -T est plus important que celui d' α -T, la concentration de γ -T dans le plasma ne représente que 10 % de celle d' α -T.

En plus des isomères présents dans la nature, plusieurs formes synthétiques de la vitamine E sont disponibles. L' α -tocophérol synthétique, appelé autrefois d-l- α -tocophérol, qui consiste en huit stéréo-isomères (*RRR*, *SRR*, *RRS*, *SRS*, *RSR*, *SSR*, *RSS* et *SSS*), est désigné comme étant le tout-rac-tocophérol.

❖ **Apport conseillé :**

La carence est exceptionnelle chez l'adulte et peut être due à des troubles sévères et très prolongés de l'absorption et du métabolisme des lipides. En revanche, elle est plus fréquente chez l'enfant et surtout le prématuré, en raison du passage modeste de la vitamine à travers la barrière placentaire (et donc du fait de réserves faibles), ainsi que dans des situations pathologiques de malabsorption digestive (ex : mucoviscidose).

Les études épidémiologiques prospectives suggèrent que la vitamine E a un rôle protecteur vis-à-vis des pathologies cardiovasculaires. Lorsque l'apport de base de vitamine E est suffisant, l'effet protecteur n'est retrouvé, dans les études épidémiologiques d'observation, que lors de la consommation de doses non nutritionnelles (> 100 mg/j). Une étude [25] arrive cependant à une conclusion inverse. La consommation de vitamine E d'origine alimentaire est inversement corrélée au risque de mortalité coronarienne ; cette association est la plus marquée chez les sujets ne consommant pas de supplément contenant de la vitamine E. Enfin, dans les essais d'intervention, l'effet protecteur de la

vitamine E n'a pas été retrouvé. Les données disponibles actuellement concernant les autres maladies dégénératives sont encourageantes mais non suffisantes [26].

En conséquence, en France, l'ANC a été maintenu au même niveau que celui proposé en 1992 par Dupin, à savoir 12 mg/j pour les adultes des deux sexes, car les arguments de présomption d'un effet protecteur de la vitamine E vis-à-vis des maladies cardiovasculaires sont peu convaincants chez l'homme [27].

Pour les autres catégories de population, et en l'absence de données spécifiques, le calcul des ANC a été réalisé, à partir des valeurs pour l'adulte, sur la base des besoins en énergie. Cependant, le cas de la personne âgée a été traité à part compte tenu des effets préventifs des vitamines antioxydantes contre les infections observés chez les sujets âgés déficients [14, 27] et les valeurs des ANC pourraient se situer entre 20 et 50 mg/j.

❖ Rôles physiologiques :

L' α -T est le principal antioxydant lipophile *in vivo*. Il piège les radicaux libres peroxydes, formés à partir des acides gras polyinsaturés, et bloque ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. Dans ce mécanisme, l' α -T est oxydé en radical chromanoxyle (α -TO \cdot), physiologiquement régénérable. Ce radical entre en effet dans une chaîne de réactions de régénération faisant intervenir, entre autres, la vitamine C. L' α -tocophérol est aussi capable de piéger l'anion peroxytrite, un agent oxydant puissant dont la formation dans la paroi vasculaire joue un rôle central dans le processus aboutissant à la lésion athérosclérotique.

La vitamine E joue de nombreux rôles qui ne s'expliquent pas par son action antioxydante. C'est ainsi qu'elle inhibe l'activité de la protéine kinase C *in vitro* dans plusieurs types cellulaires résultant en une inhibition de l'agrégation plaquettaire, de la production du monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales et de l'anion superoxyde dans les neutrophiles et les macrophages [29].

Du fait de son pouvoir antioxydant, le rôle préventif de la vitamine E dans les maladies de civilisation (athérosclérose, cancer, maladie de Parkinson, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge) a fait l'objet de nombreuses investigations. C'est dans le domaine de la prévention cardiovasculaire que l'on a accumulé le plus de données [29].

❖ Avitaminose :

La carence en vitamine E, rare, est liée soit à un apport insuffisant, soit à une diminution de l'absorption consécutive à une pathologie hépatique ou intestinale, l'intégrité des fonctions biliaire, pancréatique et intestinale étant nécessaire pour une absorption optimale de la vitamine E.

La carence en vitamine E se manifeste cliniquement par des signes hématologiques et des signes neuromusculaires et ophtalmologiques (constituant le syndrome neurodégénératif), dont les mécanismes sont encore non connus, dont Une anémie hémolytique d'installation rapide peut être observée chez les prématurés ; elle s'accompagne d'hyperbilirubinémie et parfois de thrombocytose avec hyperagréabilité. Sur le plan biologique, l'anémie est régénérative avec poïkilocytose et acanthocytose.

La carence débutante se manifeste par une diminution des réflexes ostéotendineux (au bout de plusieurs mois), des troubles de la sensibilité proprioceptive et vibratoire, une diminution de la force musculaire distale et parfois une baisse du champ de vision ou une cécité nocturne. À une phase plus tardive, l'atteinte du système nerveux central se traduit par des troubles de l'oculomotricité et par une ataxie spinocérébelleuse. L'apparition de troubles cognitifs, voire d'un syndrome démentiel, est habituelle à ce stade et signe la profondeur et l'ancienneté du déficit. La prédominance des manifestations cliniques dépend de l'étiologie de la carence en vitamine E. Dans la bêtalipoprotéïnémie, les signes oculaires sont au premier plan alors que les troubles du comportement et de la personnalité ont tendance à dominer en cas d'hépatopathie cholestatique.

❖ Toxicité

Une limite de sécurité égale à 300 mg ET/j a été fixée par le Scientific Committee on Food de la Commission Européenne pour les adultes. Elle est de 100 mg ET pour la tranche d'âge 1-3 ans, 120 mg ET pour les 4-6 ans, 160 mg ET pour les 7-10 ans, 220 mg ET pour les 11-14 ans et 260 mg ET pour les 15-17 ans.

❖ Sources :

Les céréales et les noix sont de bonnes sources de tocophérols et de tocotriénols. La teneur en tocophérols est beaucoup plus élevée dans les feuilles des plantes que dans les racines. Les graines oléagineuses (tournesol, colza, etc.) et les fruits oléagineux (arachides, noix, amandes, avocats, olives) contiennent des tocophérols dans la proportion

de leur richesse en huile. Les huiles végétales extraites de graines et de fruits oléagineux constituent les principales sources de vitamine E de notre alimentation. L'huile de tournesol et l'huile de germe de blé sont riches en α -tocophérol tandis que les huiles de maïs, soja et colza sont riches en γ -tocophérol. Les compléments alimentaires et les aliments enrichis contiennent le plus souvent de la vitamine E synthétique (d-1- α -tocophérol ou tout-rac- α -tocophérol).

La teneur des aliments en vitamine E est exprimée en mg d'équivalent α -tocophérol (mg α -ET) en appliquant la formule suivante :

$$\text{mg } \alpha\text{-ET} = \text{mg } \alpha\text{-tocophérol} + (0,4 \times \text{mg } \beta\text{-tocophérol}) + (0,1 \times \text{mg } \gamma\text{-tocophérol}) + (0,01 \times \delta\text{-tocophérol})$$

4-Vitamine K:

❖ Apports conseillés :

Les besoins réduits, du fait du recyclage très efficace de cette vitamine, sont évalués entre 0,1 et 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ si l'on cherche à maintenir une activité coagulante normale. Ils pourraient être majorés si l'on tient compte des autres fonctions de cette vitamine. En France, les ANC ont été fixés à 45 $\mu\text{g}/\text{j}$ pour l'adulte et à 10 $\mu\text{g}/\text{j}$ pour le nouveau-né et l'enfant dans des conditions normales [31]. Les nouveau-nés nourris au sein doivent être supplémentés à raison de 2 à 5 mg par semaine de vitamine K_1 jusqu'à l'établissement d'un régime varié. Chez tous les nouveau-nés, dès la naissance, 0,5 à 1 mg de vitamine K par voie intramusculaire, ou 2 mg per os sont nécessaires. Pour le sujet âgé, l'ANC a été porté à 70 $\mu\text{g}/\text{j}$.

❖ Fonctions biochimiques et rôles physiologiques :

La fonction principale de la vitamine K est d'être un cosubstrat de la γ -carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes, étape de maturation post-traductionnelle indispensable à leur activité. La carboxylation en γ des résidus acides glutamiques (Glu) en résidus carboxyglutamyles (Gla) se fait sous l'action d'une γ -glutamyl-carboxylase, au niveau du réticulum endoplasmique. Les protéines vitamine K-dépendantes actuellement connues sont :

- des protéines du système de la coagulation, facteurs procoagulants (II, VII, IX et X) ou

inhibiteurs (protéines C, S), la protéine Z ;

- des protéines du métabolisme osseux (ostéocalcine, protéine Gla de la matrice) ;
- la protéine Gas6 impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire ;
- deux protéines Gla riches en proline, PRGP1 et PRGP2, et deux protéines transmembranaires, TMG3 et TMG4, très ubiquitaires.

Cependant, le rôle de ces protéines n'est pas toujours défini. Ainsi, en dehors de son rôle classique dans la cascade de la coagulation, la vitamine K pourrait avoir d'autres fonctions, qui restent à préciser.

Les principales fonctions de la vitamine K sont liées à son rôle dans la réaction de γ -carboxylation.

Rôle dans la coagulation sanguine :

La vitamine K intervient dans la γ -carboxylation posttraductionnelle de quatre protéines impliquées dans les processus de formation de la thrombine (les facteurs II, VII, IX et X) ainsi que des protéines C, S et Z. Ainsi, chez les patients carencés en vitamine K, ces protéines sont normalement synthétisées par le foie, mais elles sont déficientes en résidus Gla. Ces protéines immatures, ou « des- γ -carboxy-protéines » (ou *proteins induced by vitamin K absence or antagonists*, PIVKA), ne sont pas fonctionnelles. Elles sont incapables de lier les ions Ca^{2+} , qui leur servent de ponts lors de la fixation sur les phospholipides membranaires, dans le cas des protéines de la coagulation, ou sur l'hydroxyapatite dans la matrice extracellulaire dans le cas des protéines du métabolisme osseux.

L'activité anticoagulante des médicaments AVK repose sur leur capacité à inhiber la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde-réductase (VKORC1). Le gène codant pour VKORC1 a été récemment identifié et des variants de VKORC1 ont été associés à des cas de résistance à la warfarine et à des déficits congénitaux de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Plus récemment, il est apparu que des polymorphismes génétiques de VKORC1 influençaient aussi le risque hémorragique et la posologie à l'équilibre des AVK.

Rôle dans la minéralisation osseuse

Le tissu osseux contient deux protéines Gla : l'ostéocalcine, qui est la protéine γ -carboxylée la plus abondante de l'organisme, et la *matrix Glaprotein* (MGP) que l'on retrouve aussi dans la rate, le rein et l'endothélium vasculaire.

Autres rôles

D'autres protéines contenant des résidus Gla ont été isolées à partir de nombreux tissus : la *growth-arrest-specific gene (Gas6) protein*, la néphrocalcine, les *proline-rich Gla proteins 1,2* et les *transmembranes Gla proteins 1* et *2*. Toutefois, les rôles biologiques de ces substances restent à préciser.

❖ Avitaminose :

Les déficits enzymatiques du cycle de la vitamine K, liés à une mutation du système carboxylase-époxydase ou de l'époxyde-réductase étant très rares, une hypovitaminose K a schématiquement trois étiologies possibles : un défaut d'apport, un défaut d'absorption et un déficit d'origine toxique.

Les défauts d'apport sont rares et le plus souvent associés soit à une diminution de la synthèse par la flore intestinale suite à un traitement antibactérien, soit à une alimentation parentérale exclusive, non supplémentée en vitamine K.

Les défauts d'absorption sont observés dans les syndromes de malabsorption (mucoviscidose, maladie cœliaque, maladie de Crohn), les parasitoses intestinales, les maladies hépatobiliaires.

Les déficits d'origine médicamenteuse sont induits :

- au niveau intestinal, par des médicaments qui inhibent l'absorption des vitamines K (cholestyramine) ou qui détruisent la flore productrice de ménaquinones (sulfamides) ;
- au niveau tissulaire, par les anticoagulants de la classe des antagonistes de la vitamine K qui inhibent le cycle de la gammacarboxylation.

❖ Toxicité :

Chez l'homme, aucun effet secondaire lié à un état de surcharge en vitamine K1 n'a été rapporté. L'hypothrombinémie par carence en vitamine K peut être traitée sans risque par une dose unique de vitamine K1 (10 à 20 mg chez l'adulte ; 5 à 10 mg chez l'enfant) par voie orale. La vitamine K1 est commercialisée sous forme d'une solution buvable et

injectable, qui peut être administrée par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. L'injection intraveineuse rapide de la vitamine K1 peut se compliquer de rougeur cutanée, de dyspnée et de douleurs thoraciques transitoires. Sauf en cas d'hémorragie déclarée, la voie d'administration préférentielle de la vitamine K1 est la voie intramusculaire, bien qu'elle puisse induire des réactions locales, voire de véritables sclérodermies lombofessières chez des patients insuffisants hépatiques. L'administration de fortes doses de vitamine K3 chez le nouveau-né a été rendue responsable d'anémie hémolytique sévère. Le risque d'ictère nucléaire, dû à l'hyperbilirubinémie, peut être alors aggravé du fait de la compétition entre la vitamine K et la bilirubine au niveau de la conjugaison hépatique. La vitamine K synthétique est aussi contre-indiquée chez les patients porteurs d'un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase et en glutathion peroxydase, car elle est susceptible de provoquer des hyperhémolyses.

❖ **Sources :**

Les sources principales de vitamine K1 sont les végétaux verts, certains légumes et certaines huiles végétales. Les ménaquinones sont présentes principalement dans le foie des animaux et certains aliments fermentés tels que les fromages. La connaissance de la teneur des aliments en vitamine K est utile pour fournir des recommandations diététiques aux malades sous anticoagulants. L'effet des anticoagulants est en effet dépendant de l'apport de vitamine K et les fluctuations de l'apport de vitamine K peuvent conduire à des valeurs de l'*international normalized ratio* (INR) hors de la fenêtre thérapeutique. Il a donc été d'abord proposé de réduire les fluctuations de l'apport de vitamine K. Cependant, il est apparu que cette mesure était difficile à mettre en œuvre sur le plan pratique. À la suite de cette observation, il a été proposé d'augmenter l'apport de vitamine K sous la forme de suppléments et d'augmenter en conséquence l'apport d'antivitamine K [32]. De ce fait, les effets des fluctuations de l'apport de vitamine K sont minimisés [12].

Tableau III : Apports conseillés en vitamines pour la population française [34].

	C mg	B1 mg	B2 mg	B3 mg	B5 mg	B6 mg	B8 µg	B9 µg	B12 µg	A µg	E mg	D µg	K µg
Nourrissons	50	0,2	0,4	3	2	0,3	6	70	0,5	350	4	20-25	5-10
enfants													
1-3 ans	60	0,4	0,8	6	2,5	0,6	12	100	0,8	400	6	10	15
4-6 ans	75	6,5	1	8	3	0,8	20	150	1,1	450	7,5	5	20
7-9 ans	90	0,8	1,3	9	3,5	1	25	200	1,4	500	9	5	30
10-12 ans	100	1		10	4	1,3	35	250	1,9	550	11	5	40
G			1,4										
F			1,3										
Adolescents 13-15 ans	110	1,3	1,6	13	4,5	1,6	45	300	2,3	700	12	5	41
Adolescentes 13-15 ans	110	1,3	1,6	14	5	1,5	50	300	2,4	500	12	5	45
Adolescents 16-19 ans	110	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	800	12	5	65
Adolescentes 16-19 ans	110	1,1	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	600	12	5	65
Homme adultes	110	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	800	12	5	45
Femmes adultes	110	1,1	1,5	11	5	3,5	50	300	2,4	600	12	5	45
Femmes enceintes 3 ^e trimestre	120	1,8	1,6	16	5	2	50	400	2,6	700	12	10	45
Femmes qui allaitent	130	1,8	1,6	16	5	2	50	400	2,6	700	12	10	45
Personnes âgées >75 ans	120	1,2	1,6		5	2,2	60		3		20-50	10-15	30
H				14				330		700			
F				11				400		600			

II-2-2 Minéraux :

L'organisme humain a besoin d'une vingtaine de minéraux qui doivent être apportés régulièrement par l'alimentation pour compenser les pertes journalières (urines, selles, transpiration ...) ou pour satisfaire des besoins augmentés dans certaines situations physiologiques (croissance osseuse, grossesse, allaitement, menstruation ...).

Les minéraux forment une vaste famille d'éléments inorganiques que l'on trouve dans notre alimentation et qui sont, pour certains, des substances indispensables. Parmi ces substances indispensables, on distingue :

- Les macro-éléments ou éléments minéraux majeurs : Na, K, Cl, Ca, P, Mg.
- Les oligo-éléments ou éléments en traces : Fe, Zn, Cu, Se, I, Co, Mo, Mn, Ni.

Les macro-éléments se différencient des oligo-éléments entre autres par les quantités quotidiennes que nous devons apporter à notre organisme. Les besoins en macro-éléments sont de l'ordre du gramme (g) ou du dixième de gramme par jour tandis que ceux en oligoéléments sont de l'ordre du milligramme (mg) ou du centième de milligramme (μg) [35].

Ceux qui sont nécessaires en quantité importante dans l'organisme « les macro-éléments » jouent un rôle plastique ou de construction (édification de nouvelles cellules, réparation des tissus, élaboration des enzymes nécessaires à la digestion, des hormones) ou à la fois plastique et fonctionnel, c'est-à-dire qu'ils permettent une bonne utilisation des nutriments énergétiques et jouent un rôle de protection et de régulation du bon fonctionnement de l'organisme.

A-Macro-éléments :

1-Calcium :

Le calcium est le cinquième élément le plus abondant de la croûte terrestre (plus de 3 %). C'est également le cinquième élément du corps humain où il se concentre à plus de 99 % dans les os et les dents, soit 1% à 2% du poids corporel d'un adulte. Il est principalement sous forme d'hydroxyapatite dont la formule est $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Dans ce cas, il assure des fonctions de renfort mécanique aux tissus de soutien et aux tissus spécialisés (os, dent, tendon, etc.). Ces tissus résultent du processus de biominéralisation par lequel la vie contrôle la croissance minérale des biocristaux.

C'est en 1801 qu'un chimiste suédois du nom de Berzelius a analysé pour la première fois la teneur en calcium et en phosphore des os. En 1840, un physicien suisse a été honoré pour ses études qui démontraient l'importance du calcium dans la croissance normale des pigeons.

Au début du XX^e siècle, les dirigeants de l'industrie minière britannique fournissaient gracieusement du lait à leurs mineurs en raison de l'action protectrice du calcium contre

l'empoisonnement au plomb. Un peu plus tard, on découvrira le rôle essentiel du calcium dans les fonctions musculaires et nerveuses. Les scientifiques continuent d'explorer ses nombreux effets sur l'organisme.

Il existe 3 réservoirs de calcium dans le corps humain [36]:

1) Le calcium intracellulaire: Il est localisé essentiellement dans les mitochondries ainsi que dans le réticulum endoplasmique. Ses concentrations fluctuent et sont intrinsèques au rôle du calcium dans la contraction musculaire, l'activation d'enzymes et autres...

2) Le calcium localisé dans le sang et dans le fluide extracellulaire : Approximativement 40% de calcium dans le plasma est lié aux protéines, principalement albumine ; environ 50% de calcium dans le plasma est du calcium ionique diffusible et, mais est complexé avec des anions tels que le phosphate et le citrate [37].

3) Le calcium des os : Le réservoir de calcium le plus important est l'os. Le squelette a en effet une condition structurale évidente pour le calcium. Dans l'os, 99% du calcium est attaché à la phase minérale mais le 1% restant est un réservoir qui peut facilement être échangé avec le calcium extracellulaire. Le corps peut donc emprunter du calcium au squelette lorsque le niveau de calcium dans le sang est trop bas et inversement. Le calcium peut entrer ou quitter le squelette selon 3 moyens: par échange ionique, par dissolution/précipitation du minéral ou par formation/résorption des os.

❖ *Besoin en calcium :*

Tableau IV : Apports calciques recommandés [38].

	Apport calcique optimal (mg)
25 à 50 ans	900
> 65 ans	1200
Grossesse et allaitement	1000

❖ *Rôle physiologique du calcium :*

Le calcium est très important pour beaucoup de fonctions de notre organisme : il joue le rôle de second messenger primordial pour l'ensemble des cellules eucaryotes [39,40]; par exemple il contrôle l'activation et la prolifération des lymphocytes [41,42]. Il joue un rôle important dans l'hémostase et il est également l'élément clef de la régulation du mécanisme assurant la contraction des muscles (dont le cœur), et il aide dans la transmission de l'influx nerveux. De plus, au cours de nombreuses études, il a été démontré que le calcium pouvait contribuer à maintenir une tension artérielle normale et ainsi protéger le système cardiovasculaire [43]. Il possède également un rôle dans la modulation de l'activité de diverses enzymes et active par exemple diverses protéines kinases. Enfin, la mitochondrie est au cœur du métabolisme énergétique cellulaire étant le lieu de production des molécules d'ATP ; le calcium est encore ici un régulateur clef de la fonction mitochondriale puisqu'il agit à plusieurs niveaux au sein de l'organite afin de stimuler la synthèse d'ATP [44].

L'homéostasie du calcium :

L'homéostasie permet de maintenir la concentration en calcium libre dans des limites étroites dans le liquide extracellulaire. Les acteurs principaux de ce contrôle sont 3 organes : l'intestin, les reins et les os, qui servent d'intermédiaire en libérant le calcium et le phosphate dans le sang grâce aux ostéoclastes, et 3 hormones : la parathormone (hormone parathyroïdienne ou PTH), la vitamine D (plus précisément le 1,25-dihydroxycholecalciférol) et la calcitonine [45].

Le calcium diététique atteint le squelette en étant absorbé par le système gastro-intestinal et ceci grâce à la vitamine D [46,47]. Il entre ensuite dans le fluide extracellulaire et est incorporé au squelette grâce au processus de minéralisation. Le calcium contenu dans le fluide extracellulaire est filtré par les reins où jusqu'à 98 % du minéral est réabsorbé. Les reins sont primordiaux pour l'homéostasie du calcium et permettent la réabsorption du système tubulaire vers le sang ou l'excrétion dans l'urine [48].

❖ *Carence en calcium :*

La carence en calcium peut entraîner certains troubles neurologiques tels qu'une tétanie, caractérisée par des spasmes des extrémités et du visage. Mais le manque de calcium en est rarement la cause, parce que l'organisme dispose de mécanismes sophistiqués pour maintenir le taux sanguin de calcium ou calcémie à des valeurs souhaitables. Dans tous les cas, ce maintien de la calcémie s'opère au détriment du squelette qui s'appauvrit en capital osseux. Pire, lorsque le manque de calcium est associé à une carence en vitamine D, l'intégrité de notre belle ossature est alors totalement compromise. En période de croissance, la maladie correspond au rachitisme et chez l'adulte à l'ostéomalacie.

La calcémie est étroitement régulée, et maintenue aux dépens du calcium osseux, d'où la mise en place d'une ostéoporose en cas de carence calcique. En réalité, la perte osseuse est inévitable avec l'âge, mais peut être réduite par une bonne hygiène de vie, dans laquelle la nutrition joue un rôle considérable, en permettant également d'obtenir le maximum possible de masse osseuse à l'adolescence.

❖ *Excès en calcium:*

L'excès de calcium dans le sang, à un taux supérieur à 105 mg/l, définit une hypercalcémie. Il s'agit d'une accumulation de calcium dans le sang, pouvant être en rapport avec une hyperactivité des glandes parathyroïdes.

Les manifestations d'une augmentation du taux de calcium sont : une irritabilité, une perte d'appétit, des nausées et des douleurs musculaires ou abdominales. Parfois : une accélération du rythme cardiaque. un excès de calcium peut également favoriser la formation de calculs urinaires. Il arrive aussi qu'une hypercalcémie soit découverte de façon fortuite en effectuant une prise de sang, sans symptôme d'alerte.

❖ *Sources du calcium :*

Le lait et les produits laitiers constituent la principale source alimentaire de calcium. Toutefois, il ne faut pas oublier que chaque aliment apporte du calcium dans des proportions variables. Les œufs, les légumes à feuilles vertes, les fruits secs, le pain, certaines eaux minérales...témoignent aussi des bienfaits d'une alimentation équilibrée dans notre bilan

calcique. Cependant, le calcium d'origine laitière présente l'avantage d'être particulièrement bien assimilé par l'organisme.

2-Chlore :

Le chlore est présent dans l'organisme et son taux sanguin s'appelle la chlorémie, variant en général entre 95 et 107 mmol/l. Il entre dans des mécanismes d'hydratation de l'organisme et a un rôle dans la digestion. C'est le régulateur de l'équilibre acido/basique dans l'organisme. Il constitue le principal acide (acide chlorhydrique) du suc gastrique. Il aide au bon fonctionnement du foie.

❖ *Besoin en chlore :*

L'apport journalier recommandé est de 2,3 g/ jour.

❖ *Rôle physiologique du chlore :*

Cet élément est présent dans les liquides extracellulaires du corps humain où il contribue à maintenir la balance eau/acide-base. Ces deux fonctions importantes concernent la digestion et la respiration [49]:

Digestion : le chlorure est un élément de l'acide chlorhydrique (HCl) qui est sécrétée dans les sucs gastriques. L'action des enzymes gastriques exige que les fluides de l'estomac ont une concentration en acide spécifique.

Respiration : Le dioxyde de carbone, qui est un sous-produit du métabolisme cellulaire, est transporté par les globules rouges (GR) vers les poumons, où il est expulsé pendant la respiration. Dans les (GR), l'enzyme anhydrase carbonique combine le dioxyde de carbone CO_2 avec l'eau H_2O pour former l'acide carbonique (H_2CO_3). L'acide carbonique se dissocie alors en un ion bicarbonate (HCO_3^-) et un proton H^+ . les ions bicarbonate se déplacent hors des (GR) et entre dans le plasma, et les ions chlorure (Cl^-) passe dans les (GR) et sort du plasma, il y en a maintenant l'équilibre des charges négatives de part et d'autre de la membrane des globules rouges. l'échange d'un ion bicarbonate avec un ion chlorure dans le plasma est appelée le décalage du chlorure.

Le chlore dans l'organisme est associé au sodium et au potassium dont le rôle commun est de :

- Répartir l'eau dans l'organisme,
- Réguler la pression osmotique soit d'établir l'équilibre entre les liquides extracellulaires et intracellulaires),
- Participer à la neutralité électrique de l'organisme,
- Maintenir l'équilibre acido-basique,
- Favoriser le transport du CO₂ dans le sang.

❖ *Effet d'une Carence ou excès sur l'organisme :*

- Hypochlorémie :

Lorsque le taux de chlore est en deçà des valeurs normales, on parle d'hypochlorémie. Il s'agit rarement d'une carence en apports mais souvent de la conséquence d'un dysfonctionnement : Diarrhées, Vomissements prolongés, Transpiration excessive.

Les premiers symptômes d'une hypochlorémie sont : Fatigue, Crampes musculaires, Agitation, Tétanie, Trouble du rythme cardiaque.

- Hyperchlorémie :

Ce taux augmente dans de très rares cas. En effet, lorsque l'organisme contient trop de chlore (hyperchlorémie), il est éliminé par les urines. Lorsque certains dysfonctionnements causent une hyperchlorémie, les premiers symptômes sont : Respiration rapide et profonde, Faiblesse musculaire, Vomissements, Destruction de la flore intestinale [50].

❖ *Sources du chlore :*

Le chlore est apporté par l'alimentation, notamment par le sel de table, et les aliments d'origine animale et végétale.

3-Le sodium :

❖ *Besoins en sodium :*

Les apports recommandés sont de 5 à 8 g par jour et jusqu'à 10 g pour les grands sportifs. Le seuil vital minimal est de 2 g.

❖ *Rôle physiologique du sodium :*

Généralement ce minéral est présent en de très petites quantités dans presque n'importe quel aliment naturel. Quand il est ajouté sous forme de sel de table, il ne fait pas qu'augmenter les goûts mais satisfait aussi les besoins journaliers du corps, dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Les bienfaits pour la santé du sodium incluent :

✓ **Équilibre hydrique** : il s'agit de l'un des minéraux qui aident à maintenir le niveau d'eau dans le corps humain. Ce métal et l'équilibre hydrique sont très interdépendants. Il injecte l'eau dans les cellules et régule la quantité de liquide extracellulaire dans l'organisme.

✓ **Insolation** : elle est due à la défaillance du système de régulation de la chaleur du corps humain. Cet épuisement dû à la chaleur est provoqué par une exposition ininterrompue à une température très élevée, qui fait que le corps perd sa capacité à maintenir une température normale. L'insolation est aggravée par la perte de sel et d'eau du corps. Ainsi, le sodium joue un rôle vital pour prévenir les insulations ou les coups de chaleur en remplaçant la perte des électrolytes essentiels. Outre l'eau, boire des liquides contenant du sel et du sucre permet de lutter favorablement contre l'insolation.

✓ **Fonctions cérébrales** : le cerveau est très sensible au changement en taux sodifère dans l'organisme, qui mène souvent à la confusion (désordre) et à la léthargie. Ce minéral aide à garder l'esprit aiguisé. Il s'agit d'un élément capital pour le développement du cerveau. Ce minéral favorise l'amélioration des fonctions cérébrales.

✓ **Anti-vieillessement** : ce minéral est un produit hydratant important des crèmes anti-âge. Il combat les radicaux libres qui accélèrent le processus de vieillissement. Il aide à restaurer une peau jeune et saine.

✓ **Éliminer l'excès de dioxyde de carbone** : ce minéral joue un rôle principal dans la suppression de la quantité excessive de dioxyde de carbone accumulé dans l'organisme.

✓ **Maintenir l'absorption du glucose** : le sodium aide l'absorption du glucose par les cellules grâce au transport sans heurts des nutriments dans les membranes des cellules corporelles.

✓ **Garder l'équilibre acido-basique** : en modifiant les proportions de phosphates alcalins acide-base, cet oligoélément contrôle la réaction de l'urine dans les reins.

✓ **Régulation des fluides** : les bienfaits sodifères équilibrent la pression osmotique dans le corps humain grâce à la régulation des fluides dans les cellules du corps.

✓ **Equilibre des ions** : ce minéral partage une association avec le chlorure et le bicarbonate pour maintenir un équilibre sain entre les deux types d'ions, les ions chargés positivement ainsi que les ions chargés négativement.

✓ **Maintenir une bonne condition du cœur** : ce minéral maintient la contraction du cœur. Il joue un rôle primordial pour stabiliser la tension artérielle dans le corps humain.

❖ *Risques en cas de manque :*

À l'inverse, une carence en sodium entraîne aussi des conséquences comme :

- l'altération du système nerveux,
- la déshydratation,
- les crampes musculaires,
- la détérioration de la fonction rénale,
- de l'hypotension.
- Fatigue
- Palpitations
- Malaises, Faiblesses.

Bien que ce minéral soit un nutriment essentiel dans une alimentation équilibrée, une surconsommation sodifère augmente fortement le risque de cancer de l'estomac et d'hypertension, peut provoquer l'enflure des nerfs du cerveau et l'œdème cérébral.

Fort heureusement, ce minéral est excrété régulièrement à travers l'urine, donc il ne pose pas de risques qui menacent la survie. La toxicité provoquée par ce minéral reste donc très rare et se produit surtout chez les personnes qui ne peuvent pas le réguler.

❖ *Malfaits du sodium en excès :*

Les reins gèrent la quantité de sodium dans l'organisme. Si cette quantité est trop grande et que les reins ne peuvent pas l'éliminer, le sodium s'accumule dans le sang. Pour ramener la salinité à un taux normal, l'organisme augmente son volume sanguin pour diluer le sodium.

Cette augmentation de volume dans les vaisseaux sanguins fait monter la tension artérielle. Durant les heures qui suivent, l'excès de sodium sera éliminé du sang par les reins et, en principe, les choses reviendront à la normale. À long terme cependant, des expositions répétées à des quantités élevées de sodium entraînent une augmentation de la tension artérielle moyenne et endommagent les artères et les veines.

L'hypertension cause aussi des dommages aux reins, diminuant leur capacité d'éliminer les excès de sodium. La fonction rénale diminue aussi avec l'âge. Une hypertension artérielle persistante rend les vaisseaux sanguins plus rigides et étroits, Par conséquent, le cœur doit travailler plus fort et peut subir des lésions. Les vaisseaux sanguins rigides et étroits sont plus susceptibles d'être obstrués par un caillot ou de se rompre, causant une crise cardiaque ou un AVC.

❖ *Source du sodium :*

Le sodium n'étant pas synthétisé par l'organisme, il doit être apporté en quantité suffisante par notre alimentation et notamment par la consommation des produits riches en sodium cité sci-dessous.

La moitié du sodium consommée provient des aliments, l'autre est apportée par le sel ajouté à la cuisson et à l'assaisonnement. Les aliments riches en sodium à l'état naturel sont les produits de la mer, les œufs, la viande, le lait, le fromage frais, les légumes frais, raves, légumes à feuilles, pois secs, poisson fumé, viandes salées, condiments, diverses sauces..Certaines eaux minérales peuvent être naturellement riches en sodium.

3-Le potassium :

Le potassium, fait partie des éléments minéraux majeurs au même titre que le sodium (Na) et le chlore (Cl) : c'est un macroélément que l'on trouve presque exclusivement à l'intérieur des cellules. Il s'y présente soit sous forme libre soit lié à des protéines. Sa concentration varie en fonction des tissus : elle est plus élevée dans les muscles (dont le myocarde) que dans les os. En comparaison, elle est faible dans le plasma. Le stock de potassium est d'environ 150 grammes pour un homme et 100 grammes pour une femme.

❖ *Besoin en potassium :*

L'apport journalier recommandé est de 2000 mg/ jour.

❖ *Rôle physiologique du potassium:*

Cet élément minéral est essentiel au fonctionnement de la cellule en assurant, avec le sodium, l'équilibre de pression entre l'intérieur et l'extérieur de celle-ci, et en jouant des rôles importants dans son métabolisme énergétique. Le potassium a un grand rôle dans le fonctionnement cardiaque. Une acidification excessive de l'urine peut conduire à une carence en potassium

Voici ses principales fonctions dans l'organisme.

- Il agit en étroite collaboration avec le sodium pour maintenir l'équilibre acido-basique du corps et celui des fluides. Il contrôle le taux de fluides et le pH à l'intérieur des cellules, tandis que le sodium fait la même chose à l'extérieur des cellules.
- Il est essentiel à la transmission des impulsions nerveuses.
- Il est essentiel à la contraction musculaire, y compris celle du muscle cardiaque.
- Il participe au bon fonctionnement des reins et des glandes surrénales.
- Il contribue à de nombreuses réactions enzymatiques, à la synthèse des protéines et au métabolisme des glucides, entre autres.

❖ *Carence en potassium :*

Si un apport insuffisant en potassium est fréquent, une réelle carence (hypokaliémie) est rare. Elle peut résulter de l'emploi de certains médicaments, notamment des diurétiques, d'un usage excessif de laxatifs, de vomissements abondants, de diarrhée prolongée, de troubles de l'alimentation (anorexie/boulimie) ou de l'alcoolisme.

La carence en potassium se manifeste par de la fatigue, de la faiblesse et des crampes musculaires, de la paresse intestinale, des ballonnements, des douleurs abdominales et de la constipation. Une hypokaliémie grave peut entraîner une paralysie musculaire et de l'arythmie cardiaque. Généralement, un apport alimentaire adéquat en potassium suffit à combler le déficit, mais les cas graves nécessitent l'intervention médicale.

Cependant, comme mentionné plus haut, le potassium et le sodium travaillent en tandem dans l'organisme. Or, l'alimentation moderne, particulièrement riche en sodium,

fait augmenter les besoins en potassium. On a constaté que dans certaines cultures primitives, on consomme de 7 à 10 fois plus de potassium que de sodium, tandis que dans les sociétés industrialisées, on absorbe de 2 à 3 fois plus de sodium que de potassium. L'organisme aurait donc, de nos jours, besoin d'un apport plus important en potassium afin de maintenir son pH à un taux acceptable.

❖ *Toxicité - importance biologique :*

Le potassium est un élément vital pour l'organisme. Le transport du potassium à l'intérieur et à l'extérieur des cellules se fait par divers canaux et échangeurs du potassium.

Lorsque l'apport en éléments nutritifs et en oxygène dans les cellules est fortement perturbé, par exemple durant une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, il y a diminution de l'ATP. Les canaux du potassium très spécialisés et sensibles à l'ATP, qui sont présents dans la membrane cellulaire, notent ce changement et y répondent en s'activant et en libérant, dans les liquides organiques, du potassium qui était stocké dans les cellules.

Les canaux ioniques du potassium dans les tissus comme le cœur et le cerveau servent de capteur métabolique et de système d'alarme pour l'organisme.

La symptomatologie de l'hyperkaliémie est constituée par une atteinte musculaire et des troubles cardiaques.

La diminution du rapport K intracellulaire/K extracellulaire réduit le potentiel membranaire de repos et augmente l'excitabilité cellulaire, notamment musculaire. Quand l'hyperkaliémie est importante, le potentiel de repos devient égal ou même inférieur au potentiel de seuil: la cellule est incapable de maintenir un potentiel d'action.

a) Signes musculaires.

L'atteinte s'exprime pour des kaliémies en règle ≥ 7 mmol/l. Fatigue musculaire, hyperexcitabilité (secousses involontaires), paresthésies, précèdent la paralysie. Celle-ci débute par les membres inférieurs, peut s'étendre au tronc, aux membres supérieurs. Les muscles respiratoires et ceux dépendant des paires crâniennes sont en général respectés.

b) Signes cardiaques.

L'hyperkaliémie modifie la dépolarisation auriculaire (onde P) et ventriculaire (complexe QRS), ainsi que la repolarisation (onde T).

-**Signes précoces (infracliniques)** : ils sont révélés par l'ECG. Ils apparaissent lorsque la kaliémie dépasse 6 mmol/l, mais la tolérance est variable d'un sujet à l'autre. La repolarisation ventriculaire est accélérée: onde T pointue, espace QT raccourci.

-**Signes majeurs**: ils s'observent lorsque la kaliémie atteint 7 à 8 mmol/l, et sont dus au retard de repolarisation: élargissement et diminution d'amplitude du complexe QRS, élargissement ou disparition de l'onde P; bloc de branche. Enfin, apparition d'une onde large, formée par la fusion du complexe QRS élargi avec l'onde T.

-**Complications**: fibrillation ventriculaire, habituellement mortelle.

c) Effets hormonaux : L'hyperkaliémie augmente les sécrétions d'aldostérone, d'insuline et d'adrénaline. Leur action correctrice est modeste et insuffisante.

❖ Sources du potassium :

On le trouve aisément sous forme de sels minéraux. Chez l'homme, les meilleures sources de potassium sont les légumes et les fruits secs, l'avocat, les viandes et poissons fumés ainsi que le chocolat et les bananes

Tableau V : *Concentration en potassium (en milligrammes) pour 100 grammes d'un aliment.*

Aliment	Concentration en potassium (mg)
• Café en poudre	• 3 600,00
• Meloukhia en poudre	• 3 580,00
• Chicorée et café en poudre	• 3 100,00
• Levure alimentaire	• 2 460,00
• Graine de cumin	• 1 790,00
• Lait en poudre écrémé	• 1 700,00
• Pommes de terre flocons déshydratés au lait	• 1 650,00
• Chocolat non sucré en poudre soluble	• 1 510,00
• Épice (aliment moyen)	• 1 350,00
• Concentré de tomate	• 1 330,00
• Lait en poudre demi-écrémé	• 1 330,00
• Gingembre moulu	• 1 320,00
• Graine de coriandre	• 1 270,00
• Chips salées	• 1 260,00
• Poivre noir moulu	• 1 260,00
• Chocolat en poudre sucré	• 1 220,00
• Lait en poudre entier	• 1 200,00
• Abricot séché, dénoyauté	• 1 090,00

4-Le phosphore :

❖ *Besoins en phosphore :*

Les besoins quotidiens en phosphore des enfants de 1 à 10 ans sont de l'ordre de 500-800 mg et de 1250 mg chez ceux de 10 à 19 ans. Les besoins d'un adulte ont été établis à 700 mg/jour, à 800 mg/jour pour une femme enceinte et à 900 mg/jour pendant l'allaitement [32].

❖ *Rôle physiologique du phosphore :*

S'il n'est bien sûr pas le seul élément indispensable à la vie, le phosphore est néanmoins l'un des constituants majeurs des êtres vivants [53].

Le phosphore intervient dans le maintien du pH du sang, est un composant de la partie minérale des os et des dents et assure les fonctions suivantes :

- Fonction plastique : c'est un constituant des acides nucléiques entrant dans la jonction entre les nucléotides.
- Fonction énergétique : L' ATP (adenosine tri-phosphate) est la source principale d'énergie du métabolisme, l' hydrolyse de l' ATP produisant un phosphate inorganique (qui se lie au substrat à phosphoryler) et libérant l' énergie nécessaire à cette phosphorylation.
- Des fonctions métaboliques : la phosphorylation des glucides ainsi que d' autres substrats organiques les rendent plus réactifs aux réactions biochimiques du métabolisme [54].

❖ *Effet d'une carence ou d'un excès sur l'organisme :* [54]

✓ *Carence en phosphore*

La carence en phosphore entraîne une déminéralisation du tissu osseux associée à des troubles respiratoires, des troubles cardiaques et parfois des troubles neurologiques

Généralement la carence en phosphore d'origine alimentaire n'existe pas. En revanche, elle peut survenir dans les circonstances suivantes :

- Un régime alimentaire non équilibré.
- Une augmentation des besoins. Il s'agit de la croissance, d'une grossesse, d'un allaitement, d'un excès de croissance de masses musculaires et consécutivement osseuse en cas d'entraînement sportif intense.
- Une absorption digestive défaillante.

- Une utilisation excessive de médicaments antiacides (pour lutter contre l'acidité gastrique).
Il s'agit de médicament contenant de l'hydroxyde aluminium entre autres.

Signes d'une carence en phosphore :

- Anorexie;
- Anémie;
- Fatigue et faiblesse musculaire;
- Troubles de la sensibilité (fourmillements, picotement, sensation de brûlures, engourdissements);
- Problèmes cardiaques ;
- Faiblesse généralisée;
- Douleur et fragilité osseuse;
- Rachitisme les enfants; ostéomalacie chez les adultes;
- Irritabilité pouvant aller jusqu'à la confusion, le délire, le coma;
- Susceptibilité accrue aux infections.

✓ *Excès en phosphore :*

Le surdosage est rare. Même si l'alimentation courante apporte plus de phosphore que nécessaire à l'organisme, les risques de toxicité aiguë ou chronique sont quasiment exclus. Cependant, un excès de phosphore perturbe le métabolisme du calcium et la minéralisation osseuse.

Une dose excessive de phosphore (plus de 4 g par jour), peut être due à une intoxication par des sels de phosphore ou à un régime dissocié riche en phosphore et pauvre en calcium. Une hyperphosphatémie se manifeste chez les personnes qui souffrent:

- D'une intoxication à la vitamine D (cette vitamine diminue l'excrétion du phosphore dans les urines);
- D'insuffisance rénale chronique au stade final;
- De problèmes reliés au fonctionnement de la glande parathyroïde (glande qui sécrète des hormones pour réguler le taux de calcium et de phosphore dans l'organisme).

Un excès en phosphore :

- Peut entraîner une diminution du calcium dans le sang donc une diminution de son absorption, augmentant ainsi le risque d'ostéoporose;
- Peut augmenter l'hyperparathyroïdie causant ainsi la réduction de la masse osseuse et la calcification de certains tissus mous comme les vaisseaux sanguins, les tendons les muscles, etc.

❖ *Sources du phosphore :*

Nombreux aliments sont riches en phosphore surtout ceux qui sont riches en protéines, ce qui explique que le risque de carence est très faible. Il est très facile d'apporter quotidiennement à son corps les quantités nécessaires en phosphore.

On le trouve dans les produits laitiers tels que le lait et le fromage, mais aussi dans le jaune d'œuf, le chocolat, le poisson, le foie, certains légumes, les légumineuses, les fruits secs (surtout le pruneau), dans les céréales complètes ... et les sodas, notamment ceux à base de cola [52].

5-Le magnésium :

Le magnésium est le quatrième minéral le plus abondant dans le corps. Le corps renferme 20 à 30 g de magnésium, dont 60 pour cent se trouve dans les os, sous la forme de phosphates ou de carbonates. Le magnésium est un élément important de l'émail dentaire. A ce titre, il prévient les caries. Les os servent de réserve pour fournir aux cellules le magnésium nécessaire en cas de besoin. D'où l'intérêt d'apporter suffisamment de magnésium par l'alimentation, pour éviter la déminéralisation qui peut prédisposer à l'ostéoporose.

Les muscles contiennent aussi du magnésium (28%). Le reste est réparti dans l'ensemble du corps, surtout dans le système nerveux et les organes-clés pour le métabolisme : cœur, foie, tube digestif, reins, glandes endocrines, système lymphatique. Le sérum ne renferme qu' 1 à 3 mg de magnésium pour 100 ml, où ce minéral circule surtout sous la forme d'ions. Le reste est lié à des protéines ou chélates par du phosphate du citrate ou d'autres substances.

Le corps absorbe au niveau de l'intestin 30 à 50% du magnésium alimentaire, un mécanisme qui est perturbé par la présence de grandes quantités de calcium, de phosphates, d'acide oxalique (épinards, rhubarbe), d'acide phytique (céréales complètes), de graisses saturées à

longues chaînes. En revanche, l'absorption est facilitée par une alimentation riche en protéines, vitamine D, ainsi que par les antibiotiques et l'hormone de croissance. Comme c'est le cas pour plusieurs nutriments essentiels, il existe un mécanisme de filtrage du magnésium au niveau des reins. 20% du minéral présent dans le sérum est ainsi filtré. Les reins en récupèrent la moitié, et éliminent donc 120 à 150 mg par 24 heures. Les diurétiques, l'alcool accentuent cette élimination [56].

❖ *Besoin en magnésium :*

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) estime les besoins quotidiens à environ 6 mg de magnésium par kg de poids corporel ; ils sont plus élevés pendant l'adolescence (+ 25 mg/j), au cours de la grossesse (+ 40 mg/j) et au cours de la lactation (+ 30 mg/j). On peut retenir pour l'adulte un besoin moyen de 350 mg de magnésium par jour [40].

❖ *Rôle physiologique du magnésium :*

Le magnésium est nécessaire à plus de 300 réactions biochimiques. Il est nécessaire à la production de l'énergie et au métabolisme du glucose. Le glucose doit être transformé en glucose-6-phosphate pour pouvoir être utilisé ou mis en réserve sous la forme de glycogène. Cette réaction nécessite la présence de magnésium.

Le glycogène peut à son tour être transformé en glucose, lorsque la cellule en a besoin. Le magnésium joue aussi un rôle dans cette réaction (phosphorylation).

L'adrénaline est une hormone qui, entre autres, donne l'ordre à des cellules musculaires ou hépatiques de dégrader du glycogène (réserve d'énergie) en glucose (carburant utilisable). Cette séquence nécessite la présence de magnésium.

L'énolase, une enzyme qui intervient dans la chaîne de réactions qui conduit du glucose au pyruvate (un aliment pour la mitochondrie), est une protéine qui contient du magnésium.

Le magnésium est un cofacteur dans une autre réaction, la décarboxylation de l'acide pyruvique, qui aboutit à l'acétyl-coenzyme A. Le magnésium agit alors en relation avec un coenzyme de la vitamine B1, la thiamine-pyrophosphate (TPP).

Le magnésium est également nécessaire au transport de certains ions à travers les membranes cellulaires, comme le potassium et le calcium, ce qui lui confère un rôle dans d'autres

mécanismes comme la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire ou encore la régulation du rythme cardiaque.

Le magnésium intervient dans la synthèse des protéines, ainsi que la synthèse et la dégradation de l'ADN (acide désoxyribonucléique).

Le magnésium est un relaxant de l'influx nerveux et de la contraction musculaire. Il est donc antagoniste de l'action stimulante du calcium.

Le magnésium participe à la formation de l'urée, via la synthèse de la glutamine. La glutamine est synthétisée à partir d'ammoniaque et d'acide glutamique, puis acheminée vers le foie et le rein où une nouvelle réaction libère l'ammoniaque dans l'urine ou le transforme en urée. Le magnésium est donc important pour empêcher l'ammoniaque de s'accumuler en excès dans le corps [56].

❖ *Effet d'une carence ou d'un excès sur l'organisme :*

✓ *Carence en magnésium*

L'alimentation moderne fournit des aliments pauvres en magnésium car souvent trop raffinés (la plus grande partie du magnésium du blé se retrouve dans les sous-produits destinés aux animaux). En plus, on ne mange pas assez de fruits et de légumes, et l'eau du robinet est souvent débarrassée de son "calcaire". Enfin comme on se dépense physiquement moins qu'autrefois, on consomme moins de calories, donc mécaniquement moins de minéraux.

A ces facteurs alimentaires s'en ajoutent d'autres qui sont liés au mode de vie ou à l'état de santé : une croissance rapide, la grossesse, l'allaitement, une activité physique intense, augmentent les besoins en magnésium. Les régimes très restrictifs peuvent entraîner un déficit d'apport.

Plus on prend de l'âge moins on retient le magnésium, ce qui explique que les personnes âgées soient plus carencées. Certains médicaments, comme les diurétiques, favorisent la fuite de magnésium. C'est aussi le cas de maladies comme le diabète et les maladies digestives et rénales. L'état de santé du système digestif et des reins influence le statut de magnésium. Du magnésium est absorbé dans les intestins puis transporté par le sang aux cellules et aux tissus.

Environ 33 à 50% du magnésium alimentaire est absorbé par le corps. Les maladies gastrointestinales qui altèrent l'absorption telle que la maladie de Crohn peuvent limiter la

capacité d'absorption du magnésium, épuiser les stocks corporels et avoir pour conséquence des carences sévères. Il en va de même des diarrhées chroniques.

Enfin le stress aigu ou chronique entraîne une fuite de magnésium. Comme les déficits en magnésium prédisposent au stress, il peut alors s'installer un véritable cercle vicieux.

Contrairement à ce que croyaient des médecins il y a quelques années, le calcium ne diminue pas l'absorption du magnésium. En revanche, les phosphates forment des complexes insolubles dans l'intestin, qui limitent l'absorption du magnésium. Un excès de graisses alimentaires ou d'alcool peut aussi favoriser un déficit en magnésium.

Les déficits en magnésium se manifestent par une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, de la fatigue, et une faiblesse. Insomnie, maux de tête, vertiges, anxiété peuvent être présents et s'accompagner d'hyperémotivité, de sensations de "boule" dans la gorge ou à l'estomac, de palpitations. Les déficits plus sévères entraînent des tétanies, des contractions et des crampes musculaires, des troubles de l'humeur, des troubles du rythme. La carence grave peut conduire à l'hypocalcémie et à l'hypokaliémie.

Chez l'animal, les carences en magnésium se traduisent par une augmentation des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol LDL [58, 59, 60].

✓ *Excès en magnésium*

Des taux très élevés de magnésium peuvent entraîner une hypotension qui s'accompagne de léthargie, confusion, troubles du rythme cardiaque, détérioration de la fonction rénale, difficultés respiratoires.

Les personnes en bonne santé peuvent tolérer des doses modérément élevées de magnésium total (alimentation plus supplémentation). Les autorités américaines ont fixé à 350 mg la quantité de magnésium que l'on peut prendre par jour en plus de l'alimentation pour ne connaître aucun désagrément, à commencer par les diarrhées. En réalité, les diarrhées apparaissent au-delà de 600-700 mg/jour de magnésium pris sous la forme de suppléments. Des doses plus élevées de l'ordre de 1 700 mg par jour peuvent entraîner des problèmes rénaux [61].

❖ *Sources du magnésium :*

Le magnésium peut être apporté par

- Les aliments

La première source alimentaire de magnésium est souvent d'origine céréalière : les produits céréaliers étant présents à tous les repas, ce sont eux qui couvrent la majeure partie des besoins. Cependant, les produits à base de céréales intégrales ou de farine complète apportent de 3 à 5 fois plus de magnésium que les produits raffinés (pain blanc, riz blanc poli, ...). Il est donc vivement recommandé d'aller vers ce type de produits pour couvrir ses besoins journaliers en magnésium. Une alimentation végétarienne est aussi favorable [57].

(Les quantités correspondent à une portion de 100 g.)

- Sel de Nigari, un extrait naturel de sel marin (11 500 mg),
- les fruits de mer (à l'exception des bigorneaux) en contiennent 410 mg, c'est sans aucun doute l'aliment le plus riche en magnésium,
- ils sont suivis de près par la mélasse (de 197 à 242 mg),
- le cacao (avec 150 à 400 mg),
- les céréales complètes (contenant de 100 à 150 mg),
- la caroube en contient environ 55 mg,
- les épinards de 50 à 100 mg, mais ils contiennent aussi de l'acide oxalique qui gêne leur assimilation.
- enfin, le poisson, les abats et les céréales blutées contiennent de 25 à 50 mg de magnésium.
- Quelques autres aliments contenant du magnésium : légumes verts, sarrasin, fèves, amandes, banane.

- L'eau

L'eau du robinet peut être une bonne source de magnésium. Contrairement à une idée très répandue dans certains milieux, les minéraux présents dans l'eau, qu'il s'agisse du calcium, du magnésium ou d'autres, sont parfaitement assimilés par l'organisme. Le magnésium de l'eau est absorbé à près de 60 %; le calcium de l'eau est aussi bien absorbé que celui du lait. De

plus, la présence de magnésium dans l'eau de cuisson réduit la perte de magnésium des aliments.

B- Oligoéléments :

Quinze oligo-éléments ont été identifiés comme essentiels pour la santé: le fer, le zinc, le cuivre, le chrome, le sélénium, l'iode, le fluor, le manganèse, le molybdène, le cobalt, le nickel, l'étain, le silicium, le vanadium, et l'arsenic, mais seulement les 10 premiers éléments ont des preuves convaincantes indiquant qu'ils sont des nutriments essentiels chez les humains [62].

1-Chrome :

Le chrome présente de nombreux degrés d'oxydation. Il existe sous forme de nombreuses espèces chimiques dont deux sont majoritaires : le chrome trivalent III, Cr³⁺, oligoélément essentiel et nutriment, et le chrome hexavalent VI, Cr⁶⁺, toxique mutagène, présent en particulier en milieu industriel. Plus de 30 ans de travaux ont abouti à la reconnaissance de l'importance du chrome trivalent. Nécessaire à l'utilisation et au métabolisme cellulaire du glucose via un effet potentialisateur de l'insuline, le chrome trivalent apparaît comme un micronutriment essentiel dans la prévention des états développant une insulino-résistance, tels que syndrome métabolique, obésité, diabète et maladies cardiovasculaires [63-64].

❖ Besoins et apports :

Des apports nutritionnels conseillés (ANC) de 50 à 70 µg/j pour l'adulte et de 125 µg/j à partir de 70 ans ont été proposés en France [66]. Ces recommandations s'appuient sur l'absence de signes cliniques de carence pour un apport de 50 µg/j et sur l'absence de toxicité à 200 µg/j. Cependant, ces recommandations sont impossibles à atteindre pour un apport calorique de 2 500 kcal/j. L'apport estimé en Amérique du Nord comme en Europe atteint rarement 50 % à 60 % des apports conseillés, et se situe en réalité la plupart du temps entre 30 et 50 µg/j. Dans quelques études cependant, des apports supérieurs ont été publiés. De grandes différences de méthodologie et, surtout, des risques élevés de contamination pourraient partiellement expliquer la discordance des études disponibles.

❖ **Rôle physiologique :**

En présence de chrome, la sensibilité à l'insuline est améliorée et l'utilisation cellulaire du glucose est régulée [63, 64]. Le chrome intervient aussi dans le métabolisme lipidique en augmentant les taux sanguins de cholestérol *highdensitylipoprotein*(HDL) et en abaissant ceux de triglycérides. Via son action sur l'insuline, le chrome est de plus impliqué dans le métabolisme des hormones corticoïdes, en particulier en régulant le cortisol [65].

❖ **Déficits en chrome :**

Les situations de stress telles que l'âge, la grossesse, l'exercice intense, les traumatismes physiques aggravent les déficits, car les pertes urinaires sont accrues. Des apports insuffisants en chrome entraînent une augmentation de l'insulinémie, des taux plasmatiques de glucose, de cholestérol, de cholestérol *lowdensitylipoprotein*(LDL), de triglycérides et une baisse du cholestérol HDL [63]. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de diabète. De plus, compte tenu de l'implication du chrome dans le métabolisme osseux via ses relations avec les corticoïdes et la déhydroépiandrostérone (DHEA), les déficits en chrome pourraient s'avérer être un des facteurs de risque d'ostéoporose [68].

❖ **Toxicité**

Le chrome trivalent est dénué de toxicité aux doses utilisées dans les compléments alimentaires (25 à 200 µg/j), Cependant, la controverse est grande quant à la toxicité potentielle d'une supplémentation au long cours sur les acides nucléiques, en particulier sous forme de picolinate [67].

❖ **Sources, biodisponibilité et interactions [66]**

Les aliments les plus riches en chrome sont la levure de bière, le foie, le jaune d'œuf, les épices et les noix. La plupart des aliments en contiennent moins de 10 µg/100 g. La biodisponibilité du chrome est très basse pour la viande, le lait et les légumes verts. Elle augmente pour les céréales, mais leur raffinage appauvrit considérablement sa teneur. L'absorption du chrome alimentaire dépend de la dose ingérée et se situe à environ 4 % pour un apport de 40 µg/j. Elle est facilitée par certains acides aminés et par l'amidon. En revanche, une consommation importante de sucres à index glycémique élevé, de fer ou de phytates diminue l'absorption du chrome et facilite sa fuite urinaire.

2-Sélénium :

La plupart des données récentes sur le rôle du sélénium en nutrition humaine concernent ses effets bénéfiques au cours du vieillissement sur la longévité [69, 70] et le maintien des fonctions cognitives [71], son rôle clé dans l'immunité [72], les relations entre le statut sélénié et les infections virales [73] et la controverse autour des propriétés anticarcinogènes potentielles des suppléments en sélénium à doses supranutritionnelles [74-75].

❖ Apports et besoins

L'apport optimal est difficile à définir, mais la dose de 1 µg/kg de poids corporel est une dose qui semble adéquate pour maintenir pertes et apports en équilibre. De tels niveaux d'apports conduisent à une saturation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase, mais d'autres sélénoprotéines optimisent néanmoins leurs activités pour des apports moindres en sélénium. Certaines régions apparaissent particulièrement dépourvues de sélénium (Chine, Nouvelle-Zélande et certains pays européens, etc.), alors que d'autres ont des apports plus élevés (États-Unis, Canada, Japon). Ces variations inter pays très marquées sont à prendre en compte lorsque se pose la question de l'utilisation de suppléments formulés à l'échelle internationale, et pas forcément adaptés aux besoins spécifiques de la population française. Les apports en Europe atteignent rarement les apports recommandés. En effet, des apports journaliers aussi bas que 30 µg/j dans les pays de l'Est [83] et 30 à 40 µg/j [84] en France ont été rapportés. En Angleterre, la diminution sensible des apports de 60 à 30 µg/j [85] a provoqué un débat quant à la nécessité d'augmenter les apports séléniés [72]. Pour le moment, seule la Finlande a choisi via les engrais un enrichissement du blé en sélénium pour lutter contre les déficits d'apports.

❖ Rôles biologiques

Le sélénium alimentaire est incorporé sous forme de sélénocystéine (SeCyst) dans les sélénoprotéines [76]. Les 25 sélénoprotéines identifiées à ce jour dans le sélénoprotéome humain comprennent, entre autres, quatre isoformes des glutathion peroxydases (GPx), deux isoformes des thiorédoxines réductases, trois isoformes des iodothyronine 5' déiodinases, les sélénophosphate synthases, et les sélénoprotéines P, W, Sep15. L'expression des sélénoprotéines est régulée, et, en cas de déficit sélénié, les concentrations sont prioritairement maintenues dans le cerveau, la thyroïde et les organes de la reproduction.

❖ **Rôle antioxydant**

Les sélénoprotéines jouent un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire [77]. Cette fonction est due aux glutathion peroxydases (GPx), aux thiorédoxines réductases (TR) et aux sélénoprotéines P. Les GPx détoxifient les peroxydes d'hydrogène et hydroperoxydes organiques, et les TR jouent un rôle essentiel dans les processus antioxydants en réduisant les ponts disulfures intramoléculaires et en catalysant la régénération de la forme réduite de substances telles que vitamines C et E. L'activité antioxydante maintient l'intégrité membranaire et réduit la probabilité de propagation de lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les sélénoprotéines assurent, en synergie avec d'autres molécules de nature enzymatique (superoxydismutase, catalase) ou non (vitamine E, C, caroténoïdes, groupes thiols, polyphénols, coenzyme Q10) l'équilibre intra- et extracellulaire de la balance pro- et antioxydants.

Rôle immunomodulateur

L'activité antiradicalaire est complétée par les propriétés immunomodulatrices du sélénium. Son rôle de modulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire passe par son action sur la phagocytose aussi bien que par l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes [78].

Fonctionnement de la thyroïde

Le sélénium est nécessaire à l'action des hormones thyroïdiennes, car les trois désiodases (5'DI, 5'DII et 5'DIII), essentielles pour la régulation des taux de T3, sont des sélénoprotéines [79]. L'importance du sélénium dans le fonctionnement de la thyroïde est illustrée par le fait que, en cas de déficit alimentaire en sélénium dans la thyroïde, comme dans le cerveau, les taux de sélénium sont prioritairement maintenus. Une interaction du sélénium avec l'iode est également décrite, la carence séléniée aggravant le déficit iodé et ses conséquences [80].

Autres rôles biologiques du sélénium

Détoxification des xénobiotiques et des métaux lourds

Les rôles essentiels précédemment décrits sont complétés par d'autres fonctions essentielles du sélénium, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) ou son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques.

Métabolisme de l'acide arachidonique

En agissant à plusieurs niveaux dans la régulation des métabolites oxygénés de l'acide arachidonique, le sélénium module l'agrégation plaquettaire. Dans les déficits en sélénium, on constate une production accrue de TXA2 et une synthèse diminuée de PGI2, et donc une activation de l'agrégation plaquettaire.

❖ Conséquences des déficits

Des données récentes confirment le rôle majeur que joue le sélénium dans de nombreuses situations physiopathologiques.

Une carence modérée en sélénium, surtout lorsqu'elle est associée à un statut en vitamine E bas, semble accroître la sensibilité à diverses maladies dans lesquelles le stress oxydant est impliqué : maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires, infections virales, maladies neurodégénératives et cancers.

❖ Sources, biodisponibilité et interactions [81]

Ce sont les aliments protéiques (viandes, poissons, crustacés, abats, œufs, céréales) qui sont les plus riches en sélénium, mais leur biodisponibilité varie de 20 % à 50 % pour les produits de la mer et atteint plus de 80 % pour les céréales et la levure de bière. La sélénométhionine semble être le composé majeur des aliments solides, alors que le sélénium inorganique (sélénite et sélénate) est présent dans les eaux de boisson. Les groupes thiols et la vitamine C favorisent la biodisponibilité du sélénium, alors que les fibres et les métaux lourds la diminuent [82].

3-Zinc :

Si les carences profondes d'origine nutritionnelle ont disparu dans les pays industrialisés, des études menées dans de nombreux pays européens ou nord-américains ont montré que la fréquence des subdéficits y était encore non négligeable. Ces apports marginaux s'accompagnent de risques de déficits biologiques qui peuvent altérer l'immunité, la croissance, le fonctionnement cérébral, et la masse osseuse. La nécessité d'optimiser les apports en zinc par un conseil nutritionnel adapté devient donc un objectif de santé publique, surtout chez l'enfant ou le sujet âgé malnutri, et la question du bénéfice possible d'une supplémentation en zinc mérite d'être posée. [86], nous aborderons ici la prévalence et les

causes des déficits biologiques dans la population, ainsi que les bénéfices et limites apportés par une supplémentation en zinc.

❖ **Apports et déficits en zinc dans la population française [66, 86]**

Le zinc est certainement le micronutriment dont la biodisponibilité est la plus sensible aux déficits, en raison des nombreux facteurs alimentaires qui peuvent interférer avec cet élément. Certaines interactions sont bien décrites, notamment avec le fer, le calcium et les phytates qui diminuent son absorption, ou avec le thé, les fructo-oligosaccharides qui la favorisent. En France, le zinc est principalement apporté par la viande (43 %), les œufs (24 %), les produits laitiers (24 %), les céréales, les racines et les légumes secs (23 %). La biodisponibilité du zinc varie selon les situations physiologiques. Ainsi, avec l'âge, la capacité d'absorption diminue alors qu'elle augmente au cours du dernier trimestre de la grossesse et en cas d'allaitement. La biodisponibilité du zinc, dans le cadre d'une alimentation variée, est estimée à 20-30 %, mais elle peut s'élever à 50-55 % dans une alimentation à base de produits d'origine animale, et jusqu'à 60 % lorsque le zinc est ingéré seul. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) [66] prennent en compte cet effet du régime, et proposent deux types d'apports recommandés selon que l'absorption intestinale est basse (14 mg/j pour l'homme adulte et 12 mg/j pour la femme) ou haute (9 mg/j pour l'homme et 7 mg/j pour la femme). Chez la femme enceinte, ils sont estimés à 15 mg/j et sont accrus par la lactation (16 à 19 mg/j), Chez le nouveau-né à terme, ils sont de 100 µg/kg/j.

Des apports insuffisants et une biodisponibilité diminuée en relation avec des apports riches en phytates (dans les céréales non raffinées) sont la cause la plus fréquente de déficits biologiques en zinc mais ceux-ci peuvent aussi être associés à une pathologie comme l'alcoolisme, l'insuffisance hépatique ou rénale, la malabsorption ou l'ostéoporose. Certains facteurs environnementaux augmentent les besoins en zinc. La consommation de tabac, d'alcool, les polymédications ou la survenue de maladies comme le diabète qui, en augmentant la fuite urinaire de cet élément, diminuent le statut en zinc devraient s'accompagner d'une augmentation des apports en zinc. Des efforts physiques importants peuvent également conduire à une forte élimination du zinc par la sueur (13,7 mg/j versus 0,8 mg/j chez les sédentaires) et par l'augmentation de l'excrétion urinaire. Cette perte est prise en considération avec une augmentation des ANC chez les sportifs [66]. Enfin les mono-

supplémentations en calcium ou en fer sous forme de suppléments ou d'aliments fortifiés, en réduisant l'absorption du zinc, exposent à un risque de carence [87-88] et devraient s'accompagner d'une augmentation des apports zinciques. Une supplémentation de 600 mg en calcium peut diminuer de 50 % l'absorption du zinc [88]. En outre, le rapport fer/zinc ne devrait pas être supérieur à 2, pour éviter les effets négatifs du fer sur l'absorption du zinc [86], un risque qui ne doit pas être sous-estimé chez les jeunes enfants nourris avec des aliments enrichis en fer [89].

Les valeurs normales de la zincémie chez l'homme sont comprises entre 12,3-16,9 $\mu\text{mol/l}$. Les déficits biologiques modérés (sans signes cliniques) sont définis pour des zincémies inférieures à 10,7 $\mu\text{mol/l}$ et inférieures à 6 $\mu\text{mol/l}$ dans le cas de déficits sévères [86]. Les études sur les apports dans la population sont en moyenne de 10 mg/j chez les hommes, mais seulement de 8 mg/j chez les femmes. Malgré des apports sous-optimaux, les mécanismes d'adaptation de l'homéostasie du zinc pourraient expliquer la rareté des déficits biologiques dans la population adulte générale.

Les *sujets âgés* en raison d'une insuffisance d'apport associée à des troubles de l'absorption dus au vieillissement des cellules de la muqueuse intestinale, sont particulièrement exposés à un risque de déficit. Une diminution du statut biologique en zinc avec l'âge est généralement admise. Cependant, dans cette population, les déficits biologiques sont très différents selon qu'il s'agit de sujets vivant à domicile et apparemment en bonne santé ou de sujets institutionnalisés.

L'ensemble des études chez les sujets âgés vivant à domicile suggère que les déficits en zinc chez les sujets âgés en apparente bonne santé sont faibles [90] et, selon l'AREDS Study [91], une zincémie de 14 $\mu\text{mol/l}$ serait prédictive d'un meilleur état de santé. L'étude européenne Zénith a comparé les apports et les statuts en zinc de sujets âgés de plus de 55 ans et ceux de plus de 70 ans vivant à domicile. Les apports étaient respectivement de 10 mg/j et 12 mg/j chez les femmes et les hommes quel que soit le groupe d'âge [90], et les déficits d'apports (moins des deux tiers des recommandations) étaient faibles pour les deux populations : 3,20 % et 3,15 % pour les hommes et femmes de plus de 55 ans et de 0 % et 3,55 % pour les sujets de plus de 70 ans. Les sujets de plus de 70 ans avaient une densité nutritionnelle en zinc significativement plus élevée $1,41 \pm 0,76 \text{ mg/MJ/j}$ versus $1,29 \pm 0,38 \text{ mg/MJ/j}$ ($p < 0,0001$).

La zincémie était similaire entre les deux groupes ($12,98 \pm 1,72$ et $13,21 \pm 1,50$ $\mu\text{mol/l}$ chez les sujets de plus de 55 ans et de plus de 70 ans respectivement). Les déficits biologiques ($\text{Zn} < 10,7$ $\mu\text{mol/l}$) concernaient seulement 4,8 % des sujets de plus de 55 ans et 5,6 % des sujets des plus de 70 ans. Ces résultats sont confirmés par d'autres études de cohorte [92]. Chez des centenaires, moins de 3 % des sujets présentaient des déficits en zinc [93]. En revanche, chez les sujets âgés institutionnalisés, les apports sont faibles, de l'ordre 7 mg/j évalués par la méthode des repas dupliqués [94], et les déficits biologiques sont fréquents, de 28 % à 61 % des sujets selon les études [95, 96]. Dans d'autres situations physiologiques comme la grossesse ou la convalescence post-catabolique, les déficits sont associés à une utilisation accrue.

Chez des femmes enceintes, nous avons observé un déficit biologique dès la 14^e semaine de gestation (c'est-à-dire avant même l'hémodilution) chez 54 % d'entre elles ($\text{Zn} < 10,7$ $\mu\text{mol/l}$), et 76 % présentaient un taux en dessous du seuil des valeurs normales ($\text{Zn} < 11$ $\mu\text{mol/l}$) [97], alors que, parallèlement, une anémie était présente chez seulement 4 % d'entre elles. Les déficits en zinc de la femme enceinte pourraient être aggravés en cas de supplémentation martiale [98], fréquemment prescrite pendant la grossesse, et il conviendrait donc, dans ce cas, de veiller à augmenter les apports en zinc. *Chez les nourrissons* de faible poids de naissance et allaités par des laits artificiels [89], les risques de carences sont plus fréquents. La biodisponibilité du zinc dans le lait maternel est évaluée à 80 %, contre seulement 30-35 % avec une alimentation à base de lait de vache reformulé. *Chez le prématuré*, les carences sont aggravées par l'immaturation des mécanismes de transport du zinc, ou par une nutrition artificielle prolongée non supplémentée. Parmi les autres groupes de la population à risque de déficits d'apport, on trouve *les végétariens et végétaliens*, car leur alimentation est riche en phytates et dépourvue de source animale de zinc, et *les fumeurs*, car la présence d'un chélateur de zinc parmi les constituants de la fumée de cigarette appauvrit leur statut.

❖ **Conséquences des déficits en zinc**

Parmi les nutriments immunomodulateurs, le zinc occupe une place importante [99]. Il participe à l'intégrité du système immunitaire affectant à la fois l'immunité non spécifique et celle acquise, avec une susceptibilité accrue aux infections liée à un déficit des fonctions immunes. Le zinc est indispensable aux activités de synthèse des acides nucléiques, ce qui

peut expliquer le rôle négatif du déficit en zinc sur la lymphopoïèse. Les déficits en zinc sont également associés à une augmentation de l'apoptose des lymphocytes et à une lymphopénie [100]. Inversement, les concentrations plasmatiques en zinc sont influencées par les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL-6], TNF- α) et par l'homéostasie des métallothionéines, qui est, de plus, aussi affectée par la production de cytokines pro-inflammatoires. L'une des cibles majeures du zinc est le facteur de transcription NF- κ B, impliqué dans l'expression des protéines des facteurs de régulation des gènes des cytokines. L'effet du zinc a été attribué à la suppression de la phosphorylation et de la dégradation du facteur inhibiteur I κ B. Il n'est donc pas surprenant que des déficits en zinc soient associés à des états d'inflammations chroniques, comme c'est le cas chez les sujets âgés. Le zinc est également indispensable à l'activité biologique de la thymuline, hormone thymique nécessaire à la maturation des lymphocytes T. Le zinc est aussi le centre actif de l'enzyme carboxypeptidase intervenant dans l'activité des fractions C3a et C5a du complément, connues pour leurs propriétés chimiotactiques et anaphylactiques. *Au cours du vieillissement*, les déficits en zinc ont été impliqués dans l'altération du goût (la gustine est une hormone à zinc) mais surtout dans la baisse de la fonction immune [96, 99]. Chez les sujets âgés, les carences en zinc sont associées à une plus grande incidence des infections et à un défaut de cicatrisation des plaies lié aux dysfonctionnements de la fonction immunitaire [86]. Chez les sujets âgés, plusieurs études avec une supplémentation en zinc (< 50 mg/j) suggèrent un bénéfice biologique, mais ces effets sont modestes, notamment chez les sujets vivants à domicile et apparemment en bonne santé. L'augmentation des métallothionéines avec l'âge séquestre le zinc, conduisant à une plus faible disponibilité de cet élément en cas d'agression et d'inflammation. Ce phénomène serait impliqué dans l'altération de la réponse anti-inflammatoire et immune chez les sujets âgés. La carence en zinc diminue le renouvellement des entérocytes et la taille des villosités, ce qui peut expliquer une plus grande susceptibilité du système gastrointestinal au déficit en zinc. Les diarrhées aggravent ce déficit, et entraînent dès les premiers jours une baisse des taux sanguins de zinc proportionnelle à la durée des troubles. Une supplémentation en zinc (5 mg/kg par jour) semble apporter un bénéfice clinique et une diminution de la perméabilité intestinale [99]. Le zinc à la dose de 20 mg/j associé à du sélénium à 100 μ g/j, conduit, chez des sujets fragilisés institutionnalisés

[96], à une diminution de l'incidence des infections bronchopulmonaires. *Chez les grands brûlés* [101], les effets bénéfiques d'une supplémentation combinée (Zn, Se, Cu) s'accompagnent d'une baisse des infections nosocomiales. Le rôle cicatrisant du zinc, important chez le sujet âgé, a également été évoqué chez le grand brûlé sans que des conclusions claires puissent être avancées.

Chez l'enfant, nous ne disposons pas de suffisamment de résultats sur les effets d'une supplémentation pour affirmer qu'une supplémentation en zinc améliore l'immunité. Cependant, certains auteurs suggèrent une diminution de l'incidence des diarrhées et de leurs sévérités après des essais de supplémentation randomisés en double aveugle avec des doses de l'ordre de 10 mg/j. D'autres études sont nécessaires pour confirmer le bénéfice des supplémentations dans cette affection. Chez l'enfant et l'adolescent, le risque lié au déficit en zinc concerne surtout le retard de croissance et les troubles de maturation des gonades.

❖ Toxicité des apports au-delà des apports nutritionnels conseillés

La limite de sécurité européenne est de 25 mg/j. Avec des doses supérieures à 30 mg/j, ou, selon les études, à 50 mg/j, apparaissent des baisses de la ferritine, de la cuprémie, de la superoxydedismutase cuivre-zinc dépendante, du cholestérol HDL, ainsi qu'une augmentation des lipoperoxydes [102] avec un effet négatif sur l'immunité. La description d'anémie par déficit en cuivre secondaire à un excès de zinc, bien que rare, est une réalité. Des doses élevées (> 150 mg/j) sont immunosuppressives. Une monosupplémentation à long terme (supérieure à 30 jours) au-delà de 30 mg/j ne devrait donc se faire que sous contrôle médical.

4-Fer :

La carence en fer constitue toujours dans le monde, à l'aube du XXI^e siècle, la déficience nutritionnelle la plus fréquente. En effet, bien que ce soit l'élément le plus largement représenté sur l'écorce terrestre, et que de nombreux aliments soient riches en fer, seule une petite fraction du fer alimentaire est réellement absorbée, faisant du besoin nutritionnel en fer l'un de ceux dont la couverture chez l'homme est la plus difficile. Les périodes de croissance durant la petite enfance, ou la grossesse, sont des situations physiologiques exposant à un risque élevé de carence. Compte tenu de son important retentissement pathologique, à la fois hématologique et extrahématologique (fonction cognitive, infections), la carence en fer représente l'un des enjeux majeurs de santé publique. Cependant, des données récentes

suggèrent qu'un excès de fer ne serait pas non plus sans risques, ce qui pourrait, dans les pays industrialisés et si ces études étaient confirmées, constituer également et paradoxalement un autre enjeu de santé publique. Plus que tout autre élément, le fer semble bien présenter les deux faces de Janus. On dit souvent du métabolisme du fer qu'il est en circuit fermé, car le fer est peu excrété et, de ce fait, sa régulation se fait essentiellement dans des sites d'absorption au niveau proximal de l'intestin. Des découvertes importantes ont permis de mieux comprendre les mécanismes mis en place dans la cellule pour à la fois optimiser son absorption par l'organisme en cas de déficits d'apport, mais aussi pour se protéger du fer en cas d'excès [103].

❖ **Besoins en fer et apports nutritionnels conseillés**

Le besoin moyen en fer correspond à la quantité de fer qui, une fois absorbée, permet d'équilibrer les pertes (sueur, selles, urines, menstruations chez la femme), assurant ainsi l'homéostasie du fer. Ce besoin est de l'ordre de 1 mg/j chez l'homme et de 2 mg/j chez la femme jeune, mais varie selon les circonstances physiologiques. À certaines périodes de la vie, dans les situations de croissance (jeune enfant, grossesse), ce besoin devient particulièrement important, ce qui fait de ces groupes de populations ceux présentant les plus forts risques de carence en fer.

Le besoin nutritionnel est calculé en prenant en considération la quantité de fer qui doit être réellement ingéré pour que le besoin physiologique soit satisfait. Ce besoin nutritionnel a été établi pour la population française sur la base d'une absorption de 10 % du fer par un régime alimentaire de type français. Pour le fer, ce besoin nutritionnel correspond aux apports nutritionnels conseillés pour la population française [66].

Les causes de saignements même minimes et répétés (fibromes, hémorroïdes, épistaxis, gingivorragies), constituent un facteur de risque supplémentaire de déséquilibre de la balance en fer, et doivent être associées à une augmentation des apports. Compte tenu de la variation de biodisponibilité du fer selon la qualité du régime : de l'ordre de 5 % pour le fer héminique que l'on trouve dans les végétaux et légumineuses en moyenne, contre 25 % pour le fer héminique que l'on trouve dans les viandes, les apports seront également à moduler. En France, l'alimentation contient en moyenne 7 mg de fer pour 1 000 kcal, essentiellement sous forme non héminique, ce qui rend difficile la couverture des besoins élevés [105].

La carence en fer est la première déficience nutritionnelle chez l'Homme dans le monde. Elle concerne 39 % des enfants de moins de 5 ans, 48 % des enfants de 5 à 14 ans. Quarantedeux pour cent des femmes et 52 % des femmes enceintes seraient anémiques, dont la moitié serait due à des anémies ferriprives. Bien que cette affection touche plus particulièrement les pays en voie de développement, les femmes enceintes et les enfants des pays industrialisés sont aussi concernés. En Europe, 10 % à 20 % des femmes en âge d'avoir des enfants ont des déficits en fer. Aux États-Unis, elles sont 9-11 % à être déficientes et 2-5 % à présenter une anémie. Les déficits en fer sont généralement 2,5 fois plus élevés que les anémies.

❖ Rôles physiologiques

Compte tenu du rôle prépondérant du fer dans de nombreuses réactions enzymatiques participant au métabolisme énergétique (pyruvate-malate oxydase, succinate oxydase, cytochromeoxydase), de son rôle dans le transport d'oxygène et dans le transport d'électrons nécessaires au bon fonctionnement de la respiration mitochondriale d'énergie, il n'est pas surprenant que le fer intervienne dans des fonctions physiologiques importantes comme l'immunité, le fonctionnement cérébral et le métabolisme énergétique [104]. En particulier, le fer semble essentiel au développement et au fonctionnement des neurones dopaminergiques.

❖ Conséquences des déficits en fer

La meilleure compréhension du métabolisme du fer conduit à considérer aujourd'hui le statut martial des populations en fonction de l'état des réserves (ferritine) plutôt que par l'existence d'une anémie. Toutefois, en dehors d'une anémie franche, les symptômes cliniques associés à un déficit en fer, mesuré par une ferritine basse sans anémie ferriprive, ne sont pas clairement définis. Les supplémentations orales les plus souvent préférées sont les sels ferreux (sulfate ferreux et gluconate ferreux) en raison de leur forte biodisponibilité et de leur faible coût. Bien que leur biodisponibilité soit meilleure à distance des repas, on peut les proposer au cours des repas en raison de leurs effets secondaires (nausées, douleurs épigastriques). Une supplémentation alternative peut être encouragée : elle consiste à prendre le supplément tous les deux à trois jours, ce qui permet d'augmenter la fraction de fer absorbé.

❖ Conséquences d'un excès de fer

À l'opposé, le risque associé à des réserves élevées, sans surcharge en fer, ne doit pas non plus être négligé.

Chez des *enfants non anémiques*, les suppléments martiaux ont été associés à un effet négatif sur le gain de poids et la taille des enfants [103].

Chez la *femme enceinte*, une hémoglobine supérieure à 130 g/l augmenterait le risque de morbidité chez l'enfant (petit poids de naissance, plus faible score d'Apgar), et une ferritinémie élevée chez la mère est associée à un risque plus élevé de diabète gestationnel et d'éclampsie [106]. Une diminution de la viscosité, gênant les échanges foetoplacentaires, serait à l'origine de ces effets négatifs sur le fœtus, alors que les propriétés prooxydantes du fer ont été mises en cause dans l'étiopathogénie de l'éclampsie et du diabète gestationnel. L'hémodilution apparaît ainsi comme un facteur physiologique de protection. En ce qui concerne l'*excès de fer et les pathologies oxydatives*, on dispose aujourd'hui de nombreuses études à la fois prospectives et cas-contrôles rapportant qu'une ferritine élevée pourrait prédisposer à une augmentation de nombreuses pathologies oxydatives chroniques (diabète de type II, maladies cardiovasculaires, cancer, maladies neurodégénératives) [107]. Les propriétés pro-oxydantes du fer ont été mises en cause dans l'étiologie de ces pathologies. Une ferritine élevée a été également associée à une augmentation du risque infectieux, du cancer du côlon, et des maladies cardiovasculaires, même si ce résultat n'est pas retrouvé par toutes les études [108]. Plusieurs études publiées au cours de ces dernières années rapportent une relation entre hyperferritinémie et pathologies métaboliques (syndrome d'insulinorésistance, diabète de type 2) [108,109]. Des études sont cependant nécessaires pour mieux comprendre les conséquences d'une ferritine élevée comme promoteur d'une production de fer libre toxique. Même si la part d'un syndrome inflammatoire dans l'hyperferritinémie constatée est difficile à apprécier, le risque associé à un statut martial élevé ne doit pas être sous-estimé, car cette relation est également décrite en cas de consommation élevée de viandes rouges (≥ 5 fois par semaine versus ≤ 1 fois par semaine) [110]. La Women Health Study, après 10 ans de suivi d'une cohorte de 32 826 femmes exemptes de pathologies à l'entrée, montre une augmentation du risque de diabète de type 2 chez celles qui présentaient un taux de ferritine élevé à l'inclusion. Toutes ces hypothèses

doivent être confirmées pour justifier l'utilisation de la ferritine comme un marqueur précoce clinique dans cette pathologie, permettant de moduler les recommandations nutritionnelles [111].

5-Cuivre :

L'apport journalier recommandé est de 900 ug. Le cuivre est absorbé par un mécanisme spécifique de transport intestinal, il est porté vers le foie où il est lié à la céruloplasmine, qui circule de manière systémique et délivre le cuivre pour des tissus cibles dans le corps.

Le cuivre est largement excrété par l'intermédiaire de la bile, et ensuite dans les matières fécales. L'absorption et l'excrétion varient avec les niveaux du cuivre alimentaire, fournissant un moyen de l'homéostasie du cuivre. Le cuivre sert en tant que composant d'un grand nombre d'enzymes, y compris les amino-oxydases, ferroxidases, la cytochrome c oxydase, la dopamine β -hydroxylase, la superoxydedismutase, et la tyrosinase.

La carence alimentaire est rare, elle a été observée chez le prématuré et les nourrissons de faible poids à la naissance nourris exclusivement de lait de vache et les individus suivant un régime sur long terme sans cuivre.

Les manifestations cliniques de la carence comprennent une dépigmentation de la peau et des cheveux, troubles neurologiques, leucopénie, anémie hypochrome microcytaire, et anomalies squelettiques. L'anémie résulte des difficultés de l'utilisation du fer et est donc une forme conditionnée de l'anémie ferriprive. Le syndrome de carence est également observé dans la maladie de Menkes, une maladie héréditaire rare associée à l'utilisation réduite de cuivre.

La toxicité aiguë par le cuivre a été décrite après l'ingestion orale ou l'absorption excessive de sels de cuivre appliqués sur la peau brûlée. Manifestations plus légères nausées, vomissements, douleurs épigastriques et diarrhées; coma et nécrose hépatique peuvent survenir dans les cas graves. La toxicité peut être vue avec des doses aussi faibles que 70 mg / kg / jour.

La toxicité chronique est également décrite. La maladie de Wilson est une maladie héréditaire rare associée à des niveaux anormalement bas de céruloplasmine et l'accumulation de cuivre dans le foie et le cerveau, conduisant éventuellement à des dommages à ces deux organes, la limite supérieure tolérée est de 10mg

6-Fluore :

Plus communément connu par sa forme ionique, le fluorure. Il est incorporé dans la structure cristalline de l'os, ce qui modifie ses caractéristiques physiques.

La prise d'une dose $< 0,1$ mg / jour chez les nourrissons et $< 0,5$ mg / jour chez les enfants est associée à une incidence accrue de caries dentaires. Apport optimal chez les adultes est entre 1,5 et 4 mg / jour, l'apport journalier recommandé est de 3 mg pour la femme, et 4 mg pour l'homme.

L'ingestion aiguë d'une dose > 30 mg / kg du poids corporel est susceptible de causer la mort. L'apport chronique excessif ($0,1$ mg / kg / jour) conduit à des taches sur les dents (fluorose dentaire), calcification des tendons et ligaments, exostoses et peut augmenter la fragilité des os, la limite supérieure tolérée est 10 mg.

7-Iode :

L'apport journalier recommandé en iode est de 150 µg. Il est facilement absorbé de l'alimentation, concentré dans la thyroïde, et intégré dans les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Ces hormones circulent sous forme liée à la thyroxine-binding globulin et modulent les dépenses énergétiques au repos et dans la croissance et le développement humain.

En l'absence de supplémentation chez les populations qui dépendent principalement de la nourriture des sols à faible teneur en iode avoir la carence en iode est endémique. La carence en iode de la mère conduit à la déficience fœtale, qui produit l'avortement spontané, la mort à la naissance, l'hypothyroïdie, le crétinisme ou le nanisme. Des déficits cognitifs permanents peuvent résulter de la carence en iode au cours des 2 premières années de vie. Chez l'adulte, hypertrophie compensatrice du goitre thyroïdien se produit avec degrés variables de l'hypothyroïdie.

De fortes doses (> 2 mg / jour chez l'adulte) peuvent induire l'hypothyroïdie par blocage de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La supplémentation en iode > 100 mg / jour pour une personne qui autrefois a présenté une déficience induit l'hyperthyroïdie. La limite supérieure tolérée est 1.1 mg.

8-Manganèse :

L'apport journalier recommandé est de 1,8 mg pour la femme et 2,3 mg pour l'homme, c'est un composant de plusieurs métalloenzymes. La plupart du manganèse se trouve dans les mitochondries, où il est un composant de la superoxyde dismutase.

La carence en manganèse chez l'être humain n'a pas été démontrée de façon concluante. Il est dit qu'elle provoque l'hypercholestérolémie, la perte du poids, le changement des cheveux et des ongles, la dermatite, et une altération de la synthèse des protéines vitamine K-dépendantes.

La toxicité par ingestion orale est inconnue chez l'homme. Inhalation toxique provoque des hallucinations, et des troubles de mouvements extrapyramidaux. La limite supérieure tolérée est 11 mg.

9-Molybdène :

L'apport journalier recommandé est 45 µg. Il est un cofacteur de plusieurs enzymes, xanthine oxydase et sulfite oxydase.

Un cas probable de carence humaine est décrit comme étant secondaire à l'administration parentérale de sulfite et entraîne une hyperoxypurinémie, une hypouricémie, et une faible excrétion de sulfates.

La toxicité du Molybdène n'est pas bien décrite chez l'homme, bien qu'il puisse interférer avec le métabolisme du cuivre à des doses élevées. La limite supérieure tolérée est 2 mg [62].

II-2-4 Acides gras essentiels :

A-Définition :

Les acides gras sont des acides carboxyliques à longue chaîne carbonée ayant un nombre pair d'atomes de carbone, une extrémité acide carboxylique (-COOH) et une extrémité méthyle (-CH₃). Ces acides gras peuvent être saturés ou non, selon l'absence ou la présence de doubles liaisons entre les atomes de carbone. Il existe des acides gras saturés (absence de doubles liaisons), monoinsaturés (une double liaison) ou polyinsaturés (plusieurs doubles liaisons).

Les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3, dont l'acide éicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide α -linoléinique, et ceux de la famille des oméga 6, dont l'acide arachidonique et l'acide linoléique, sont des acides gras dits « essentiels » dans la mesure où ils ne sont pas ou peu synthétisés par les animaux terrestres y compris l'Homme. En effet, certaines doubles liaisons ne peuvent être créées par les enzymes animales, c'est pourquoi ces animaux sont directement dépendants de leur apport alimentaire. Ces acides gras doivent donc être présents dans l'alimentation pour satisfaire les besoins de l'organisme. Ces molécules sont respectivement caractérisées par une double liaison entre le 3ème et le 4ème carbone et entre le 6ème et le 7ème carbone à partir du groupe méthyl-terminal. A partir de ces acides gras essentiels, tous les autres acides gras nécessaires à l'organisme peuvent être synthétisés [112].

Tableau VI: *Acides gras essentiels les plus fréquemment rencontrés en alimentation et leur formule chimique [112].*

Nom de l'acide gras	Formule chimique	Source alimentaire
Acide linoléique	C 18 : 2 ω6	Toutes huiles végétales
Acide alpha-linolénique	C 18 : 3 ω3	Huiles de soja, colza, lin
Acide dihomo-gamma-linolénique	C 20 : 2 ω6	Poissons gras
Acide arachidonique	C 20 : 4 ω6	Graisse de porc, poulet
Acide éicosapentaénoïque (EPA)	C 20 : 5 ω3	Poissons gras
Acide docosahexaénoïque (DHA)	C 22 : 6 ω3	Poissons gras

B-Appports recommandés :

Les autorités sanitaires européennes ont établi des recommandations concernant les apports en acides gras polyinsaturés chez les adultes : pour la consommation d'oméga-3 : 2 g/jour d'acide alpha-linolénique (AAL) et 250 mg/jour d'acide eicosapentaénoïque (AEP) et d'acide docosahéxaénoïque (ADH), acide gras oméga-3 à longue chaîne ; pour la consommation d'oméga-6 : 10 g/jour d'acide linoléique (AL).

Aux États-Unis, les apports adéquats pour adultes ont été fixées à 1,6 g d'acides gras oméga-3 (AAL) par jour pour les hommes et 1,1 g par jour pour les femmes et à 17 g d'acides gras oméga-6 (AL) par jour pour les hommes (âgés entre 19 et 50 ans) et 12 g par jour pour les femmes (âgées entre 19 et 50 ans).

L'American Heart Association recommande de consommer du poisson (particulièrement du poisson gras tel que le maquereau, la truite de lac, le hareng, les sardines, le thon albacore et le saumon) au moins 2 fois par semaine.

Une alimentation équilibrée doit contenir 2 à 4 fois plus d'acides gras oméga-6 que d'acides gras oméga-3.

C-Rôles physiologiques des acides gras essentiels :

On peut distinguer deux fonctions principales aux AGE, structurale et dynamique, et une troisième fonction de découverte récente comme ligand des récepteurs aux cannabinoïdes.

1-Fonction structurale au niveau membranaire :

Elle doit être considérée comme une fonction structuro-modulatrice [113]. Les AG représentent les éléments fondamentaux des lipides membranaires constitués par la somme de phospholipides et des glycolipides. Ces lipides complexes représentent 70 à 90 % des lipides totaux membranaires. À chaque classe de phospholipides est associée une tête polaire présentant une charge électrique caractéristique qui, du fait de son caractère hydrophile, se maintient à la surface de la membrane et crée ainsi des charges superficielles négatives, positives ou nulles. Certaines classes de phospholipides se comportent comme des activateurs spécifiques de systèmes enzymatiques membranaires. C'est le cas notamment du phosphatidyl inositol pour la phosphatase alcaline et l'adényl cyclase du muscle cardiaque, de la phosphatidyl sérine pour la Na⁺/K⁺-ATPase, et la protéine kinase C, ou de la phosphatidyl choline pour l'acide uridine diphosphorique (UDP) glucuronyl transférase. Les modifications de la composition en AG de la matrice phospholipidique, sous l'effet de facteurs nutritionnels notamment, induisent une modulation des propriétés des structures membranaires intrinsèques à activité biologique (enzymes, transporteurs, récepteurs à low density lipoprotein [LDL], à insuline) en modifiant la fluidité (ou microviscosité) de la membrane sous l'effet d'une augmentation du nombre ou de la position des doubles liaisons. La définition d'un rapport ω_6/ω_3 optimal au niveau de chaque membrane et pour chaque type d'activité physiologique pourrait en découler. Toutefois, le 22:6 ω_3 est un des seuls AGPI constitutifs des phospholipides membranaires à potentialiser de façon directe et/ou indirecte spécifiquement l'activité d'enzymes impliquées dans la voie de synthèse des seconds messagers (phospholipase A2, protéine kinase C, protéine G).

Le rôle structural des AGE s'exprime aussi, bien entendu, au niveau du cerveau et de la rétine [114, 115] puisque les phospholipides des membranes neuronales y sont très riches en DHA, mais aussi en 22:6 ω_6 (ω_6 DPA) qui s'incorpore aussi vite. Toutefois, dans l'astrocyte, le

principal produit du métabolisme des AGE est le DHA pour la famille $\omega 3$ et l'AA pour la famille $\omega 6$. Mais bien que la fourniture d'AGPI $\omega 6$ au cerveau à partir du flux plasmatique soit plus élevée, c'est le DHA, plus que le $\omega 6$ DPA, qui s'accumule le plus dans les membranes du cerveau et de la rétine. Mais le 22:6 $\omega 3$ peut jouer un rôle biologique tout aussi capital dans d'autres tissus : dans le muscle par exemple, il module la réponse à l'insuline du transport du glucose et des acides aminés.

2-Fonction dynamique :

Elle est liée à la production d'eicosanoïdes et d'autres médiateurs cellulaires lipidiques à partir de certains dérivés supérieurs des AG indispensables. Bien que fondamentale, cette fonction ne correspondrait qu'à une part infime des besoins en AGE.

✓ Eicosanoïdes

Trois AGPI conduisent à ces médiateurs : le 20:3 $\omega 6$, le 20:4 $\omega 6$ (et accessoirement le 22:4 $\omega 6$) et le 20:5 $\omega 3$. Les AGPI sont libérés de leur liaison aux phospholipides membranaires par l'action d'une enzyme membranaire, la phospholipase A2, calcium dépendante, enzyme des voies métaboliques d'aval qui agit sur son substrat, les phospholipides de membrane, pour libérer l'AA. La voie des PG est ensuite ouverte à partir des cyclo-oxygénases (spécifiques du monde animal) et celle des leucotriènes (LT) à partir des lipo-oxygénases (communes au monde végétal et animal). La biosynthèse de ces dérivés dépend de l'équipement enzymatique de la population cellulaire.

• **Prostaglandines : [116]**

Ce sont des dérivés d'AG à chaîne longue hydroxylés et pourvus d'un cycle à 5 C dont la production est une des composantes du métabolisme des AGPI des phospholipides membranaires. La PGH synthétase est un complexe multienzymatique qui comprend une activité cyclo-oxygénasique (COX, COX1 dans les plaquettes et COX2 dans les cellules endothéliales) conduisant à des endoperoxydes PGG instables, et une activité peroxydasique conduisant à une endoperoxyde PGH. Ce composé relativement instable est un substrat pour diverses activités enzymatiques variables selon le type cellulaire considéré. Dans la paroi vasculaire, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses ont une prostacycline synthétase et les plaquettes sanguines ont une thromboxane (TX) synthétase.

– À partir de l'AA. Issue du PGH2 la PGI2 ou prostacycline est produite dans l'endothélium

et la TXA2 est produite au niveau plaquettaire. Les PGE2, D2, F2 α sont également produites à partir du PGH2.

– À partir du 22:4 ω 6 (dérivé de l'AA), deux PG sont produites, le dihomom-PGI2 dans l'endothélium et le dihomom-TXA2 au niveau des plaquettes.

– À partir du DHGLA est produite la PGE1.

– À partir de l'EPA, la PGE3 et la PGI3 sont des prostacyclines produites dans l'endothélium (mais aussi la PGD3 et la PGF3 α ; laTXA3 est d'origine plaquettaire.

Les PG ont des fonctions dans l'hémostase et la thrombose (agrégation plaquettaire), l'inflammation et la vasomotricité, mais aussi la cytoprotection, l'apoptose... Elles exercent leurs effets par l'intermédiaire de récepteurs ; il existe des sous-populations de récepteurs au TXA2.

- **Leucotriènes :**

Les LT sont des médiateurs lipidiques de structure linéaire, libérés au niveau des leucocytes et des plaquettes notamment. Ils sont impliqués dans les réactions inflammatoires vasculaires, bronchiques, allergiques, immunitaires, chimiotactiques.

– À partir de l'AA. Sous l'effet d'une 5 lipo-oxygénase, l'AA conduit à un précurseur commun hydroperoxyde, le 5 HPETE, puis sous l'effet d'une LTA4 synthétase au LTA4, LT instable, puis à deux types de dérivés de celui-ci, le LTB4 pro-inflammatoire et puissant agent chimiotactique et le LTC4 conduisant successivement au LTD4 et auLTE4. Ces LT ont un très fort pouvoir bronchoconstricteur et sont les composants de la slow reacting substance of anaphylaxis (SRSA). D'autres lipo-oxygénases conduisent à d'autres dérivés oxygénés : la 15 lipo-oxygénase conduit au 15 HPTE ; la 12 lipo-oxygénase conduit au 12 HPETE puis au 12 HETE libéré avec le TXA2 lors de l'activation et de l'agrégation plaquettaire, et aboutit à un isomère inactif du LTB4. Les cellules endothéliales sécrètent aussi, en même temps que la PGI2, le 12 HETE. Les cellules musculaires lisses le métabolisent en trois principaux dérivés selon deux voies : d'une part, il subit une bêta-oxydation [16:3(8-OH)] et d'autre part, il est réduit en 20:3(12-OH) par une 10-11 réductase et cet intermédiaire est lui-même transformé par bêta-oxydation en 16:2(8-OH) [116]. Le rôle des métabolites du 12 HETE s'exerce sur l'inflammation, la fluidité membranaire, l'expression des récepteurs membranaires, l'athérogenèse (migration et prolifération cellulaires), le métabolisme et l'hydrolyse du

cholestérol dans les cellules musculaires lisses.

– À partir du DHGLA, la production de LTB₄ dans les polynucléaires neutrophiles est réduite.

– À partir de l'EPA. Sous l'effet d'une 5 lipo-oxygénase sont produits les LTB₅, LTC₅ et LTD₅ anti-inflammatoires. La transformation du 20:5 ω 3 en LTB₅ est doublement moins efficace que celle du LTB₄ à partir du 20:4 ω 6 puisqu'elle est quantitativement moins importante ; et elle conduit à une LTB₅ beaucoup moins chimiotactique. L'EPA inhibe en outre la production de LTB₄. L'EPA est un substrat privilégié pour la lipo-oxygénase par rapport à la cyclo-oxygénase. Le DHA est aussi un substrat pour la lipo-oxygénase.

Ainsi, parmi les AGPI, ceux de la série ω 3 semblent avoir des effets bénéfiques vis-à-vis de l'athéromatose, en partie en réduisant la production d'eicosanoïdes dérivés de l'AA dans les cellules sanguines et vasculaires. Toutefois, le nombre élevé de doubles liaisons conduit à la production d'hydroperoxydes susceptibles de modifier le statut antioxydant en générant des radicaux libres oxygénés, ce qui stimule l'expression de la glutathion peroxydase, épargne la vitamine E plaquettaire, et diminue l'expression de la PGH synthétase 1 ou COX1 probablement en réponse à l'induction du stress oxydatif.

✓ Autres médiateurs cellulaires lipidiques :

• « Plateletactivating factor » (PAF)-acéther :

C'est un phospholipide fonctionnel dont la biosynthèse est initiée par une phospholipase A₂ ; c'est le plus puissant activateur et antiagrégant plaquettaire connu. Il stimule la libération du platelet derived growth factor (PDGF) et, pour cela, est incriminé dans les mécanismes de l'athéromatose. En cas de déficit en 18:2 ω 6, le remplacement de la plus grande part de 20:4 ω 6 par du 20:3 ω 9 inhibe d'autant la synthèse de PAF (mais le 20:3 ω 9 est un bon substrat de la 12 lipo-oxygénase).

• **Isoprostanes : [117]**

En temps normal, dans les liquides biologiques, les isoprostanes sont en quantité une à deux fois plus importante que les dérivés des PG synthétisés par la cyclo-oxygénase et ont été longtemps confondus avec ceux-ci. Avec les PG, les isoprostanes appartiennent aux prostanoïdes mais sont issus d'une peroxydation non enzymatique de l'AA et ont une structure

prostaglandine-like. Ils sont augmentés en cas de stress oxydatif [118]. L'un d'entre eux, le 8-épirostaglandineF2 α a une action vasoconstrictrice sur les cellules musculaires lisses (notamment rénales), car il est capable d'activer des récepteurs du TX. Ils sont produits in situ sur les phospholipides oxydés contenant de l'AA et sont ensuite relargués sous l'effet d'une phospholipaseA2 dont l'un des rôles est d'éliminer les peroxydes de la membrane.

3-Ligands pour des récepteurs aux cannabinoïdes :

Il existe des composés endogènes qui se lient aux récepteurs aux cannabinoïdes : le premier isolé fut le N-arachidinoyléthanolamine appelé anandamide. De nombreux anandamides contenant du 20: ω 6 ou du 22:4 ω 6 (et peut-être des AG ω 3) ont été isolés, alors que le N-palmitoyléthanolamine est inactif. Ainsi, la découverte de l'anandamide ajoute une nouvelle molécule biologiquement active à la cascade issue de l'AA.

D-Carence :

Les carences en acides gras essentiels apparaissent chez les patients présentant une faible absorption chronique des graisses alimentaires, certains patients nourris en intraveineuse et des patients atteints de fibrose kystique.

Les trois derniers mois de la grossesse sont une période critique pour l'accumulation d'acide docosahéxaénoïque (ADH), acide gras de la famille des omega-3, dans le cerveau et la rétine. On estime ainsi que les enfants prématurés sont particulièrement vulnérables aux effets néfastes d'une carence en ADH. C'est pourquoi il a été proposé que les formules pour enfants prématurés soient supplémentées avec suffisamment d'ADH, afin de porter le taux sanguin et cellulaire en ADH des nouveaux-nés nourris avec une formule au même taux que celui des nourrissons allaités.

Les symptômes d'une carence en acides gras oméga-3 sont notamment une fatigue extrême, des troubles de la mémoire, une peau sèche, des problèmes cardiaques, des variations d'humeur ou dépression et une mauvaise circulation.

Les nourrissons qui n'ont pas reçu assez d'acides gras de la part de leur mère durant la grossesse risquent de développer des problèmes visuels et nerveux.

E-Toxicité :

Acides gras oméga-3

La consommation de doses élevées d'oméga-3 doit se faire avec prudence chez les personnes qui font facilement des ecchymoses, présentent des troubles de la circulation ou prennent des anticoagulants. En effet, une quantité excessive d'acides oméga-3 peut provoquer des saignements.

L'huile de poisson peut causer des flatulences, ballonnements, renvois et de la diarrhée.

Lors d'une consommation élevée de compléments à base d'huile de poisson, une augmentation du taux de sucre sanguin à jeun est parfois constatée chez les personnes souffrant de diabète de type 2. La surveillance par un professionnel de santé est recommandée.

Des études ont montré que certains acides gras oméga-3 peuvent réduire le risque de développer une dégénérescence maculaire. D'autres études suggèrent au contraire que la consommation de grandes quantités d'AAL peut accroître le risque de développer un tel trouble. Ces études étant peu concluantes, il est nécessaire de procéder à de nouvelles recherches afin d'évaluer un risque éventuel.

Certaines études ont montré que l'acide gras oméga-3 peut réduire le risque de développer certains cancers. Une analyse a au contraire suggéré que la consommation de grandes quantités d'AAL pouvait accroître le risque de développer un cancer de la prostate. Des études récentes et un rapport méthodique n'ont toutefois pas trouvé un tel lien.

Le poisson (et les compléments à base d'huile de poisson) peut contenir des contaminants nocifs tels que des métaux lourds (dont le mercure), des dioxines et des biphényles polychlorés (BPC). Une exposition excessive à ces substances toxiques peut causer des dommages au cerveau ou aux reins. Les fœtus, les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement vulnérables aux effets toxiques du mercure sur le cerveau. Afin de limiter l'exposition de ces groupes au mercure, les autorités sanitaires recommandent aux femmes qui sont susceptibles de tomber enceinte, aux femmes enceintes et aux femmes qui allaitent de ne pas consommer de poissons qui contiennent de hauts taux de mercure (par ex. requin, espadon, maquereau royal ou vivaneau doré) mais de consommer de préférence des poissons à teneur en mercure plus faible (par ex. thon, crevettes, saumon, loup de mer et colin).

Acides gras oméga-6

Les personnes atteintes de troubles épileptiques ne doivent pas consommer d'acides gras oméga-6 car selon certains rapports, ces compléments (par ex. l'huile de primevère du soir) provoquent des crises.

L'huile de bourrache, et éventuellement d'autres sources d'acide gamma-linolénique (AGL), ne devraient pas être consommées durant la grossesse car elles peuvent être nocives pour le fœtus et provoquer un accouchement prématuré. Il convient d'éviter la consommation d'AGL en quantités supérieures à 3 000 mg/jour. En effet, à ce stade, la production d'acide arachidonique (AA) augmente, ce qui peut accroître les inflammations.

Parmi les effets secondaires de l'huile de primevère du soir figurent les maux de tête, douleurs abdominales, nausées et selles diarrhéiques.

Des études animales ont montré que les acides gras oméga-6 (acide linoléique et acide arachidonique), tels que la graisse contenue dans l'huile de maïs, favorisaient le développement des cellules tumorales de la prostate. Davantage de recherches sont nécessaires afin d'évaluer les effets sur le développement du cancer chez l'homme [119].

F-Les sources d'acides gras essentiels :

Les acides gras polyinsaturés oméga 3 sont présents dans le saumon, le maquereau, le hareng, la truite (particulièrement riches en acides gras oméga 3 à longue chaîne tels que l'EPA et le DHA), les graines de colza, de lin et leurs huiles (particulièrement riches en acide α -linoléique). A l'inverse, les graines de tournesol, les germes de blé, les graines de sésame, les noix, le soja, le maïs et leurs huiles contiennent surtout des acides gras oméga 6.

Il vaut mieux privilégier les huiles de poisson pour favoriser un apport en EPA et DHA et avoir un effet anti-inflammatoire optimal, à l'inverse des sources végétales d'oméga 3 qui apportent principalement des précurseurs. Par contre, bien que les acides gras oméga 6 soient des activateurs de la cascade inflammatoire, il semble que l'augmentation de la consommation d'acide arachidonique ne soit pas à l'origine d'une augmentation de la production de ces cytokines [114].

II-2-5 Acides aminés :

La définition du besoin en acides aminés (aa) nutritionnellement indispensables, les conséquences des variations de l'apport en aa dans les régimes alimentaires et l'évaluation de la qualité des protéines alimentaires pour satisfaire les besoins de l'Homme sont des questions majeures de santé publique.

Les protéines sont des macromolécules constituées d'un enchaînement d'aa reliés par des liaisons peptidiques. Elles comptent parmi les principaux constituants de base de toutes les cellules animales et végétales. Elles représentent jusqu'à 50 % du poids sec d'un être vivant et constituent 15 à 20 % de notre apport énergétique quotidien. Les protéines alimentaires et corporelles sont les principales sources d'azote et d'aa, qui ont plusieurs fonctions métaboliques majeures : ce sont des substrats de la synthèse protéique, des précurseurs de composés azotés importants dans l'organisme (acides nucléiques, monoxyde d'azote, glutathion ...) et des substrats du métabolisme énergétique. Certains aa tels que la leucine ont également des fonctions régulatrices et des fonctions signal.

Il existe 20 aa constituants de protéines alimentaires. Si tous ces aa peuvent être considérés comme essentiels puisque nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, seuls neuf sont considérés comme nutritionnellement indispensables (aaI) chez l'homme (tryptophane, valine, leucine, isoleucine, lysine, thréonine, méthionine, phénylalanine, histidine). Le caractère indispensable de ces aa a été initialement défini sur la base de « l'impossibilité de l'organisme animal de les synthétiser à partir de composés normalement disponibles à une vitesse correspondant aux besoins ». D'un point de vue métabolique, on peut également distinguer les aa strictement indispensables, qu'on ne peut en aucun cas être synthétisés par l'organisme (lysine et thréonine) et les aa strictement non indispensables (sérine et acide glutamique) qui peuvent être synthétisés à partir de composés non aminés. Parmi les aa non indispensables, certains sont considérés comme conditionnellement indispensables soit parce que la capacité de biosynthèse de l'organisme est insuffisante lorsque le besoin de ces aa est augmenté dans certaines situations pathologiques (arginine, cystéine, proline, tyrosine, glutamine et glycine), soit parce que leur synthèse nécessite la présence d'un autre aaI (par exemple, la méthionine est le précurseur de la cystéine et la phénylalanine est le précurseur de la tyrosine) et peut donc être limitée dans des conditions d'apports insuffisants en précurseurs.

Les aa, s'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, ou en quantité insuffisante, doivent être apportés par l'alimentation. Les protéines végétales se différencient des protéines animales par une teneur plus faible en aa indispensables et par la présence de déficiences en certains aa indispensables. Ainsi, les céréales sont déficientes en lysine (mais riches en aa soufrés : méthionine + cystéine) tandis que les légumineuses, telles que les graines de soja ou les légumes secs, sont sub-déficientes en aa soufrés, mais riches en lysine. De plus, le tryptophane est peu abondant dans différentes sources protéiques.

Après action de la pepsine dans l'estomac, la digestion intestinale des protéines libère dans la lumière intestinale un mélange d'aa libres et de peptides. La muqueuse de l'intestin assure l'absorption des aa. Après avoir été absorbés, ils sont dirigés vers les synthèses protéiques, utilisés pour la synthèse d'autres composés ou dégradés. En période postprandiale, environ 75 % des aa sont utilisés dans les voies de synthèses et le reste est catabolisé. Les principales pertes en aa se font par voie oxydative, donnant comme produits terminaux du dioxyde de carbone, de l'ammonium et de l'urée. Le niveau d'oxydation des aa est proportionnel à l'apport protéique mais jamais nul, même en l'absence d'apports : il y a des pertes irréductibles d'azote. Les pertes en aa se font également en très faible quantité sous forme de pertes protéiques diverses par les cheveux, les desquamations. . . Une partie des protéines sécrétées dans l'intestin pourrait également constituer une source de pertes en aa.

Les aa sont importants pour le métabolisme protéique et énergétique. Il est donc primordial de caractériser les besoins en aa nutritionnellement indispensables. Le besoin nutritionnel en un aa spécifique peut être défini comme étant la quantité minimale de cet aa qui doit être régulièrement consommée pour assurer la nutrition adéquate d'un individu bien portant ou encore pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie) comprenant les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telle que la croissance, la gestation et la lactation. Ainsi, le besoin nutritionnel en aa est la résultante d'un besoin net, directement lié à la croissance, le cas échéant, au statut physiologique, et à la biodisponibilité et l'efficacité d'utilisation des aa alimentaires. Le besoin net en aa est principalement lié à la nécessité de remplacer les pertes en aa.

Afin d'aborder la question du besoin en aa, il est tout d'abord important de connaître les

différentes méthodes utilisées pour caractériser les besoins en aa et leurs éventuelles limites. Contrairement à la définition du besoin en protéines qui est désormais relativement consensuelle, la quantification des besoins en aaI est encore en évolution et sujet de débat. Par ailleurs, les principales données disponibles de besoin ont été déterminées chez l'adulte sain. Or le besoin en aa est relatif à l'utilisation du nutriment et à la situation physiologique et/ou pathologique. On peut citer, par exemple, les changements, associés au vieillissement, de la capacité de stimulation de la synthèse protéique musculaire par la leucine qui pourrait compromettre le pouvoir anabolisant de l'apport alimentaire sur la masse musculaire. Ce type de données est encore insuffisant et il serait important de définir les besoins an aaI pour les différents types de population [121].

Tableau VII : *Classement des différents acides aminés [121].*

Acides aminés indispensables		Acides aminés non indispensables		
Strictement indispensables	Indispensables	Conditionnellement indispensables	Non indispensables	Strictement non indispensables
Lysine Thréonine	Méthionine Tryptophane Valine Isoleucine Leucine Phénylalanine Histidine	Arginine Tyrosine Cystéine Proline	Alanine Asparagine Acides aspartique Glutamine Glycine	Sérine Acide glutamique

-Besoins en acides aminés :

Tableau VIII : *Besoins en acides aminés indispensables chez l'adulte [121].*

	FAO/UNU/OMS 2007	France, ANC 2001 _a		États-Unis, DRI 2002 _b	AFFSA 2007
	(mg/kg/j)	%	(mg/kg/j)	(mg/kg/j)	(mg/kg/j)
Histidine	10	6	12	11	11
Isoleucine	20	11,5	23	15	18
Leucine	39	19,5	39	34	39
Valine	26	10,5	21	19	18
Lysine	30	15	30	31	30
Méthionine + cystéine	15 (10 Met, 4 Cyst)	7,5	15	15	15
Phénylalanine + tyrosine	25	19,5	39	27	27
Thréonine	15	8,5	17	16	16
Tryptophane	4	3	6	4	4

a Sur la base d'un besoin de 200 mg/kg/j d'aal totaux.

b Moyenne des valeurs trouvées par les différentes méthodes.

II-2-6 Probiotiques et prébiotiques :

A-Probiotiques :

Les probiotiques sont des microorganismes qui, lorsqu'ils sont ingérés vivants en quantité suffisante, exercent un effet positif sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. Il s'agit aussi bien de bactéries (divers lactobacilles et bifidobactéries, *E. coli*, *E. faecium*) que de levures (*Saccharomyces boulardii*). Administrés par voie orale, ils interagissent avec la flore intestinale, en prévenant entre autres l'adhésion (par un effet dit de barrière) et les effets pathogènes de la flore de passage, mais également en stimulant les fonctions métaboliques de la flore résidente ; cela explique leur utilisation en prévention de la diarrhée associée à l'antibiothérapie, des gastro-entérites aiguës du nourrisson, de la diarrhée associée à

l'infection par le VIH, de la diarrhée du voyageur, de la diarrhée en nutrition entérale. Ils auraient aussi un effet préventif sur la survenue de tumeurs coliques et vésicales. Les probiotiques exercent également un effet probable direct ou indirect sur le tissu lymphoïde notamment sur les cellules immunitaires situées dans la lamina propria de l'intestin grêle et du côlon, cet effet conduit généralement à une stimulation de l'immunité innée et acquise, notamment chez l'individu sain d'où leur utilisation en prévention d'infections génito-urinaires, mais peuvent aussi induire un effet anti-inflammatoire dans certaines maladies inflammatoires de l'intestin telles que les rectocolites hémorragiques et les pochites (inflammation de la poche iléoanale après résection colique). Enfin, leur activité enzymatique propre (lactase) a conduit à les proposer en cas d'intolérance au lactose.

Les probiotiques font partie des aliments fonctionnels et à ce titre bénéficient d'un effet marketing très favorable auprès de la population, beaucoup plus qu'auprès des médecins. Cela est favorisé par le fait qu'ils sont disponibles en règle comme suppléments nutritionnels et que seuls cinq médicaments en France contiennent un probiotique pour principe actif : une levure (Ultra-Levure®) et quatre bactéries (Bacilor®, LyoBifidus®, Diarlac® et Lacteol®), les deux derniers n'étant pas remboursés. L'utilisation de bactéries présentes dans les laits fermentés s'accommode d'ailleurs bien de ce statut de supplément nutritionnel [122,123].

Selon des études, il apparaît que l'administration de certains probiotiques ont un effet sur le poids : le *Lactobacillus* en fonction de l'espèce modifie le poids, *L. acidophilus* est associée à un gain de poids significatif pour l'homme et l'animal. *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus ingluviei* sont associés à une prise de poids des animaux alors que *Lactobacillus plantarum* est associé à une perte de poids des animaux et *Lactobacillus gasseri* est associé à une perte de poids pour l'humain obèse et l'animal [124].

En résumé les probiotiques agissent sur trois grands axes [125] :

- Au niveau métabolique,
- Sur l'immunomodulation,
- Sur la composition de la flore intestinale.

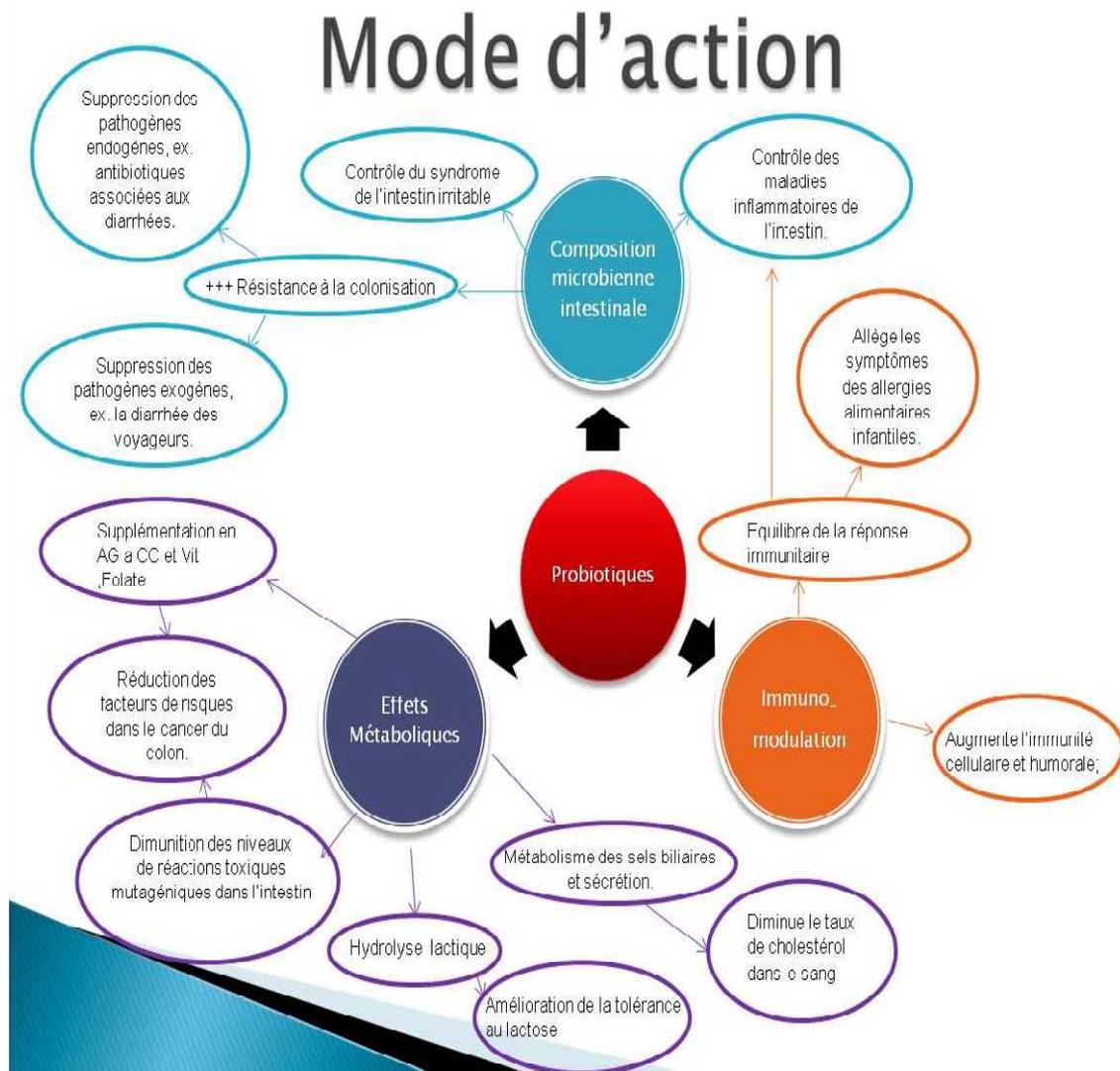


Figure 1 : résumé de tous les effets bénéfiques sur la santé [125].

B-Prébiotiques :

Les prébiotiques désignent des additifs non vivants, ou des ingrédients alimentaires non digestibles qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance ou l'activité de certaines bactéries du colon, comme par exemple les bifidobactéries, et qui peuvent ainsi améliorer la santé de l'hôte. Des substances comme l'oignon ou la chicorée sont des prébiotiques, mais il peut également s'agir de composants du lait maternel ou de produits de fermentation de certaines souches de bactéries lactiques comme par exemple les oligosaccharides [126].

II-2-7 Antioxydants :

Les antioxydants alimentaires constituent une vaste famille de composés qui proviennent, pour l'essentiel, des plantes (fruits et légumes, noix, huiles végétales, thé, café, vin, herbes aromatiques). Ils comprennent des vitamines (notamment vitamines C et E), des caroténoïdes (pigments colorés des fruits et légumes), des polyphénols (notamment la famille des flavonoïdes) et des oligo-éléments (notamment le zinc et le sélénium, qui sont des cofacteurs des enzymes antioxydantes). Ils interviennent à deux niveaux vis-à-vis des dommages engendrés par l'inflammation.

D'une part, il existe une association étroite entre inflammation et stress oxydant, chacun favorisant l'apparition de l'autre, dans un effet "boule de neige". De plus, le stress oxydant lui-même entraîne des dommages cellulaires (notamment *via* la lipoperoxydation). En agissant sur le stress oxydant, les antioxydants permettent donc de diminuer l'inflammation chronique, ainsi que d'en limiter les conséquences. D'autre part, des recherches récentes suggèrent que de nombreux antioxydants exercent directement une activité anti-inflammatoire, par des mécanismes de signalisation cellulaire et une action génomique [127-128]. Le rôle de ces micronutriments dans la prévention des maladies chroniques liées au vieillissement est de mieux en mieux étayé.

Les antioxydants sont principalement soit des nutriments essentiels (vitamines et oligo-éléments) soit des non-nutriments [138]. Parmi les vitamines, l'acide ascorbique ou vitamine C, présent en concentration relativement élevée dans les compartiments aqueux de l'organisme, est le prototype des anti-oxydants hydrosolubles. Ses principales sources

alimentaires sont les fruits (agrumes, kiwi, cerises, melon) et les légumes (tomates, légumes verts, brocoli et choux) [139].

La « Vitamine E », terme générique qui regroupe 8 composés proches (les tocophérols et les tocotriénols), comprend des dérivés hautement lipophiles, capables de se concentrer dans les membranes biologiques et les lipoprotéines où ils exercent précisément une action anti-oxydante. Ils ont également d'autres effets dont des propriétés immunostimulantes [140,141]. Ses principales sources alimentaires sont les huiles végétales et produits dérivés, le germe de blé, les noix et certains légumes à feuilles vertes. Le troisième élément d'importance est représenté par les caroténoïdes, des substances naturelles jouant le rôle de pigments de couleurs jaune à rouge dans beaucoup de fruits et de légumes dont le plus connu est le β -carotène. S'il s'agit d'un précurseur de rétinol (vitamine A), beaucoup d'autres caroténoïdes, dont le lycopène, responsable de la coloration rouge des tomates, ne sont pas des précurseurs de la vitamine A. Les deux groupes majeurs de caroténoïdes identifiés (ceux porteurs de substituants oxygénés dont la lutéine, la zéaxanthine et la cryptoxanthine et ceux qui ne contiennent pas d'oxygène, dont l' α - et le β -carotène ainsi que le lycopène) sont de puissants neutralisateurs des dérivés activés de l'oxygène. Tout comme la vitamine E, ce sont des anti-oxydants présents dans les compartiments lipidiques [142,143]. Au plan alimentaire, ils sont contenus dans les fruits et les légumes tels les carottes (α - et β -carotènes), les tomates et les melons (lycopène), les agrumes (β -cryptoxanthine), les épinards et les endives (β -carotène et lutéine) et le maïs (zéaxanthine) [144,145]. Finalement, il convient d'évoquer la « vitamine A » qui représente un ensemble de molécules proches et biologiquement interconnectées parmi lesquelles on trouve le rétinol (forme alcool) et ses formes oxydées, le rétinol (forme aldéhyde) et l'acide rétinoïque (forme acide).

Il s'agit aussi d'un anti-oxydant liposoluble dont la forme la plus active serait le rétinol [137]. Les principales sources alimentaires de vitamine A préformée sont le foie et les huiles de foie de poisson, le lait entier et enrichi (en vitamine A) et les œufs.

Au sein des oligo-éléments essentiels, le sélénium occupe une place primordiale qui lui vient de sa participation à la constitution du site actif de plusieurs sélénoenzymes dont la glutathion peroxydase (GPx), spécialisée dans la dégradation de H_2O_2 et des peroxydes organiques en phase aqueuse. Plusieurs isoformes de cette enzyme existent dont l'une

plasmatique (forme glycosylée de l'enzyme cellulaire, d'origine rénale), la seconde membranaire (monomère de l'enzyme cellulaire tétramérique, contenue dans les membranes et spécialisée dans le métabolisme des hydroperoxydes phospholipidiques) et la troisième gastro-intestinale (présente dans le foie et le colon et protégeant directement le tractus gastro-intestinal contre les effets néfastes des dérivés actifs de l'oxygène). Parmi les autres sélénoprotéines à propriétés partiellement ou totalement anti-oxydantes, on trouve également la sélénoprotéine P et la thiorédoxine réductase. Le sélénium est également un immunostimulant [146,147]. Les principales sources alimentaires de sélénium sont les aliments riches en protéines d'origine animale (viandes, poissons, œufs, lait), les céréales et certains légumes et fruits secs. Le zinc est un autre oligo-élément essentiel qui participe à de nombreuses fonctions relatives à la défense anti-oxydante, même si les mécanismes responsables de cette activité restent peu clairs. Il semble protéger les fonctions thiol des protéines, principalement de nombreuses protéines membranaires ainsi que les métallothionéines, contre l'oxydation.

Finalement, il s'avère que les anti-oxydants non-nutriments essentiels sont légion, même si leur contribution à la capacité anti-oxydante humaine reste largement obscure. Les flavonoïdes sont des polyphénols naturels contenus sous forme de dérivés glucosidiques dans de nombreux fruits et légumes et dans certaines boissons telles le thé, le vin et la bière. Il en existe de nombreuses structures (plusieurs milliers de composés dans la nature), ce qui complique leur étude [148,149]. Les aglycones (structures sans sucre) ont des propriétés anti-oxydantes démontrées dans divers modèles et en rapport avec les substituants oxygénés de ces dérivés (fonctions phénol et cétone) [150]. Le thé, dont on vante beaucoup les mérites à l'heure actuelle, est une boisson contenant de nombreux composés polyphénoliques. En fait, il existe plusieurs types de thés connus sous les noms de thé vert, oolong et noir. Ces variétés correspondent à des traitements différents des feuilles de thé (*Camelia Sinensis*) qui provoquent des modifications chimiques des polyphénols contenus dans ces feuilles sous l'action plus ou moins prolongée de l'enzyme polyphénol oxydase [151,152]. Le vin rouge a fait l'objet de nombreuses études montrant qu'il contient plusieurs constituants bénéfiques dont des polyphénols anti-oxydants. Cette boisson a souvent été avancée comme une explication possible du « paradoxe français » (French paradox) qui rend compte de la

relativement faible mortalité cardiovasculaire en France alors que la consommation alimentaire en graisses saturées est assez élevée par rapport à celle d'autres pays développés [150]. Dans le même ordre d'idées, on évoque quelques fois le Far East paradox qui tenterait d'expliquer le contraste entre la faible incidence de maladies cardiovasculaires et la forte consommation de tabac chez les japonais et les chinois par l'effet protecteur du thé vert. L'huile d'olive contient des phénols qui contribuent au contenu anti-oxydant des rations alimentaires riches en cette huile réputée bénéfique [153]. Des plantes aromatiques, notamment le romarin, l'origan, la sauge, la menthe et le thym contiennent des anti-oxydants potentiels.

Effet des antioxydants :

Concernant les antioxydants, les résultats sont plus complexes. Ainsi, tous les arguments sont réunis pour penser que la consommation d'aliments riches en antioxydants (légumes, noix, fruits, céréales complètes, vin) entraîne une réduction du risque cardiovasculaire [129]. En revanche, les essais randomisés de grande envergure réalisés au cours des vingt dernières années n'ont pas permis de mettre en évidence de bénéfice cardiovasculaire pour la supplémentation en fortes doses d'antioxydants (principalement vitamines C et E et bêta-carotène) [130]. Le bénéfice à attendre des antioxydants ne vient peut-être donc pas de fortes doses de quelques composés, mais de la richesse de l'alimentation en de nombreux composés (vitamines, caroténoïdes, polyphénols, oligo-éléments), ayant des propriétés complémentaires et synergiques. D'autres composés présents dans les fruits et légumes (notamment les folates et les fibres) pourraient également contribuer à cet effet bénéfique.

Dans le domaine oculaire, l'étude AREDS, essai randomisé américain, a été déterminante dans la démonstration d'un effet préventif de la supplémentation en fortes doses d'antioxydants et de zinc. Le statut en lutéine et zéaxanthine, caroténoïdes s'accumulant de manière spécifique dans l'œil, semble également fortement associé au risque de DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et de cataracte. Là encore, il est intéressant de noter que d'autres micronutriments présents dans les fruits et légumes pourraient avoir un effet bénéfique vis-à-vis de ces pathologies. En particulier, un essai randomisé a récemment montré une réduction du risque de DMLA avec la supplémentation en folates, vitamines B₆ et B₁₂ [131]. Enfin, dans le domaine cérébral, le risque de démence et de maladie d'Alzheimer

apparaît diminué chez les forts consommateurs de fruits et légumes et d'antioxydants (vitamine E, mais aussi flavonoïdes et caroténoïdes) [132]. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une alimentation riche en produits végétaux et en poisson gras représente un moyen efficace de prévention contre un grand nombre de maladies liées au vieillissement. Outre les effets déjà exposés ci-dessus, le poisson gras représente la principale source alimentaire de vitamine D, qui est bien sûr déterminante pour la prévention de l'ostéoporose et présente des effets sur le système immunitaire (prévention des infections et des affections auto-immunes, mais aussi des maladies cardiovasculaires et des cancers) [133]. Le poisson représente également une source importante de sélénium ayant d'importants effets antioxydants. Si les effets sur la santé cardiovasculaire semblent similaires pour la consommation de poisson et l'utilisation de compléments alimentaires, tel n'est pas le cas dans le domaine des antioxydants, probablement parce qu'il s'agit d'une vaste famille de composés, qui ne peut se réduire aux vitamines E et C. A l'heure actuelle, il est donc surtout recommandé d'adopter une alimentation s'approchant du modèle du régime méditerranéen (forte consommation de produits végétaux, forte consommation de poisson, faible consommation de viande et de produits laitiers, consommation préférentielle d'huile d'olive et consommation modérée de vin). Ce type d'alimentation est également associé à un moindre risque de cancer [134].

II-2-8 Principaux neuromédiateurs :

Les neurotransmetteurs se caractérisent par leur libération selon un mode phasique: il s'agit de molécules capables d'agir rapidement sur les sites post-synaptiques toujours dans le même sens en produisant le même effet. Les deux neurotransmetteurs présents en plus grande quantité dans le SNC sont le glutamate, neurotransmetteur excitateur ubiquitaire du cerveau, et l'acide γ -aminobutyrique ou GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur dont le rôle électrophysiologique consiste à inhiber le potentiel d'action membranaire.

Les neuromodulateurs se caractérisent par leur libération selon un mode tonique, par des effets plus lents et plus durables conduisant à une modulation en fonction de la zone concernée ou des récepteurs activés. Parmi ces neuromodulateurs, on décrit les neuropeptides (endorphines, enképhalines) à l'origine d'une modulation de la douleur, certaines hormones et neurohormones (cortisol, mélatonine, hormones sexuelles) qui ne seront pas traitées dans ce

chapitre. On décrit aussi les monoamines particulièrement impliquées dans la psychopharmacologie : la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et l'acétylcholine.

1. Noradrénaline (NA) et adrénaline :

La noradrénaline et l'adrénaline sont des catécholamines (un noyau benzénique et deux fonctions phénols). L'adrénaline est essentiellement synthétisée dans la glande médullosurrénale (adjacente au rein) où se trouve l'enzyme responsable de la N-méthylation aboutissant à la NA. La synthèse de la NA provient de la dopamine grâce à l'action d'une enzyme, la dopamine-hydroxylase. La libération de la NA est similaire à celle de la dopamine, de même que sa recapture.

Le transporteur membranaire de la NA est aussi une protéine à 12 domaines transmembranaires couplée à la « pompe » ATP/ATPase Na⁺/K⁺. Le transporteur vésiculaire, pour le stockage, est identique. Sa dégradation se fait sous l'action de la monoamine-oxydase et de la catéchol-O-méthyl-transférase conduisant au méthoxy-hydroxy-phényl-glycol (MHPG), marqueur central du métabolisme de la NA dans le liquide céphalorachidien (LCR) et au VMA (acide vanilmandélique : marqueur périphérique).

Les étapes préliminaires de la biosynthèse de la NA sont identiques à celle de la dopamine. La tyrosine est transformée par hydroxylation en L-dopa, qui à son tour est décarboxylée en dopamine. Celle-ci, après une hydroxylation par la dopamine b-hydroxylase donne naissance à la noradrénaline et à l'adrénaline sous l'influence de la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT).



Voies neuroanatomiques de la NA :

Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont situés dans le tronc cérébral, au niveau du locus coeruleus. Les projections neuronales du locus coeruleus se font vers le cortex préfrontal (action sur l'humeur et l'attention), vers le cortex limbique (action sur l'émotion), vers le cervelet (action sur la motricité), vers la moelle épinière (action sur la vidange vésicale et sur la pression artérielle).

2. Sérotonine (5-HT) :

La sérotonine (5-HT) ou 5-hydroxytryptamine est une indolamine (noyau indole : noyau benzène + noyau pyrrole) formée à partir d'un acide aminé, le tryptophane. Ce dernier est transformé en 5-hydroxytryptophane par l'action de la tryptophane hydroxylase, puis en 5-hydroxytryptamine (5-HT) sous l'action d'une décarboxylase. La tryptophane hydroxylase est l'enzyme clé, car elle constitue l'étape limitante de la synthèse de 5-HT, synthétisée et transportée dans les terminaisons axonales. Dans le soma cellulaire, elle est inhibée par la parachloro-phénylalanine (PCPA). L'activité de la tryptophane hydroxylase est augmentée par la stimulation des neurones sérotoninergiques, et diminuée par l'activation des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1A}. Le stockage de la 5-HT s'effectue par des vésicules présynaptiques. La 5-HT est capturée à partir du cytoplasme par le transporteur de la 5-HT (5-HTTP), couplé à la pompe ATP/ATPase Na⁺/K⁺. La libération de la 5-HT se fait sous l'influence d'un courant calcique, tandis que sa recapture se fait à partir du milieu extracellulaire par le transporteur 5-HTTP, protéine à 12 domaines transmembranaires. Comme la NA et la dopamine, elle est détruite par la monoamine-oxydase (MAO), transformée en acide 5 hydroxy-indole-acétique 5HIAA (marqueur central, dans le LCR, du métabolisme de la 5-HT). Les corps cellulaires des neurones 5-HT sont regroupés dans la substance grise médiane centrale de la calotte du tronc cérébral, au sein de la formation réticulée.

La partie contenant ces noyaux est appelée raphé. Le raphé s'étage du bulbe au mésencéphale. Les neurones 5-HT issus de ces noyaux forment :

- Des voies descendantes innervant le bulbe et la moelle ;
- Des voies ascendantes innervant le cervelet, le locus niger, l'axe hypothalamo-hypophysaire, le striatum, le système limbique et le cortex. Les projections du noyau du raphé vers le cortex frontal jouent un rôle dans la régulation de l'humeur. Les projections vers les ganglions de la base, surtout sur les récepteurs 5-HT_{2A}, jouent un rôle dans la motricité et dans certains troubles neuropsychiatriques.

Les projections vers l'aire limbique surtout sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} postsynaptiques jouent un rôle dans l'anxiété (TAG et trouble panique).

Environ 90 % de la sérotonine totale se trouve dans l'intestin ; les plaquettes en contiennent 8 % et on en trouve seulement 2 % au niveau des cellules nerveuses. L'activité des neurones sérotoninergiques est réglée par la quantité de la sérotonine et par l'action inhibitrice de la noradrénaline via les récepteurs α_2 .

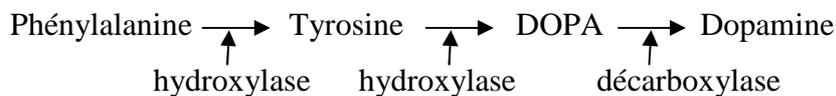
3. Dopamine (DA) :

Ne représentant guère plus de 0,3 % des cellules du cerveau, les neurones dopaminergiques y jouent un rôle majeur : ils sont impliqués dans le contrôle de la motricité. Quand certains de ces neurones sont détruits, on voit apparaître une akinésie et les tremblements caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Un excès de dopamine dans certaines régions du cerveau, est à l'origine des symptômes délirants associés à la schizophrénie.

La dopamine (DA) ou dihydroxyphényléthylamine est une catécholamine, dont le précurseur est un acide aminé essentiel, la phénylalanine, apporté par l'alimentation.

La phénylalanine donne par hydroxylation la tyrosine, qui est considérée comme le vrai précurseur de la DA. Elle provient de l'alimentation ou de la transformation de la phénylalanine. C'est la tyrosine qui est transportée à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).



La biosynthèse de la DA a lieu dans les terminaisons axonales où sont transportées les enzymes synthétisées dans le soma (corps cellulaire) des neurones dopaminergiques.

La libération de la DA se fait après entrée du Ca^{2+} par les canaux calciques voltage-dépendants par fusion des membranes vésiculaires et plasmiques.

Une fois le neuromédiateur fixé sur le récepteur ayant exercé son action, il est recapturé (100 molécules libérées pour 1 fixée). Le transporteur membranaire et vésiculaire est une protéine à 12 domaines transmembranaires (DAT) dont l'énergie est fournie par une pompe métabolique ATP/ATPase.

La dégradation de la DA se fait sous l'action de la monoamine-oxydase intraneuronale et de la catéchol-O-méthyl-transférase gliale. Elle conduit à la formation d'acide homovanillique : HVA (marqueur périphérique du métabolisme de la dopamine).

Voies de la transmission dopaminergique centrale :

L'origine des neurones dopaminergiques se situe au niveau de la partie haute du tronc cérébral (mésencéphale) dans le locus niger et l'aire tegmentale ventrale (pédoncules cérébraux reliant le tronc au cerveau). Ce système mésencéphalique, où se trouve la majorité des cellules dopaminergiques du système nerveux central, comprend trois voies dopaminergiques : la voie nigrostriée, la voie mésolimbique et la voie mésocorticale.

La voie nigrostriée est constituée par des cellules qui forment des projections partant de la substance noire (locus niger) vers les ganglions de la base et le striatum.

Elle contrôle la motricité : un déficit de la DA à ce niveau est responsable de troubles de la motricité, comme dans la maladie de Parkinson. Un blocage chronique des récepteurs de cette voie par les neuroleptiques est responsable des dyskinésies tardives, par « up-regulation » ou hypersensibilisation des récepteurs en DA. Une hyperactivité de cette voie est responsable des mouvements hyperkinétiques comme la chorée, les tics.

La voie méso-cortico- limbique est constituée par des cellules situées au niveau du tronc cérébral, qui envoie deux types de projections :

- Des projections partant de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens, l'hippocampe et l'amygdale, qui appartiennent au système limbique (c'est la voie mésolimbique) ;
- Les projections partant de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex limbique (c'est la voie mésocorticale).

Une hyperactivité de la voie mésocorticale serait responsable des symptômes négatifs et cognitifs dans la schizophrénie. Une hyperactivité de la voie mésolimbique serait responsable des symptômes positifs (délire et hallucinations).

Le système hypothalamique est un autre système dopaminergique, anatomiquement distinct du système mésencéphalique. Il envoie des projections de l'hypothalamus sur l'hypophyse antérieure, constituant la voie tubéro-infundibulaire. Cette voie contrôle la libération de la prolactine et donc de la lactation. Toute modification de cette voie a des conséquences sur la

lactation et les organes sexuels. Physiologiquement, le taux de la prolactine augmente en post-partum, ce qui provoque la lactation ; l'utilisation des neuroleptiques actifs sur les récepteurs dopaminergiques (D2), entraîne aussi une augmentation de prolactine qui peut être à l'origine d'une gynécomastie et de galactorrhée dans les deux sexes, et d'une aménorrhée (chez la femme).

Il existe des récepteurs postsynaptiques de la DA au niveau périphérique, situés au niveau du rein, des vaisseaux (coronaires, mésentériques), des ganglions synaptiques, des fibres lisses digestives.

Les données actuelles suggèrent une dysrégulation du système dopaminergique dans la schizophrénie, avec une hyperactivité dopaminergique dans le mésencéphale et une hypoactivité dopaminergique dans le néocortex. Les déficits cognitifs observés dans la schizophrénie sont reliés à une diminution de l'innervation dopaminergique du cortex préfrontal dorsolatéral, observée à l'aide de l'imagerie cérébrale et dans les analyses post-mortem.

4. Acétylcholine

L'acétylcholine, ester acétique d'un aminoalcool, la choline, se caractérise sur le plan chimique par la présence d'un ammonium quaternaire et d'un ester. Sur le plan fonctionnel, il s'agit d'un neurotransmetteur excitateur très répandu qui déclenche la contraction musculaire et stimule l'excrétion de certaines hormones.

Dans le système nerveux central, elle est entre autre impliquée dans l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité et la soif. On pense que l'acétylcholine intervient dans les processus de la mémoire.

L'acétylcholine est synthétisée au niveau des neurones cholinergiques à partir de la choline, substance apportée par l'alimentation (oeufs, abats, végétaux) ou bien d'origine métabolique par recyclage de la choline. La capture de la choline s'effectue par transport actif par des neurones qui passent la BHE. La biosynthèse de l'acétylcholine a lieu dans la terminaison axonale où se trouve la choline acétyl transférase (après transport axonal). La libération de l'acétylcholine s'effectue sous l'influence d'un courant Ca^{2+} , à partir des vésicules de stockage. Cette libération est bloquée par les toxines botuliques et tétaniques.

choline + Acétylcoenzyme \rightarrow acétylcholine

Une fois fixée sur les récepteurs et son action exercée, pour rendre le récepteur à nouveau fonctionnel et traduire le caractère phasique de l'influx, l'acétylcholine est dégradée par deux enzymes, l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE).

Les corps cellulaires des neurones cholinergiques sont localisés dans :

- Le proencéphale sous-frontal au niveau du noyau basal de Meynert (voie responsable des troubles mnésiques dans la maladie d'Alzheimer). Les neurones donnent des projections vers l'hippocampe, l'amygdale et le néocortex.

- Le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale latérale. Les neurones envoient des projections vers le striatum et le cervelet. Ces neurones n'interviendraient pas dans le processus mnésique, mais plutôt dans la régulation de la motricité.

Chez les primates, on retrouve quatre constellations de somas de neurones cholinergiques Ch1 à Ch4 qui se regroupent à la base du cerveau antérieur. Le groupe Ch4 est le noyau de Meynert (substance innominée). C'est le plus important des quatre, très développé chez les primates et les cétacés. Les projections se font vers les aires corticales et limbiques (amygdale). D'autres groupes projettent vers l'hippocampe et la circonvolution du corps calleux. 90 % des neurones du noyau de Meynert sont cholinergiques.

Noyau basal de Meynert

Le nom de cette entité de substance grise, au sein de la substance blanche du centre de la base du cerveau, est très souvent prononcé à propos de la maladie d'Alzheimer. En effet, les travaux de Whitehouse de 1981 et 1982 ont montré que dans cette maladie dégénérative entraînant un affaiblissement psychique global, 75 % des neurones situés dans ces noyaux sont détruits. Ces noyaux situés dans la « substance innominée » sont très riches en activités acétylcholine transférase et acétylcholinestérase (témoins de la population neuronale spécifique du neuromédiateur acétylcholine). Les neurones, dont le soma prend son origine dans les noyaux de Meynert, se projettent dans le néocortex et le système limbique. La lésion du noyau de Meynert, au cours de la MA, est désormais admise.

5. Histamine (HA)

La biosynthèse de l'histamine (HA) se fait au niveau des neurones histaminergiques, en une seule étape. L'histidine, qui est un acide aminé naturel, subit une décarboxylation donnant naissance à l'HA. L'HA se trouve aussi bien dans le système nerveux central que dans les cellules du tissu conjonctif et les mastocytes. L'HA est inactivée par méthylation en méthylhistamine puis action d'une monoamineoxydase B.

Au niveau cérébral, les récepteurs histaminiques sont localisés en haute densité dans le noyau ventromédial et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

Les corps cellulaires des neurones HA sont regroupés dans les corps mamillaires (hypothalamus postérieur). L'HA ne traverse pas la BHE.

On ne connaît pas le rôle précis de l'HA au niveau du système nerveux central.

On pense qu'elle intervient dans la régulation de l'éveil et de l'appétit. La sédation et la prise de poids sont proportionnelles à la capacité d'un antidépresseur ou un antipsychotique de bloquer les récepteurs de l'HA.

6. L'acide γ -aminobutyrique (GABA)

L'acide γ -aminobutyrique ou GABA est synthétisé après décarboxylation à partir de l'acide glutamique. Le GABA est présent à haute concentration dans de nombreuses régions du cerveau (10 000 fois plus que les neuromédiateurs monoamines). Sa dégradation se fait par transamination NH₂ vers l'acide α -cétoglutarique, lui-même transformé en acide glutamique par décarboxylation. Ce système assure ainsi la biosynthèse, la dégradation et la conservation du GABA. Le GABA est recapturé par les neurones et les cellules gliales.

Les études histo- et immunochimiques, utilisant la glutamate décarboxylase et la GABA aminotransférase, ont permis d'identifier dans le cerveau du rat les voies neuronales utilisant le GABA comme neurotransmetteur. 10 à 40 % des terminaisons nerveuses dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le locus niger utilisent le GABA comme neurotransmetteur.

Système glutamatergique :

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur associé aux phénomènes d'apprentissage et de mémoire. Il s'agit d'un acide aminé ayant des propriétés de neurotransmetteur. Précurseur du GABA, il est synthétisé à partir du glucose puis de la glutamine sous l'action d'une enzyme mitochondriale, la glutaminase. Le glutamate va agir

sur des récepteurs NMDA (N-méthyl-d-aspartate), AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique) et kaïnate. Le glutamate est stocké sous forme de glutamine dans les astrocytes.

Les voies glutaminergiques sont essentiellement descendantes ; elles prennent leur origine dans le cortex et envoient des projections de neurones pyramidaux corticaux innervant les corps striés, le locus niger, le système limbique (striatum, hippocampe) et le tronc cérébral. Il existe des voies glutamatergiques dans l'hippocampe et dans les voies cérébelleuses.

Les cellules gliales vont participer à la régulation de la concentration du milieu extracellulaire en glutamate : riches en transporteur de glutamate, les cellules gliales vont capturer l'excès de glutamate dans le milieu extracellulaire et le convertir en glutamine pour le stocker [154, 155, 156, 157].



Deuxième partie :
*Aspects pratiques de la
micronutrition*

I-Consultation en micronutrition :

Fatigue chronique, surpoids, problèmes musculaires, troubles digestifs ou hormonaux, déprime etc... On sait maintenant que ces déséquilibres sont souvent causés par des déficits en micronutriments (vitamines, minéraux, acides gras oméga-3, probiotiques...) et des excès en radicaux libres générés par le stress. La micronutrition, discipline médicale récente, peut détecter ces états de santé intermédiaires générateurs, 10 à 20 ans plus tard, de maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC, hypertension...), dégénératives chroniques (diabète, Alzheimer, DMLA, arthrose...) et de cancers. Avec des conseils nutritionnels spécifiques et l'administration de compléments alimentaires ciblés, le micronutritionniste prévient et corrige ces déséquilibres. La micronutrition permet de recouvrer confort de vie et bonne santé sans recourir aux traitements usuels.

❖ A qui s'adresse la micronutrition?

A tout le monde, du nouveau-né à la personne âgée en passant par le sportif de haut niveau, la femme enceinte, ménopausée, etc .Sa finalité est en revanche souvent différente. Elle peut être préventive afin de conserver son capital santé et se sentir en forme. Les sportifs, eux, cherchent à améliorer leurs performances dans le respect de leur métabolisme, ce qui est à l'opposé du dopage. Elle peut également être utilisée pour des cas pathologiques divers.

La micronutrition va optimiser les résultats en améliorant les divers métabolismes et permettra souvent une diminution des dosages des produits médicamenteux.

❖ Comment se déroule une consultation en micronutrition ?

Le micronutritionniste va dans un premier temps identifier l'origine des perturbations de santé. Pour renforcer son écoute et préciser les symptômes, il va s'aider d'outils de diagnostic, par exemple ceux mis au point par l'IEDM (Institut Européen de diététique et micronutrition):

Des questions très simples sur l'alimentation et le comportement nutritionnel vont permettre de repérer les déséquilibres alimentaires et de suspecter certains déficits en micronutriments.

Une enquête plus précise mettra en évidence les troubles évoqués spontanément ou ignorés.

Une enquête sur les traitements médicamenteux en cours sera également nécessaire pour mettre en évidence d'éventuelles interactions médicaments-micronutriments.

Les résultats obtenus peuvent parfois justifier une exploration biologique complémentaire. Elle confirme ce que la première phase a mis en exergue et affine le bilan. L'analyse de ces enquêtes et bilans constitue le point de départ d'un conseil personnalisé pour un retour vers un équilibre fonctionnel.

La durée de la consultation est d'environ 30 minutes en moyenne [135].

❖ **Les outils de la consultation :**

A) Les questionnaires: (voir annexes)

1) Le Questionnaire Alimentaire sur une journée (QA)

Il s'agit d'un relevé de l'alimentation du patient, sur une journée et sur une semaine. Ce questionnaire a plusieurs objectifs, dont le principal est pédagogique :

1. Il permet au patient de repérer d'un seul coup d'œil, la surconsommation ou la sous consommation d'une famille d'aliments.
2. Il permet de préciser les habitudes alimentaires, en ajustant la consommation quotidienne et en la comparant au déclaratif de la consommation hebdomadaire.
3. Une fois l'ajustement des portions quotidiennes réalisé, on peut commencer à visualiser avec le patient sa pyramide alimentaire sur 1 journée ; en pratique, la pyramide ressemble souvent à une fusée, à un avion, à un arbre ; ceci permet d'envisager les modifications utiles en symbolisant le changement à un changement de forme : « comment passer d'un avion à une pyramide... ».

L'intérêt de cette pédagogie est d'éviter de rentrer dans le « flagrant délit de délinquance alimentaire », souvent culpabilisant et démotivant.

Il faut faire passer l'idée que les habitudes alimentaires sont installées dans notre cerveau comme des routines, et que souvent nous ne mangeons « pas bien », sans en être totalement conscients. La prise de conscience efficace doit non seulement éviter la leçon de morale mais aussi éveiller la curiosité de chacun sur ce comportement qui nous « échappe » et qui obéit à un profil de mangeur qui se structure précocement à la fois dans la personnalité de chacun et l'apprentissage éducatif.

C'est sur les bases de ce dialogue rassurant que les consignes peuvent être proposées, avec au maximum deux consignes par séance, et vérification de l'appropriation de chacune des consignes à chaque séance.

Une véritable réforme alimentaire doit être patiente, et jouer sur la durée puisque les spécialistes s'accordent pour dire qu'un changement d'habitude alimentaire nécessite 2 années pour s'ancrer.

Au-delà du conseil alimentaire, les informations issues du questionnaire vont être corrélées aux questionnaires fonctionnels, pour faire des liens, et poser des hypothèses. A titre d'exemple, une personne consommant régulièrement des sucreries, a souvent un score Sérotonine au questionnaire DNS perturbé.

2) Le Dépistage de Déficience Micronutritionnelle (DDM)

C'est un questionnaire qui permet de détecter l'impact de l'alimentation sur le fonctionnement de l'organisme. Il regroupe les troubles fonctionnels autour de 6 grandes rubriques : A - troubles de l'humeur et de la fatigue B - troubles fonctionnels digestifs C - troubles ostéo-articulaires D - troubles infectieux E - troubles cutanés F - troubles circulatoires .

Chaque rubrique comprend en moyenne 6 questions cotées de 0 à 3 ; on obtient donc un score A, un score B, C, D, E ou F. Les scores peuvent être regroupés entre eux et le médecin pourra établir un diagnostic fonctionnel de perturbation d'un ou plusieurs des 4 maillons faibles de l'organisme :

- L'interface digestive
- La protection cellulaire
- La communication cellulaire
- La fonction cerveau.

C'est un véritable "scanner" entier des fonctions de l'organisme, et chaque perturbation de maillon faible observée est analysée en comparaison avec le questionnaire alimentaire. Déjà les 1ers conseils alimentaires peuvent être suggérés, et les indications de complémentation peuvent être proposées en fonction du résultat.

3) Le questionnaire DNS (Dopamine – Noradrénaline – Sérotonine)

Le DNS permet de focaliser sur la fonction cerveau, pour préciser l'éventuelle origine nutritionnelle des troubles de l'humeur, du comportement et de la fatigue. Il mesure l'impact de notre alimentation sur le fonctionnement de notre cerveau. Il permet de détecter d'éventuelles causes d'un sommeil capricieux, d'une tendance au blues voire à la petite déprime, d'une difficulté à se projeter, d'une irritabilité, d'une attirance boulimique vers les

produits sucrés, de troubles de concentration de la mémoire... en évaluant les déficits fonctionnels en certains neurotransmetteurs.

4) Le questionnaire QVD (Questionnaire de Vulnérabilité Digestive) :

Le QVD va focaliser sur l'interface digestive, et permettre de suspecter :

- L'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale.
- La présence d'une intolérance alimentaire.

De plus, le score global du QVD permet d'évaluer l'importance de la perturbation, et d'anticiper sur le temps qu'il faudra consacrer à la restauration de l'équilibre de l'écosystème intestinal.

B) LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES :

Selon le contexte, on pourra affiner les informations issues des questionnaires fonctionnels en s'aidant des explorations modernes de la biologie nutritionnelle et fonctionnelles. Ces bilans micronutritionnels ont toute leur place en particulier lorsque les bilans classiques ne mettent pas en évidence de perturbation particulière. Ils permettent également de mesurer précisément l'impact du changement alimentaire et de la complémentation proposés par le médecin.

Parmi les explorations biologiques couramment utilisées, nous citerons en exemple :

- Les dosages pour préciser les déficits : fer, iode, vitamine D, sélénium, le coenzyme Q10...
- Les dosages pour évaluer le niveau de perturbation digestive : défensines 2, calprotectine, IgA sécrétoires,
- Les évaluations du stress oxydatif : la SOD, la GPX, les anticorps anti LDL oxydés...
- L'évaluation des consommations et des besoins en oméga 3 et oméga 6 : le Profil des Acides Gras Erythrocytaires.
- L'évaluation des déficits en neurotransmetteurs : le Profil Urinaire des Neurotransmetteurs.

Les résultats de ces explorations sont exprimés sous la forme de graphiques très visuels qui permettent au patient de comparer son résultat à celui de la moyenne des personnes de son sexe et de sa tranche d'âge. Les explorations biologiques représentent le nec plus ultra du diagnostic en micronutrition. Il demande un effort financier du patient [136].

❖ **En cas de carence :**

Là, comme ailleurs, la micronutrition intervient avant que le vrai mal n'arrive. On s'attaque aux anomalies en corrigeant les carences à l'aide d'un programme alimentaire et d'un protocole de supplémentation. Car une alimentation " équilibrée " ne suffit pas à combler les manques : il faudrait ingurgiter quelque 4 000 calories quotidiennes, admirablement réparties et non raffinées, pour y parvenir. Après correction des erreurs nutritionnelles les plus lourdes, il faut donc se tourner vers les micronutriments. Et pas n'importe lesquels. Pour être parfaitement assimilés, ils doivent répondre à un nombre impressionnant de conditions que la plupart des complexes vitaminés du commerce ne remplissent pas. Le docteur Chos (directeur de l'institut européenne diététique et micronutrition) recommande ceux qui ont, entre autres vertus, celle d'apporter des éléments vitaux naturels, issus de fruits, légumes et céréales, etc. Ces cures de rééquilibrage nutritionnel, qui durent au minimum trois mois mais dépassent rarement les six, donnent des résultats rapides. Au bout d'un mois, on se sent " défatigué " et les troubles chroniques (ORL, digestifs, articulaires, etc.) commencent à se faire oublier. Après avoir suivi le traitement complet, il est conseillé d'en maintenir les bénéfices par des dépistages réguliers de déficience micronutritionnelle [137].

II-Personne âgée :

Plus on vieillit, plus il importe de respecter des bonnes habitudes alimentaires et d'avoir une activité physique régulière. L'âge altère le corps. Les os se fragilisent, les dents se déchaussent, la masse musculaire diminue, et l'assimilation des aliments est plus difficile.

Les cellules vieillissantes contrôlent moins bien les molécules instables appelées radicaux libres, dont le nombre croissant accélère le processus du vieillissement [158].

L'âge de la vieillesse ayant été repoussé, le terme de « senior » s'applique désormais à une tranche d'âge qui va de 60 à 75 ans, « grand senior » au-delà. Il s'agit d'une population d'une extrême hétérogénéité en ce qui concerne la santé et le degré d'autonomie. Pour tous, la nutrition est un élément important de leur devenir, de leur forme et de leur longévité. La façon de se nourrir et la qualité du statut nutritionnel accélèrent ou participent à réduire le vieillissement [159].

• Vitamines

De nombreuses études ont montré que les personnes âgées constituent un groupe à risque élevé de déficiences vitaminiques. Ce risque est particulièrement élevé en milieu hospitalier et institutionnel, tandis qu'il paraît plus faible chez le sujet âgé autonome vivant à domicile. Les relations existant entre l'altération du statut biologique vitaminique et d'éventuels signes cliniques consécutifs à une déficience vitaminique sont difficiles à mettre en évidence. En effet, les études portent sur des populations âgées hétérogènes, comprenant pour certaines des patients autonomes et en bonne santé ou, à l'inverse, pour d'autres, des sujets hospitalisés, polyopathologiques et prenant souvent des médicaments interférant avec le statut vitaminique. En outre, il n'y a pas de consensus sur les valeurs biologiques dites « normales », et les valeurs de référence diffèrent d'une étude à l'autre. Cependant certains points sont aujourd'hui acquis :

- les apports vitaminiques alimentaires sont souvent inférieurs aux apports recommandés définis en France pour les sujets âgés (tableau) ;
- la prévalence des signes biologiques d'hypovitaminose est importante (surtout en milieu hospitalier) mais les états de carence avérée sont rares ;

- certains patients présentent des tableaux cliniques améliorés par une supplémentation vitaminique.

Facteurs de risque :

Les facteurs qui génèrent un risque de déficit vitaminique sont superposables à ceux de la malnutrition globale :

-apport énergétique total faible et/ou alimentation monotone, avec sélection spontanée ou par régimes, d'aliments pauvres en vitamines ;

- destruction des vitamines par des techniques de cuisson inadéquates ;

- besoins élevés pour des raisons physiologiques ou pathologiques ;

-perturbations de l'absorption et du métabolisme des vitamines : pathologies digestives chroniques, interférences médicamenteuses, alcoolisme, etc.

- facteurs psychosociaux : isolement, faibles ressources financières, perte d'autonomie, institutionnalisation, perte du goût, états dépressifs, etc.

Enfin, il est bien démontré que les besoins en une vitamine sont influencés par le niveau d'apport en d'autres nutriments. On peut citer en exemple les relations entre les besoins en vitamine E et la nature et l'abondance des lipides de la ration [160].

Tableau IX : *Apports vitaminiques quotidiens conseillés pour la personne âgée française [160].*

Vitamines	Apports quotidiens conseillés	
	Homme	Femme
A	700µg	600µg
D	10 à 15µg	10 à 15µg
E	20 à 50 mg	20 à 50 mg
K	70µg	70µg
Thiamine (B ₁)	1,3 mg	1,1 mg
Riboflavine (B ₂)	1,6 mg	1,5 mg
Niacine (B ₃)	14 mg	11 mg
Acide pantothénique (B ₅)	5 mg	5 mg
Vitamine B ₆	2,2 mg	2,2 mg
Biotine (B ₈)	60µg	60µg
Folates (B ₉)	400 mg	400 mg
Cobalamines (B ₁₂)	3 mg	3 mg
C	100 à 120 mg	100 à 120 mg

Déficits vitaminiques les plus fréquents :

Certains déficits en vitamines sont fréquemment retrouvés dans les différentes enquêtes effectuées : c'est le cas en particulier des vitamines B₁, B₂, B₆, folates, C et D. Encore faut-il distinguer les personnes âgées à domicile et en institution : globalement, les carences en vitamines du groupe B (B₆, B₉) sont fréquentes en institution mais rares à domicile. Toutefois, une fréquence des carences vitaminiques identique à celle relevée en institution est observée chez les vieillards fragiles confinés à leur domicile.

Plus qu'à des carences d'apports, ces déficits vitaminiques paraissent liés à :

-une augmentation des besoins lors de situations pathologiques aiguës (infections, stress chirurgical) ou chroniques (pathologies digestives, démences, alcoolisme) ;

-des interférences médicamenteuses fréquemment rencontrées chez ces patients polypathologiques et polymédicamentés (en particulier rôle des IPP et des divers pansements gastriques).

Conséquences des carences vitaminiques :

Elles sont multiples et diverses et se traduisent par :

-le retentissement sur l'état de santé de l'individu, avec des signes cliniques aussi « banals » et « banalisés » que l'anorexie et l'asthénie ;

-des troubles psychocognitifs, tels les troubles amnésiques et syndromes dépressifs apparaissant dès les stades précoces de certains déficits en vitamines du groupe B (B₁, B₃, B₆, B₉, B₁₂) pour évoluer ultérieurement, lors de déficits sévères, vers de véritables états démentiels ;

- des anémies par carence en B₉ et B₁₂ volontiers associées à des carences martiales, la résultante étant un volume globulaire normal ;

- une insuffisance immunitaire influencée notamment par les déficits vitaminiques en B₆, B₉, C, D et E ;

- l'ostéoporose et ses complications liées, entre autres facteurs, à l'hypovitaminose D. Ainsi, face à la carence vitamino-calcique des femmes âgées vivant en institution, il a été démontré tout l'intérêt d'une prévention des fractures du col du fémur par l'apport de suppléments en vitamine D et en calcium (surtout par l'alimentation) ;

-une insuffisance cardiaque thiamino-dépendante, rare mais dont la réponse au traitement reste spectaculaire ;

- des déficits en vitamines B₆, B₉, B₁₂ sont à l'origine d'une augmentation du taux d'homocystéine (Hcys) circulante, facteur indépendant reconnu de risque cardiovasculaire et certainement cérébrovasculaire. L'Hcys a un rôle toxique direct sur les vaisseaux.

La survenue des signes cliniques spécifiques d'une hypovitaminose se fait en plusieurs stades. Le délai d'installation dépend de l'état nutritionnel antérieur du sujet, de son métabolisme, des pathologies et des médicaments associés. La cinétique et la durée de ces différentes phases sont également liées aux particularités métaboliques de chaque vitamine : volume des réserves, vitesse du renouvellement physiologique, équilibre entre les apports et les besoins réels, etc.

- 1re phase : les réserves diminuent, sans conséquences mesurables en dehors de taux plasmatiques diminués.
- 2e phase : des modifications métaboliques apparaissent (diminution des taux cellulaires, réduction d'activités enzymatiques vitaminodépendantes, modifications hormonales).
- 3e phase : des troubles fonctionnels généraux apparaissent, témoins de perturbations réversibles. Ils sont le plus souvent atypiques : anorexie, asthénie, troubles du comportement...
- 4e phase : les troubles organiques et anatomiques se manifestent : anémies avec modifications morphologiques des hématies et des polynucléaires, anomalies des phanères et de la peau, de la vision, du système nerveux central, polyneuropathies.
- 5e phase : les signes cliniques deviennent caractéristiques et ils peuvent être irréversibles si la carence se prolonge. Ils aboutissent à des maladies carencielles (scorbut, béribéri, pellagre...) qui normalement ont pratiquement disparu dans les pays industrialisés. Mais il ne faut pas négliger le fait que le scorbut réapparaît dans les populations âgées, en particulier en institution, où les produits riches en vitamine C sont déficitaires (les fruits servis ne sont pas mûrs par exemple...).

Cette évolution très lente rend compte de la difficulté à diagnostiquer un déficit vitaminique avant l'apparition du tableau typique, mais souvent irréversible, d'un état carenciel et certainement du peu de résultats obtenus par des suppléments vitaminiques trop tardives.

Vitamines et radicaux libres :

La « théorie radicalaire du vieillissement » est proposée depuis des années. Elle repose sur un parallèle entre l'augmentation de la prévalence des maladies avec l'âge et la durée d'exposition aux radicaux libres qui sont produits lors du métabolisme oxydatif.

La toxicité des radicaux libres s'exerce notamment sur les membranes et sur les composants du noyau. L'agression semble particulièrement importante au niveau des cellules nerveuses qui sont de fortes consommatrices d'oxygène alors qu'elles sont pauvres en substances antioxydantes. C'est pourquoi, de nombreuses études en cours s'intéressent au rôle préventif de la consommation de certaines vitamines antioxydantes (A, E, C et β -carotène) sur le déclin cognitif, voire sur les syndromes démentiels.

Mais attention, le propre des antioxydants est de pouvoir devenir prooxydants en fonction de divers critères, dont l'âge et les pathologies. . . Il ne faut donc pas jouer aux apprentis sorciers en abusant de suppléments en l'absence de déficit évalué.

- **Les oligoéléments et les minéraux**

Le rôle des oligoéléments et des minéraux est essentiel dans la plupart des systèmes enzymatiques, des métabolismes et dans la construction cellulaire.

Les déficits en minéraux (calcium, phosphore, magnésium) sont habituellement bien appréhendés en clinique, l'évaluation biologique est possible en pratique courante et les besoins sont relativement bien définis. En revanche, les données concernant les oligoéléments (fer, sélénium, zinc, chrome) sont beaucoup plus floues, et l'évaluation des besoins est actuellement très difficile.

En ce qui concerne les oligoéléments, de nombreuses enquêtes sur leurs apports et leurs statuts chez le sujet âgé autonome ou institutionnalisé, ainsi que plusieurs études d'intervention, ont permis au cours de la dernière décennie de mettre en évidence leur rôle fondamental dans la défense de l'immunité, la lutte contre le stress oxydant ou le maintien des fonctions cognitives. L'évaluation des besoins et des déficits reste encore difficile mais les besoins en oligoéléments du sujet âgé font l'objet de recommandations spécifiques dans les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française.

Il y a un lien entre déficit en oligoéléments et/ou minéraux d'une part et déficit d'apports en énergie et protéines d'autre part : au-dessous de 1 500 kcal/j, on peut estimer que les besoins en micronutriments ne sont pas couverts. Le sodium et le potassium étant les minéraux qui contribuent à l'équilibre en eau et à la régulation acido-basique, nous ne les évoquerons pas dans ce chapitre.

Minéraux :

- ✓ **Couple calcium-phosphore**

La fuite calcique est habituelle dans la population âgée. Elle est secondaire à la déminéralisation osseuse responsable de l'ostéoporose. Celle-ci est aggravée par des apports calciques bas (< 500 mg/j) et/ou lors d'une réduction de l'absorption du phosphore, observée uniquement lors des traitements antiacides prolongés pour ulcères chroniques.

Le calcium intervient dans de nombreux processus métaboliques tels le fonctionnement des membranes cellulaires, la transmission de l'influx nerveux, l'excitabilité neuromusculaire et la coagulation sanguine. En clinique, les conséquences actuellement connues d'un déficit d'apport calcique concernent surtout le métabolisme osseux et l'hypertension artérielle.

Au plan osseux, le déficit calcique est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire qui aggrave la perte osseuse. Un supplément de vitamine D et un apport suffisant en calcium réduirait l'incidence des fractures du col du fémur chez les femmes âgées vivant en institution.

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, plusieurs études ont observé une corrélation inverse entre la pression artérielle et les apports vitamino-calciques.

En outre, chez les hypertendus, un apport de calcium au long cours pourrait réduire la pression artérielle systolique. L'ensemble de ces données plaide en faveur d'un apport supplémentaire vitamino-calcique intéressant tout particulièrement les populations âgées hospitalisées, institutionnalisées ou en perte d'autonomie, y compris à domicile.

✓ **Magnésium**

Les apports nutritionnels sont souvent faibles, surtout chez les sujets en institution. Ceci est aggravé chez le sujet âgé par une diminution de l'absorption intestinale, fréquemment associée à une augmentation de l'élimination rénale favorisée par certaines thérapeutiques telles que les diurétiques, les corticoïdes et les neuroleptiques.

Les preuves biologiques d'une carence en magnésium sont difficiles à apporter, le dosage sérique portant sur la fraction non ionisée du magnésium, qui est un mauvais reflet du pool magnésique de l'organisme. Ainsi, l'hypomagnésémie sérique n'est observée que dans un tiers des cas de carences.

Outre son rôle dans l'excitabilité neuromusculaire, le magnésium intervient dans la régulation de la perméabilité cellulaire et dans de nombreuses réactions immunitaires.

Les signes cliniques accompagnant l'hypomagnésémie sont non spécifiques, à dominante neuromusculaire : asthénie, vertiges, troubles psychiques (dépression, anxiété, voire délires hallucinatoires). Devant de tels signes, il est difficile d'établir un lien de cause à effet.

Les indications d'un apport supplémentaire en magnésium sont insuffisamment étudiées. Cependant, un supplément en magnésium peut être licite dans les états de stress. Il faut en

revanche supplémenter les sujets en alimentation parentérale, ou recevant un traitement diurétique ou corticoïde au long cours, ainsi que les sujets ayant une forte consommation d'alcool.

Oligoéléments

Les oligoéléments essentiels au cours du vieillissement sont le fer, le zinc, le sélénium, le chrome, le fluor, le cuivre, l'iode et le manganèse.

✓ Fer

Les besoins chez le sujet âgé ne sont pas plus élevés que chez l'adulte, et les apports alimentaires sont habituellement suffisants (10 mg/j). Les enquêtes alimentaires dans la population âgée vivant à domicile montrent que les apports insuffisants en fer concernent moins de 8 % des sujets, principalement des femmes.

L'évaluation biologique du statut martial est simple : elle repose sur le dosage du fer sérique et de la ferritinémie. La ferritine est le mode de stockage du fer le plus important.

La diminution du stock martial est habituellement plutôt contemporaine d'une affection en cours (syndrome inflammatoire ou spoliation sanguine) que secondaire à une carence d'apports, toujours due à une alimentation insuffisante. Les suppléments systématiques en fer sont donc inutiles, voire potentiellement dangereux du fait de l'effet pro-oxydant du fer.

✓ Zinc

L'insuffisance d'apport en zinc est fréquente chez le sujet âgé en institution, plus rare chez le sujet âgé à domicile. Elle est consécutive à une baisse des apports alimentaires, notamment en protéines animales, à une diminution de l'absorption et une modification de la biodisponibilité due aux interactions médicamenteuses ou alimentaires et à un vieillissement du tractus gastrointestinal.

Elle est aussi liée à une augmentation des besoins en zinc des sujets malades qui ont des pertes accrues par fuite urinaire (hypermétabolisme, diabète, diurétiques), pertes cutanées (ulcères, escarres) ou digestives (diarrhées). L'utilisation extensive de certains médicaments (antibiotiques, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) participe aussi à une déplétion du zinc d'origine iatrogène.

Le zinc est le cofacteur indispensable de plus de 200 enzymes, intervenant particulièrement dans la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Plusieurs études de supplémentation ont rapporté un rôle bénéfique sur les fonctions immunitaires. En clinique, son utilité peut être observée par l'accélération des processus de cicatrisation lors de l'apport supplémentaire de zinc ou dans la lutte contre l'agueusie.

Les tableaux cliniques des carences en zinc sont mal définis. Les signes habituels comportent une agueusie, une anosmie avec anorexie et surtout une plus grande susceptibilité aux infections par atteinte du système immunitaire. Des troubles psychiques (dépression, phénomènes hallucinatoires) et une atteinte cérébelleuse sont évoqués.

Chez le sujet âgé, les apports recommandés sont de l'ordre de 15 mg/j mais en institution, chez le sujet fragilisé ou chez le sujet hospitalisé, le risque de déficit très élevé justifierait des supplémentations de 20 mg/j pour renforcer l'immunité, les fonctions cognitives et l'état général.

Cependant, les indications actuelles du zinc sont limitées aux cas d'agueusie, d'anosmie ou de troubles de la cicatrisation (escarres, interventions chirurgicales délabrantes) mais surtout lors d'alimentations artificielles prolongées (20 à 30 mg/j).

✓ **Sélénium**

Contrairement à certaines zones du globe (Chine, Finlande, Suède) où la carence des sols en sélénium (Se) est établie, la richesse d'autres sols comme en France doit être nuancée. Malgré des apports séléniés bas estimés de 30 à 40 mg/j dans la population française générale, les déficits biologiques mesurés par des taux de sélénium bas et une activité glutathion-peroxydase diminuée sont peu fréquents chez le sujet âgé autonome. En revanche, le déficit sélénié, associé à une augmentation du risque de pathologies oxydatives, est très fréquent en institution. Le sélénium est un antioxydant majeur qui entre en effet dans la composition de nombreuses enzymes telles la thiorédoxine réductase et la glutathion-peroxydase dont le rôle de piègeur des radicaux libres est bien connu. Indépendamment de son rôle envisagé dans la protection contre les effets du vieillissement, l'action de la glutathion-peroxydase a été évoquée en pathologie cardiovasculaire et dans certaines affections inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, cancer). Le sélénium est aussi indispensable au métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Les travaux concernant la pathologie humaine ont été réalisés dans des zones à risque où des carences profondes en sélénium ont été incriminées dans la survenue de cardiopathies

mortelles (maladie de Keshan). L'impact d'un déficit en sélénium a été soulevé dans la genèse des cardiopathies, ischémiques ou non, des patients traités par alimentation parentérale prolongée.

Des essais de supplémentation à doses nutritionnelles (100 mg/j) ou supranutritionnelles (200 mg/j) ont montré des effets bénéfiques sur l'inflammation, l'immunité et l'incidence de cancers, en particulier celui de la prostate.

Néanmoins, la seule certitude réside dans l'intérêt d'un apport de 100 à 200 mg de sélénium lors des nutritionnements artificielles prolongés. À l'inverse, des apports trop élevés et/ou prolongés se sont révélés toxiques.

Il est à noter, que le sélénium est, à ce jour, le seul minéral qui possède un site sur l'ADN. Il est probable que la nécessité de « hiérarchie » qui conditionne les sélénoprotéines et leur régulation au bénéfice du cerveau montre son essentialité.

✓ **Chrome**

La concentration tissulaire en chrome est diminuée dans tous les organes du sujet très âgé. Ceci serait dû à une diminution de l'apport alimentaire aggravée d'une réduction de l'absorption. Le chrome se comporte comme un cofacteur de l'insuline et aurait pour effet d'accroître la fixation de l'insuline sur ses récepteurs périphériques. Le maintien d'un statut optimal en chrome devrait permettre, compte tenu du rôle biologique de cet oligoélément, de lutter contre l'intolérance au glucose et les dyslipidémies fréquentes au cours du vieillissement. Des apports d'au moins 10 mg/j chez la personne âgée sont suggérés. Cependant, la controverse sur le chrome est grande car nous manquons de travaux concernant la fréquence et les répercussions cliniques d'un déficit en chrome. Seules existent des données concernant l'intérêt d'un apport supplémentaire de chrome dans certains diabètes de type 2 graves du sujet âgé. Des études complémentaires portant sur des sujets âgés en bonne santé à domicile (Roussel et coll. 2007) ont montré que près de la moitié d'entre eux étaient en dessous des ANC [160].

Tableau X: Apports nutritionnels conseillés en minéraux et oligoéléments pour les personnes âgées [160].

Catégories	Ca mg	P mg	Mg Mg	Fe mg	Zn mg	Cu mg	F µg	I µg	Se µg	Cr µg
Hommes > 65 ans	1200	750	420	9	11	1,5	2,5	150	70	70
Femmes > 55 ans	1200	800	360	9	11	1,5	2,0	150	60	60
Personnes âgées ≥75 ans	1200	800	400	10	12	1,5	2,0	150	80	

- **Acides aminés (aa)**

- ✓ **Arginine**

L'apport d'arginine peut être envisagé pour ses propriétés immunostimulantes, et quelques études expérimentales ouvrent des perspectives intéressantes. Cependant, l'arginine est un fournisseur d'urée ce qui peut s'avérer un inconvénient du fait de la fréquente diminution de la fonction rénale chez le sujet âgé malade. Plusieurs préparations de nutrition entérale ou orale sont enrichies en arginine et sont particulièrement destinées aux patients agressés.

Leur utilité en gériatrie est en cours d'étude. La citrulline est un acide aminé qui existe dans l'alimentation (pastèque) mais en quantité souvent trop peu importante. Le fait qu'il « échappe » au trapping splanchnique en fait un excellent candidat pour améliorer la synthèse protéique musculaire chez le sujet âgé. Dans l'organisme, il est transformé en arginine.

- ✓ **Glutamine**

Au cours de la dénutrition, si l'on considère le déficit immunitaire latent, l'atrophie intestinale potentielle, les difficultés de cicatrisation et la diminution des synthèses protéiques musculaires chez le sujet âgé, l'adjonction de glutamine au régime alimentaire de ces patients peut être recommandée.

L'enrichissement des régimes en glutamine semble être le concept actuellement le plus intéressant. Cependant, l'instabilité en solution de cet acide aminé limite son utilisation, d'où l'intérêt des dimères contenant de la glutamine (alanine et glutamine, ex. : dipeptiven) ou des

précurseurs de glutamine (alpha-cétoglutarate d'ornithine), d'autant que la glutamine est le « carburant » essentiel du tube digestif.

L'intérêt de l'utilisation de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine est multifactoriel :

- plusieurs études pharmacocinétiques ont démontré qu'il s'agissait d'un précurseur de glutamine ne posant pas le problème d'instabilité de cette dernière ;
- c'est un précurseur de l'arginine et la conversion d'ornithine en arginine correspond à la fixation de deux molécules d'azote (alors que l'administration d'arginine génère la perte de deux molécules d'azote sous forme d'urée) ;
- l'ornithine (via l'action de l'ornithine décarboxylase) est le précurseur des polyamines aliphatiques qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des processus de multiplication cellulaire ;
- l'alpha-cétoglutarate d'ornithine stimule la sécrétion d'insuline et de l'hormone de croissance dont les actions anaboliques sont bien connues ;
- enfin, plusieurs études ont montré l'efficacité clinique de l'alphacétoglutarate d'ornithine chez le malade âgé ambulatoire ou hospitalisé. L'action de cette molécule est efficace aussi bien sur le comportement (prise alimentaire), l'état clinique (cicatrisation des escarres) que sur l'état nutritionnel protéique.

✓ **Leucine**

Les suppléments en leucine ont un rôle sur la synthèse protéique (rôle "signal" d'anabolisme protéique), mais ce rôle est limité par le fait qu'elles favorisent aussi l'augmentation de la masse grasse [160].

III-Grossesse :

L'alimentation avant et pendant la grossesse a une incidence sur la taille et la qualité du placenta, dont le rôle est de procurer au bébé tout ce qui lui faut.

Le lien entre la croissance du bébé dans l'utérus et les risques de maladie : troubles cardiovasculaires, hypertension, diabète, obésité, cancer qu'il encourra par la suite est maintenant bien établi. Ainsi, les bébés menus à la naissance sont plus sujets à la mort subite du nourrisson et plus sensibles aux maladies de la prime enfance. Adultes, ils seraient plus exposés à une maladie coronarienne. Les compléments prénataux actuellement sur le marché sont bien adaptés à la grossesse et peuvent être d'une grande utilité aux femmes qui ne s'alimentent pas correctement. Aussi complexe qu'apparaisse la relation entre un régime alimentaire équilibré avant et pendant la grossesse et la mise au monde d'un bébé en pleine santé, la plupart des femmes accouchent d'enfants parfaitement sains et d'un poids normal, même lorsque leur grossesse n'était pas prévue [158].

Les effets délétères des carences nutritionnelles maternelles dès la phase préconceptionnelle sont bien documentés. Il s'agit habituellement de carences sévères observées dans des situations caractérisées : contexte social défavorable, contexte pathologique avec dénutrition (troubles digestifs, régimes carencés), comportements à risque (alcoolisme, tabagisme important, toxicomanie). Les carences mineures observées lors d'une alimentation de type occidental ont peu d'effets délétères sur la croissance et la maturation foetale.

✓ Fer

Le contenu en fer d'un nouveau-né est d'environ 300 mg alors que les réserves en fer sont de 500 mg chez l'adulte.

Les besoins totaux de la grossesse sont estimés à 850 mg. Ces quelques chiffres posent l'essentiel du problème du fer au cours de la grossesse. L'apport supplémentaire est globalement de 400 mg ce qui fait passer les ANC à 20 mg/j pendant la grossesse contre 10 mg normalement avec un pic à 30 mg/j au 3e trimestre. En fait l'impact foetal d'une carence maternelle est limité parce que le foetus constitue un stock martial indépendamment des réserves de la mère. L'augmentation des besoins est palliée par l'importante augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer au cours de la grossesse portant aussi bien sur le fer hémérique que le fer minéral. Cette adaptation physiologique permet de faire face aux besoins

qui atteignent 5 à 6 mg/j en fin de grossesse. La couverture des besoins est assurée par une alimentation équilibrée à la condition que la ration alimentaire atteigne au moins 2 000 kcal/j [161].

Les conséquences d'une carence martiale chez la mère sont dominées par la fatigabilité et la susceptibilité aux infections. Les conséquences foetales sont minimales, le statut en fer du fœtus n'étant d'ailleurs guère amélioré par une supplémentation martiale chez la mère. Aussi n'y a-t-il aucune justification à la supplémentation systématique en fer au cours de la grossesse. La seule indication est la mise en évidence d'une anémie ferriprive ou d'une hypoferritinémie franche chez la mère. Une revue systématique Cochrane [163] indique que la supplémentation martiale justifiée par la présence effective d'une anémie était associée à un taux significativement plus faible de décès *in utero* ou néonatal et de convulsions qu'en cas de supplémentation systématique.

✓ Iode

L'importance de l'iode, substrat incontournable de la synthèse des hormones thyroïdiennes, est due à l'action primordiale des hormones thyroïdiennes tout au long de la vie foetale sur la croissance et le développement notamment neurologique. Les besoins en iode sont majorés du fait d'une augmentation physiologique de la clairance rénale de l'iode chez la mère, du transfert transplacentaire de l'iode et d'une séquestration de l'iode par accroissement du *pool* hormonal thyroïdien (augmentation de la synthèse de protéines vectrices des hormones thyroïdiennes et du catabolisme hormonal par une déiodase placentaire).

Les besoins sont estimés à 200 µg/j au cours de la grossesse alors que les apports moyens sont en France de l'ordre de 80 à 100 µg/j. Il en résulte pour la mère une hyperplasie thyroïdienne partiellement réversible après la grossesse et une hypothyroxinémie relative qui peut avoir des effets néfastes chez le fœtus qui est totalement dépendant des apports hormonaux thyroïdiens de la mère jusqu'à la 12^e semaine. Chez le fœtus dont la thyroïde est très sensible à la carence en iode, un goitre peut survenir dès la 16^e semaine. Une carence iodée avec une hypothyroïdie fruste durant la 1^{re} moitié de la grossesse serait responsable d'une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants à l'âge de 4 à 7 ans parce que l'hypothyroxinémie maternelle précoce semble conditionner des anomalies du développement psychomoteur des enfants. Les altérations neurocognitives sont prévenues par une correction de la fonction thyroïdienne chez

la mère. Un déficit iodé marqué est associé à une augmentation des avortements spontanés, de la mortalité périnatale, de l'hypotrophie à la naissance et d'une hypothyroïdie natale [163].

La carence iodée profonde éradiquée en Europe depuis un siècle est responsable d'une atteinte sévère du développement psychomoteur conduisant au crétinisme endémique chez l'enfant. Chez la mère, la carence iodée favorise l'apparition d'un goitre et d'une hyperthyroïdie. La consommation d'aliments naturellement iodés ne suffit pas à satisfaire les besoins pendant la grossesse. Au-delà de la nécessité de corriger les carences sévères, il semble souhaitable à beaucoup de proposer une supplémentation iodée systématique, l'augmentation de la consommation de sel iodé n'étant évidemment pas une solution réaliste. L'administration de comprimés d'iodure de potassium (100 à 200 µg/j) permettrait de pallier les inconvénients d'une subcarence iodée. Quelques études contrôlées contre placebo ne sont cependant pas totalement probantes et suggèrent que, pour ce micronutriment comme pour d'autres, un fort pouvoir d'adaptation de la femme enceinte, en l'occurrence de la thyroïde maternelle, à la disponibilité en substrat [163].

Dans l'immédiat, l'application d'une supplémentation iodée systématique en France reste subordonnée à son approbation par un consensus d'experts bien qu'elle soit d'ores et déjà préconisée par de nombreux professionnels [164].

✓ **Calcium et vitamine D**

La minéralisation du squelette fœtal augmente en théorie les besoins calciques maternels. Cet accroissement est globalement couvert par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et son impact est limité par une adaptation du métabolisme osseux. L'accrétion osseuse maternelle est majorée au cours du 1^{er} trimestre, ce qui permet de fournir ultérieurement au fœtus un flux calcique conséquent à partir de la mobilisation de ces réserves. Néanmoins des grossesses répétées et un allaitement prolongé peuvent être à l'origine d'une déminéralisation osseuse qui n'est réversible qu'avec un apport vitamino-calcique conséquent. Le calcium contribue au bon déroulement de la grossesse indépendamment de son rôle osseux ainsi que le suggèrent des études épidémiologiques et des études randomisées de supplémentation effectuées dans des populations à risques en diminuant l'incidence de la prééclampsie. Il existerait également une diminution de l'incidence de l'HTA gravidique mais aucun lien de causalité n'a pu être démontré [164, 165].

Concrètement, trois à quatre portions de lait et produits laitiers doivent être consommées par jour afin d'assurer un apport calcique supérieur à 1 g/j. Il est intéressant de noter l'existence d'une corrélation entre la teneur en calcium laitier et la quantité d'apports calciques durant la grossesse. Il n'y a pas lieu de préconiser une supplémentation calcique systématique. Une diminution de la concentration plasmatique de la 25-hydroxy-vitamine D₃ n'est pas rare chez la femme enceinte surtout lorsque la fin de la grossesse coïncide avec l'hiver. Le faible niveau d'ensoleillement et la faible teneur des aliments en vitamine D dans un pays donné justifient des mesures de supplémentation systématique. Il existe une relation entre le déficit maternel en vitamine D et la survenue d'une hypocalcémie néonatale ou d'un rachitisme carenciel. Les apports recommandés sont de 400 UI/j dès le début de la grossesse, de 1 000 UI/j durant la 2e moitié de la grossesse ou de 200 000 UI en prise unique au début du 7e mois. Cette dernière modalité de supplémentation est primordiale en cas de faible exposition au soleil.

✓ **Fluor :**

La responsabilité du fluor dans les dystrophies de l'émail observées dans certaines communautés et son rôle dans la prévention de la carie dentaire sont reconnus depuis près d'un demi-siècle. En dépit de ce fait, la carie est encore, aux yeux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le troisième fléau mondial et touche la plupart des adultes de ce pays. Sa fréquence, tant au niveau des dents de lait que des dents permanentes, a sensiblement diminué au cours des dix dernières années dans certains pays, une évolution qui est liée à l'utilisation accrue de fluor sous ses diverses formes. Aisément absorbé par l'intestin, le fluor passe le placenta, mais est dépourvu d'effet tératogène. Il se fixe électivement dans les tissus calcifiés, les ions F⁻ se substituant à certains radicaux hydroxylés pour former des cristaux mixtes d'hydroxyapatite et de fluoroapatite. Au niveau des dents, l'incorporation du fluor se fait pendant le processus de calcification, puis par échange ionique avec le milieu buccal, dès l'éruption dentaire. La minéralisation de la couronne des dents temporaires débute vers le quatrième mois de gestation, alors que celle des dents permanentes ne commence que vers la naissance et se poursuit jusqu'à l'âge de 12-13 ans.

L'administration de fluor à la femme enceinte ne pourrait donc avoir d'effet que sur les dents de lait. Toute fois, l'incorporation de fluorures lors de la minéralisation n'est pas stable, en raison des échanges qui s'instaurent au niveau de l'émail dès l'éruption des dents. Les

échanges ioniques, qui se poursuivent tout au long de la vie, expliquent que la teneur en fluor des dents soit la plus élevée dans les couches superficielles de l'émail, dont il diminue la solubilité aux acides, favorise la reminéralisation et interfère avec l'adhérence et le métabolisme de la plaque dentaire, renforçant la résistance à la carie. L'efficacité de la prévention des caries par l'administration systématique de fluor dès la naissance et jusqu'à 12 ans au minimum, est parfaitement étayée et donc recommandée mais il n'existe actuellement aucune preuve que l'administration de fluor à la mère dès le troisième mois de la grossesse comporte un bénéfice supplémentaire pour les dents de son enfant.

✓ **Magnésium**

Le nouveau-né à terme contient à peu près 1 g de magnésium. Pendant la grossesse, la magnésémie maternelle décroît progressivement pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre et remonter après l'accouchement. Il est admis que ces variations sont en rapport avec l'hémodilution physiologique. Si l'on tient compte de ce facteur, la quantité totale de magnésium dans le plasma augmente ou reste inchangée pendant toute la grossesse, le magnésium érythrocytaire restant constant ou diminuant légèrement. Quoi qu'il en soit, la concentration du magnésium dans le sang du cordon est plus élevée que chez la mère, traduisant vraisemblablement un transport actif par le placenta. L'absorption du magnésium est inversement proportionnelle aux apports, mais on estime à 50 % la quantité moyenne de magnésium alimentaire absorbée. Sur la base des apports réels observés dans certains pays (environ 250 mg/j) et d'une rétention maternelle de 10 %, la quantité de magnésium disponible serait largement suffisante (7 g) pour faire face à la demande fœtale et à la croissance des tissus maternels. D'autre part, les résultats de la supplémentation (100 à 350 mg/j) sur les complications gravidiques (prééclampsie, hypotrophie, toxémie, prématurité) sont très discordants. Il n'existe donc aucune justification à la supplémentation systématique en magnésium au cours de la grossesse.

✓ **Zinc**

La supplémentation systématique des femmes enceintes en zinc n'a aucun effet sur l'issue de la grossesse. Une alimentation équilibrée, suffisamment riche en protéines animales, fournit un apport suffisant. Un apport supplémentaire ne serait donc justifié que chez des femmes végétariennes ou végétaliennes, en prenant garde aux interférences existant entre métabolisme

du zinc et du fer. Il n'existe pas d'arguments pour prescrire une supplémentation en zinc.

✓ **Cuivre et sélénium**

Aucune étude n'a démontré de trouble chez la femme enceinte qui soit imputable à une carence en sélénium. En France, il est difficile d'apprécier l'apport quotidien moyen, il n'y a donc pas lieu d'en fournir en supplément [168].

✓ **Acides gras riches en oméga 3**

Les AG n-3 pourraient jouer un rôle dans la prévention de la prééclampsie et de la prématurité mais une métaanalyse des études de supplémentation durant la grossesse n'a pas montré de bénéfice sur le risque de retard de croissance intra-utérin ou de prééclampsie alors que l'incidence de la prématurité est réduite. La consommation de poisson et l'utilisation d'huile de colza ou de noix sont recommandées [166].

✓ **Vitamines**

Une alimentation suffisante et diversifiée pourvoit *a priori* à l'ensemble des besoins (à l'exception de la vitamine D).

La vitamine A mérite une mention particulière dans la mesure où elle intervient dans la division et la différenciation et dans la régulation et l'expression de gènes. Il n'y a pas lieu d'envisager de supplémentation d'autant que les apports excessifs en vitamine A risquent d'être tératogènes. Il n'y a pas non plus place pour des solutions polyvitaminées [167].

- **Vitamine A**

Cette vitamine est nécessaire à la croissance cellulaire, au développement de la peau et des membranes, et à toutes sortes de fonctions métaboliques. L'ANC est de 700 µg pour les femmes enceintes et de 950 µg pour celles qui allaitent, des doses que l'alimentation fournit généralement. Les femmes enceintes éviteront les excès de vitamine A sous forme de rétinol : un apport de 3 000 µg par jour entraîne un risque de malformation congénitale. Le foie et ses produits dérivés, à très forte teneur en rétinol, leur sont donc déconseillés. De même, les compléments prénataux ne contiendront pas de rétinol, mais du bêta-carotène, transformé en vitamine A par l'organisme selon ses besoins. Les meilleures sources alimentaires de bêta-carotène sont les fruits et les légumes comme la mangue, la carotte, l'abricot, le melon, la

papaye et les légumes verts. Le lait entier, le beurre, les fromages, le jaune d'oeuf et les rognons contiennent une bonne quantité de vitamine A.

- **Vitamine D**

Une femme enceinte ou qui allaite a besoin de vitamine D pour fixer le calcium des os et des dents. L'essentiel des besoins est assuré par l'action du soleil sur la peau. Les seuls aliments qui fournissent de la vitamine D sont des produits d'origine animale (poisson gras, fromage, beurre, jaune d'oeuf...). Les femmes qui se protègent du soleil ou cachent leur peau pour des raisons culturelles et qui, en outre, n'absorbent pas d'aliments qui en contiennent devraient prendre des compléments enrichis de 10 µg de vitamine D en période de grossesse et d'allaitement.

- **Vitamine C**

L'ANC de vitamine C, essentielle à la croissance et à la régénération des tissus, est de 120 mg pendant la grossesse et de 130 mg en période d'allaitement. Une alimentation riche en fruits et légumes frais permet d'atteindre cet apport. Selon une étude menée sur 700 femmes primipares, un apport médiocre en vitamine C va de pair avec un placenta déficient et une insuffisance pondérale à la naissance.

- **Vitamines du groupe B**

Les vitamines B servent, entre autres, à libérer l'énergie apportée par les aliments. Les complexes de vitamines B pourraient être bénéfiques aux femmes mal nourries, même si la grossesse n'augmente que faiblement les besoins en ce groupe de vitamines [158].

Folates

L'acide folique ou vitamine B₉ participe au métabolisme des acides aminés et des acides nucléiques. Il contribue à la multiplication cellulaire de l'embryon, à l'hématopoïèse de la mère et à la croissance globale du fœtus. La baisse des folates sériques est quasi constante au cours de la grossesse. En partie due à l'hémodilution elle est aussi secondaire à des modifications métaboliques liées à la grossesse. Elle est favorisée par une consommation insuffisante puisqu'estimée à 300 µg/j pour des besoins fixés à 400 µg/j durant la grossesse [162]. La carence en folates a des répercussions bien établies sur le développement foetal. Elle accroît le risque de malformations du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie et spina bifida), de fentes labiales et d'anomalies des extrémités. Une supplémentation en folates est à

l'origine d'une diminution globale des malformations du tube neural (environ 50 %). Les conséquences sur l'issue de la grossesse sont encore discutées mais il semble que la carence en folates pourrait expliquer un certain nombre de naissances prématurées. L'incidence de la prématurité est réduite après une supplémentation à fortes doses (5 g/j) chez les femmes dont l'alimentation est pauvre en folates. Une supplémentation en folates dès la phase préconceptionnelle est préconisée puisque 1/3 des femmes en âge de procréer ont des taux de folates érythrocytaires abaissés. En effet le simple conseil diététique visant à augmenter la consommation de fruits et légumes est insuffisant pour majorer les apports de l'ensemble des femmes. Par défaut, une supplémentation systématique de 100 à 200 µg/j est recommandée en période périconceptionnelle. Dans certains pays, il est recommandé de prescrire 5 mg de folates/j chez les femmes ayant des antécédents obstétricaux d'anomalies de la fermeture du tube neural ou prenant un traitement anticomitial. Une supplémentation individuelle de 4 mg/j est à instaurer au moins 1 mois avant la conception chez les femmes à haut risque et pendant le premier trimestre de la grossesse. Par la suite, une supplémentation de 2 mg/j peut être proposée [167].

Tableau XI: Apports nutritionnels conseillés à la femme adulte et à la femme enceinte [167].

	Femmes adultes	Femmes enceintes
Vitamines		
B ₁ (mg)	1 ,1	1,6
B ₂ (mg)	1,5	1,8
PP (mg)	11	16
B ₆ (mg)	1,5	2
B ₉ (µg)	300	400
B ₁₂ (µg)	2,4	2,6
C (mg)	110	120
A (µg)	600	700
D (µg)	5	10
E (mg)	12	12
Minéraux et oligoélément		
Ca mg	900	1000
P mg	750	800
Mg mg	360	400
Fe (mg)	16	30
Zn (mg)	10	14
I (µg)	150	200
Se (µg)	50	60

IV-Sportif :

Souvent perçue par le sportif comme un facteur de performance, l'alimentation est avant tout une composante importante de l'hygiène de vie, assurant la meilleure forme possible. La connaissance de règles diététiques simples visant à éviter des erreurs et des contre-performances ne signifie pas que l'alimentation du sportif est spécifique en dehors de situations d'exception où elle doit satisfaire des besoins physiologiques particuliers. La pratique sportive habituelle n'impose pas de modification fondamentale aux principes de l'équilibre alimentaire. Globalement, les apports énergétiques adaptés au niveau des dépenses sont apportés par une alimentation équilibrée et diversifiée sous forme de repas et de collations en majorant l'apport glucidique. Les besoins en protéines, en vitamines et en minéraux sont satisfaits par l'augmentation des apports énergétiques. Le recours aux compléments alimentaires ou à des aliments spécifiques ne se justifie pas autrement que par des croyances, la recherche d'effets psychologiques (potion magique) ou parce qu'ils contribuent une alternative au dopage.

L'objectif est d'obtenir un niveau de forme optimal et de favoriser la performance grâce à un poids optimal, d'éviter toute carence, d'assurer les réserves en substrat ainsi qu'une reminéralisation et une hydratation anticipatoire lors des épreuves de longue durée et d'optimiser la restauration des réserves après l'épreuve [169].

Interet de la micronutrition chez le sportif :

Chaque sportif présente un état de santé et de performance qui lui est propre dépendant de ses caractéristiques génétiques (polymorphisme génétique) et de son environnement (entraînement, pollution, tabac, etc.). Une approche micronutritionnelle individualisée peut être conseillée lors de problèmes de santé récurrents (blessures fréquentes, lassitude, tendinites à répétition) ou de baisse inexplicée de la performance sportive.

En micronutrition, la notion de « maillon faible » a été proposée pour comprendre comment l'affaiblissement de certains systèmes métaboliques clés peut provoquer une détérioration de l'état de santé entraînant une diminution de la performance sportive. Les maillons faibles principaux concernent : la qualité de la protection des cellules des radicaux libres, la qualité de nos membranes cellulaires (importantes dans les processus inflammatoires), l'importance du fonctionnement optimal de l'intestin et l'importance du fonctionnement optimal du

cerveau (rôle des neurotransmetteurs). La synthèse décrite ci-dessous est en grande partie inspirée du livre de Denis Riche « *Micronutrition, santé et performance* ».

✓ **Le maillon faible cellulaire :** (rôle du stress oxydant)

Nos cellules sont soumises à des agressions permanentes venant de l'environnement mais aussi de notre organisme (telles que les radicaux libres). Ces molécules sont des déchets cellulaires de notre métabolisme dont la production en excès est susceptible d'attaquer les lésions fragiles au sein de nos cellules et de nos tissus.

Une activité sportive intense provoque une augmentation de la production des radicaux libres. Heureusement, il existe des phénomènes d'adaptation cellulaire permettant en partie de compenser l'excès de ces radicaux libres. Toutefois, dans certaines conditions le sportif n'est pas amène de contrôler l'excès de ces molécules l'amenant à souffrir d'un stress oxydatif. En effet, de nombreux facteurs interviennent dans la régulation des radicaux libres dépendant des capacités génétiques propres (polymorphisme enzymatique), des apports nutritionnels en antioxydants, d'un surentraînement ou de facteurs environnementaux (tabac, pollution, etc.). Le micronutritionniste est amène de rechercher la présence d'un stress oxydatif, par exemple en dosant des métabolites oxydés ou évaluant les défenses antioxydantes du sportif. Selon les résultats, il peut proposer des conseils nutritionnels ainsi qu'une complémentation personnalisée.

✓ **Le maillon faible membranaire :** (rôle protecteur des acides gras polyinsaturés)

Les membranes de nos cellules sont une interface fonctionnelle entre le milieu intra et extracellulaire. C'est par elles que les messages sont transmis permettant la communication entre les cellules ainsi qu'entre les tissus et organes. Ces membranes sont composées essentiellement de phospholipides constitués d'acides gras et d'un peu de cholestérol. La nature et l'équilibre de ces constituants influence de manière déterminante sur l'ensemble des fonctionnalités cellulaires d'où l'importance des choix alimentaires. Toutefois, malgré des apports corrects de nombreux problèmes peuvent perturber l'incorporation des acides gras dans nos membranes cellulaires, tels qu'une mauvaise digestion des graisses par exemple due à une insuffisance de sécrétion des sels biliaires dans le cadre d'une dysfonction hépatique ou d'un état de stress. De plus, il existe bien entendu d'autres causes telles qu'une affection du foie (atteinte virale, leaky gut) ou une perturbation des enzymes désaturases. Ces enzymes

hépatiques sont importantes pour la transformation des acides gras polyinsaturés et peuvent être diminuées par de nombreuses causes (par exemple : excès de sucres rapides, d'acides gras trans, ou manque de cofacteurs tels que zinc, fer, magnésium, etc.). De plus, malgré des apports optimaux en acides gras, la présence d'un stress oxydatif mal géré peut provoquer une oxydation des membranes cellulaires. Dans le cadre d'une activité sportive, les conséquences peuvent être nombreuses et complexe. Par exemple, la qualité des membranes cellulaires peut jouer un rôle dans les capacités viscoélastiques des tissus ainsi lors de sollicitations répétées excentriques des muscles, des lésions tendino-musculaires pourraient survenir plus facilement. Comme autre exemple, l'hémolyse intra vasculaire observée chez certains sportifs (course à pieds) pourrait être le reflet d'une diminution de la fluidité des membranes cellulaires au niveau des vaisseaux.

Lors d'une prise en charge, le micronutritionniste va considérer le décalage relevé entre les apports (contenu de l'assiette) et le status cellulaire (examens biologiques). Il va proposer des solutions afin éventuellement d'optimiser les processus de digestion et d'assimilation des graisses et donner des conseils sur les choix alimentaires (par exemple qualité des huiles, poissons gras, etc.).

✓ **Le maillon faible intestinal** : (rôle d'une bonne assimilation et d'une bonne flore intestinale)

Comme déjà évoqué ci-dessus, le contenu de l'assiette ne correspond pas toujours à l'état nutritionnel de la personne. En effet, l'exercice régulier ou aigu peut occasionner des perturbations des processus de digestion qui peuvent affecter la nutrition cellulaire et de là le bon fonctionnement de l'ensemble des fonctions impliquées dans la réalisation de l'activité sportive. Pour que la digestion et l'assimilation s'effectue correctement, il faut non seulement une bonne fonction hépatique et pancréatique mais également un bon équilibre de la flore intestinale et une muqueuse intestinale en bon état. Il ne faut pas oublier qu'une bonne assimilation des graisses conditionne le status des vitamines liposolubles (vitamines A, E, D) et des micronutriments lipophiles (flavonoïdes + caroténoïdes).

Les troubles digestifs du sportif sont fréquent (30 à 50% selon l'activité sportive). Les taux les plus élevés se rencontrent dans les disciplines imposant des efforts de longue durée (par exemple diarrhées sanguinolentes chez le marathonien). Il existe des conseils conventionnels

destinés à éviter ces diarrhées à l'effort. Ainsi, on propose souvent de s'hydrater régulièrement, de ne pas partir en surrégime, de consommer des boissons iso ou hypotoniques, de respecter des délais entre l'effort et le dernier repas et de limiter l'ingestion des graisses animales et protéines longues à digérer au cours du dernier repas, ainsi que de s'abstenir d'aliments riches en fibres irritantes (légumes, fruits crus). Il faut également éviter la prise d'AINS avant l'effort et ne pas abuser de café ou de boissons riches en caféine. Une des hypothèses expliquant ces troubles digestifs est le phénomène d'ischémie-reperfusion. En effet, durant une activité sportive intense, l'irrigation intestinale peut diminuer jusqu'à 20% (ou plus selon la thermorégulation) ce qui peut entraîner une diminution de l'irrigation de la muqueuse du colon avec comme conséquence des phénomènes d'ischémie-reperfusion entraînant un stress oxydatif au niveau de la paroi intestinale avec augmentation de perméabilité de l'intestin. Cet état de perméabilité intestinale peut être également influencé par l'altitude, l'hyperthermie ou la prise d'anti-inflammatoire. Une hyperperméabilité peut également entraîner l'entrée dans l'organisme d'endotoxines pouvant également avoir des conséquences extra-digestives (problèmes infectieux, musculaires ou tendineux). Dès lors, chez un sportif, la présence simultanée de signes digestifs, extra-digestifs et d'une biologie positive (augmentation de la perméabilité intestinale) peut nécessiter une intervention nutritionnelle.

En micronutrition, face à un problème chronique, on évalue en premier lieu les apports nutritionnels mais aussi les capacités d'assimilation et l'état de l'écosystème intestinal, source majeure de processus inflammatoire propre à se propager. La prise en charge peut comprendre soit des évictions alimentaires mesurées comprenant l'arrêt d'aliments mal tolérés (associé à la présence d'anticorps élevée de type IgG), de favoriser une cicatrisation de la muqueuse (par exemple, rôle de la glutamine), d'apporter des probiotiques pour renforcer la flore intestinale et la synthèse de cytokines permettant d'enrayer des processus inflammatoires, de conseiller également la prise d'antioxydants (augmentation de la consommation de fruits et légumes) ainsi que d'apports lipidiques corrects (par exemple, acides gras omega 3).

✓ **Le maillon faible cérébral :** (rôle dans la motivation à l'effort)

Les micronutriments au bon fonctionnement des neurones sont d'abord des précurseurs des neurotransmetteurs.

Ces derniers proviennent de l'alimentation et se retrouvent dans deux grandes catégories de nutriments. Ainsi pour les catécholamines (dopamine et noradrénaline), deux acides aminés sont indispensables à leur biosynthèse, la tyrosine et la phénylalanine, alors que pour la sérotonine l'acide aminé précurseur est le tryptophane. Ces trois acides aminés sont en grande partie essentiels et nous dépendons donc exclusivement du contenu de notre assiette et du bon déroulement de la transformation pour assurer leur synthèse qui nécessite entre autres de nombreux cofacteurs enzymatiques sous forme de vitamines et de minéraux. Les lipides ont également un rôle déterminant dans la qualité des membranes des cellules du cerveau. La DHA, acide gras de la lignée Oméga 3, est un acide gras prépondérant dans le cerveau permettant une bonne fluidité membranaire nécessaire à une bonne plasticité neuronale et à une efficacité synaptique. Le corolaire de cette richesse en acides gras polyinsaturés au sein du cerveau est son importante fragilité à l'oxydation. Dès lors, une teneur optimale en éléments antioxydants (par exemple : zinc, sélénium, vitamine E, caroténoïdes) est importante pour la bonne fonctionnalité des neurones, des membranes et des neurotransmetteurs.

Théoriquement, une alimentation saine (proche du modèle crétois) devrait amener tous les éléments nécessaires comprenant les précurseurs des neurotransmetteurs, les antioxydants et les graisses polyinsaturées. Toutefois, le chemin est parsemé d'embûches. Ainsi, comme nous l'avons déjà vu auparavant, des problèmes digestifs divers peuvent réduire l'assimilation des vitamines liposolubles (ADEK, caroténoïdes) ainsi que des acides gras polyinsaturés mais également des acides aminés (par exemple : une constipation chronique avec une flore de putréfaction peut dégrader le tryptophane dans l'intestin diminuant ainsi la synthèse de sérotonine).

D'autre part, au niveau de la transformation des précurseurs des neurotransmetteurs, il peut exister de nombreuses situations limitantes pouvant comprendre un déficit d'apports alimentaires, un défaut d'absorption (maladie inflammatoire de l'intestin), une surconsommation métabolique par exemple lors d'un stress intense mal géré (pouvant provoquer une combustion de la tyrosine entraînant une diminution de la dopamine). Il faut insister également sur l'importance des cofacteurs nécessaires à la synthèse des neurotransmetteurs particulièrement le fer qui est souvent déficitaire chez les sportifs d'endurance, sans oublier l'importance du magnésium et des vitamines B.

Au sein d'une même population, certains individus au polymorphisme génétique défavorable seront très vulnérables à des subcarences, au contraire des individus dont l'activité enzymatique est bonne supporteront sans signes cliniques ces carences. C'est donc souvent chez ces personnes fragilisées ou ayant un polymorphisme génétique particulier, que ces déficits peuvent entraîner des troubles fonctionnels dont l'expression clinique se manifestera par des troubles du comportement, de l'humeur, de la motivation.

-Impact d'une baisse de la dopamine : Cette molécule participe au démarrage de l'action ainsi qu'à la fluidité et à la coordination des mouvements. Il participe également à la motivation, si sa synthèse est diminuée, elle peut se manifester par un manque d'initiative, un repli sur soi, une fatigue ou une tristesse.

- Impact d'une baisse de la noradrénaline : Ce neurotransmetteur contribue à la joie de vivre et à l'estime de soi. Une diminution de ce neurotransmetteur peut être observée dans des syndromes de surmenage. En effet, sous l'effet d'un entraînement régulier, le taux cérébral de noradrénaline tend à augmenter participant au bien-être du sportif en plus des effets endorphiniques. Toutefois, en cas de surentraînement ou d'épuisement, l'individu n'arrive plus à s'adapter au stress représenté par son activité intense provoquant un catabolisme de la noradrénaline. Ceci peut entraîner comme conséquences une perte de la capacité à se faire plaisir ainsi que par une tristesse morale.

-Impact d'une baisse de la sérotonine : Cet acide aminé participe à l'interruption de l'action et joue un rôle dans la perception du seuil de la tolérance à la douleur. Sa diminution peut s'accompagner de sentiment d'impatience, de difficulté à prendre du recul, d'une agressivité ou d'une irritabilité. Des tendances addictives peuvent également survenir dans ce contexte. Ainsi certains sportifs peuvent compenser une fragilité à la sérotonine (polymorphisme génétique défavorable) par une hyperactivité sportive. C'est classiquement le cas du sportif qui se « shoot » au sport et lors de l'arrêt se sent en manque, irritable. Dans ces comportements addictifs, d'autres stratégies compensatoires peuvent se manifester telles que des compulsions au sucre, addiction à des drogues, alcool, tabac, voire même des activités sexuelles excessives. Dès lors, chez un sportif, on peut comprendre que lors d'un problème de surmenage, de manque de motivation ou de trouble de l'humeur, il peut être simpliste

d'espérer régler ce problème par des compléments alimentaires « miracles » pouvant régler le problème. [172]

Besoins en minéraux et vitamines

La sueur contient de l'eau et de nombreux minéraux et vitamines : ils sont à remplacer; mais aussi quelques hormones d'origine endogène, pertes que les lois sportives interdisent de compenser (dopage). Lors de fortes émissions sudorales (1 à 10 L/j.), les pertes hydroélectrolytiques, et donc les besoins, peuvent être élevés, de 2 à 20 g/jour pour celles de NaCl, en partie compensées par la moindre excrétion urinaire. La réhydratation par de l'eau pure peut être, à partir de 4-5 L, à l'origine d'une hyponatrémie symptomatique, avec troubles neurologiques, contractures musculaires, coma, qu'il faut traiter d'urgence. Pour la prévenir, les eaux de boisson pour sportif doivent contenir 1 à 1,5 g de sel/L de boisson. Pour les autres minéraux et les vitamines, les pertes sont moindres, mais devraient être compensées au-delà de quelques litres de sueur perdue. Le choix de la boisson et des aliments solides est essentiel, privilégiant les aliments courants de bonne densité minérale et vitaminique, fruits et légumes en particulier, dans le respect de l'alimentation équilibrée et variée. Précisons, qu'actuellement, il ne serait pas démontré de besoins supérieurs en minéraux et vitamines chez le sportif en relation avec leur dépense énergétique mais seulement du fait des pertes sudorales, et aucun effet ergogène n'a pu leur être attribué à la suite de supplémentation, au-delà des besoins physiologiques et des ANC qui leur correspondent (sauf chez les personnes en état de déficience ou de carence). Pour le fer, d'autres facteurs peuvent être à l'origine de besoins augmentés : l'ingestion insuffisante ou malabsorption, et les pertes gastro-intestinales ou urinaires par saignements locaux, dus aux microtraumatismes sportifs ou à des causes pathologiques qu'il faut toujours éliminer (disparition des pertes après 3 jours d'arrêt des APS). Une alimentation comportant des apports carnés de qualité assure un apport suffisant de fer à partir de 2000 Kal/j. (en moyenne 6 mg de fer pour 1 000 Kal), permettant le plus souvent des valeurs d'hémoglobémie normales, sans accroissement notable des apports totaux de matières grasses. Toute proposition d'apport diététique ou médicamenteux de fer chez le sportif, au-delà des ANC pour la population générale, implique un bilan préalable apportant la preuve d'un déficit (ferritinémie inférieure à 12 mg/L) [170].

✓ **Les minéraux et le sport :**

Dans l'organisme, le contenu en minéraux des différents tissus varie, de même que leur concentration dans les secteurs intra- et extracellulaires. Ces composés sont liés à des systèmes enzymatiques ou à des structures protéiques, ce qui fait que leur présence à l'état libre et leur disponibilité métabolique restent faibles. On enregistre des pertes quotidiennes pour l'ensemble des minéraux ; ces pertes nécessitent d'être compensées par les apports alimentaires. Dans ce travail on se contente de citer le magnésium comme exemple :

Magnésium

-Rôle dans l'organisme

Le magnésium (Mg) joue un rôle important dans le bon fonctionnement du métabolisme intermédiaire. C'est un cation bivalent, très abondant dans le milieu intracellulaire. L'organisme contient approximativement 20-30 g de magnésium, dont 40 % sont dans le compartiment intracellulaire (essentiellement le muscle, 26-30 %) et 60 % dans l'os. Une très petite partie (1 %) se trouve dans le compartiment extracellulaire; la concentration de magnésium dans le plasma est de 1,5 à 2,5 mEq/L. Ce minéral est un élément essentiel au fonctionnement de l'organisme, impliqué comme cofacteur d'au moins 300 enzymes du métabolisme énergétique et des processus de synthèse. Le magnésium extracellulaire représente le compartiment d'échange entre le pool intracellulaire et les voies d'apport et d'élimination. Seulement 35 % du magnésium ingéré est absorbé. Le magnésium est essentiellement éliminé par les urines, plus accessoirement par la sueur.

Le Mg est aussi important pour assurer la transmission nerveuse (au même titre que le sodium et le potassium, il est indispensable au développement du potentiel électrique transmembranaire), le métabolisme énergétique, la contraction musculaire et les synthèses protéiques. Cet minéral est impliqué dans la resynthèse de l'ATP catalysée par la créatine kinase, dans l'activation d'enzymes de la glycolyse (cofacteur de l'hexokinase, la G6-phosphatase, la pyruvate fructokinase, l'aldolase, l'énolase) et du cycle de Krebs.

À l'état normal, la magnésémie est maintenue dans des limites très étroites. La magnésémie n'est probablement pas le meilleur indicateur du statut en Mg car le Mg extracellulaire ne représente que 1 % du Mg total. Cependant, il permet à ce jour d'avoir une bonne idée des réserves. L'apport nutritionnel conseillé en Mg est de 0,2 à 0,4 mEq/kg/j, soit 6 mg/kg/j [159].

En phase anabolique (grossesse, adolescence), ces besoins sont notablement augmentés. L'apport de Mg est réalisé par l'alimentation. Les aliments les plus riches en Mg sont le cacao en poudre, les graines de tournesol, les céréales, les fruits secs, le riz.

Quelle est l'influence de l'exercice sur le Mg extracellulaire? Une hypomagnésémie a été décrite au cours des exercices de longue durée de types différents (course, natation, marathon). La magnésémie revient dans des proportions normales dans les 24 heures qui suivent et l'hypomagnésémie n'est ainsi que transitoire. Celle-ci pourrait plus refléter une redistribution du Mg dans les différents compartiments de l'organisme que des pertes sudorales et urinaires. La nette diminution du magnésium sérique observée au cours de l'exercice pourrait en effet s'expliquer par un déplacement du magnésium vers les érythrocytes [162] :

- les pertes de Mg dans la sueur sont assez difficiles à estimer; elles varient de 6 à 35 mg/L, pouvant contribuer à l'hypomagnésémie, surtout en cas de forts débits sudoraux dans des conditions climatiques sévères ;
- la concentration de Mg dans les urines est presque toujours augmentée dans les suites de l'exercice.

L'instauration d'un programme d'entraînement intense peut être à l'origine d'une hypomagnésémie, sans que l'on puisse faire la part entre les effets de la mise en oeuvre de l'entraînement et l'apparition d'un état de surentraînement. Il est en fait très difficile de savoir si l'hypomagnésémie d'exercice représente une simple redistribution du Mg entre les différents compartiments de l'organisme ou un signal d'alerte d'une carence.

-Bilan des apports alimentaires chez le sportif

Les sujets actifs peuvent représenter une population sensible aux carences d'apport. Différentes enquêtes ont permis de montrer des déficiences d'apport. Ainsi, au cours d'une enquête, un quart de marathoniennes de haut niveau aurait un apport en Mg insuffisant. Des données identiques ont été rapportées chez l'homme sportif, surtout adepte de sports de longue durée (triathlon, fond, etc.). Il semble cependant que les disciplines les plus sensibles soient celles à catégorie de poids (lutte, judo). C'est en effet dans ces disciplines, ainsi que dans celles où le poids joue un rôle dans la réussite (danse, gymnastique) que l'on observe des carences d'apport.

-Recommandations d'apport chez le sportif

La supplémentation en Mg ne s'est jamais traduite par une amélioration des performances. Les propositions d'apport en Mg chez le sportif doivent être plus élevées que chez le sujet sédentaire. L'apport en Mg devrait être relié aux dépenses énergétiques à raison de 150 mg/1000 kcal. Cet apport doit et peut se faire par une alimentation variée et équilibrée. Un apport en Mg par les boissons peut être recommandé en cas de fortes pertes par la sueur en ambiance chaude (100 mg/L).

Pour l'ensemble des autres sels minéraux, on peut conclure que les apports normalement observés sont suffisants pour satisfaire aux besoins estimés. Dès lors que l'alimentation est équilibrée, permettant d'apporter suffisamment de viande, de fruits, de légumes frais, de céréales, aucun apport supplémentaire n'est à conseiller chez les sportifs par rapport à la population sédentaire de référence [159].

✓ Les oligo-éléments et le sport :

Parmi ceux-ci, seul un faible nombre est susceptible de subir des variations à l'exercice, et à l'entraînement.

-Oligo-éléments impliqués dans la lutte contre les espèces réactives de l'oxygène

Le *zinc* joue un rôle important comme cofacteur de nombreuses enzymes, dont la superoxyde dismutase (SOD), enzyme dont la présence est essentielle pour la lutte antiradicalaire au niveau de la mitochondrie.

Le *cuivre* représente un autre cofacteur d'activation de la SOD. Par contre, sous sa forme libre, le cuivre est un facteur pro-oxydant, générateur de radicaux libres.

Le *sélénium* représente un autre oligo-élément essentiel qui agit comme cofacteur de la glutathion peroxydase (GPx); cette enzyme catalyse la réaction de neutralisation des peroxydes d'hydrogène (radicaux libres). Le sélénium est lié au site actif de l'enzyme et participe ainsi pleinement à la lutte contre les effets des espèces radicalaires.

Le *manganèse* est un cofacteur de la SOD, mais il n'existe actuellement aucune preuve de modifications sensibles du statut en manganèse à l'exercice et à l'entraînement. Aucun déficit en manganèse n'a été rapporté à ce jour dans la population sportive, et rien ne permet de justifier une supplémentation en manganèse [159].

-Autres oligo-éléments

Le *zinc* est un élément trace ubiquitaire, quantitativement le plus important des oligo-éléments dans tous les tissus (en dehors des éléments figurés du sang). En dehors de son rôle dans les défenses anti-oxydantes, le zinc intervient dans de très nombreuses réactions biochimiques qui concernent le métabolisme des hydrates de carbone, des lipides, ou des acides aminés. De multiples protéines possèdent des sites de fixation du zinc, ce qui permet d'assurer la maturation spatiale de la protéine et ses fonctions biologiques. La pratique régulière de l'exercice augmente les pertes en zinc, en majorant jusqu'à 50 % l'excrétion urinaire de cet oligo-élément après un exercice intense. Une alimentation suffisante et équilibrée permet de subvenir aux besoins légèrement augmentés. Par contre, la supplémentation irraisonnée en zinc peut créer un déséquilibre du cuivre, diminuer la forme HDL du cholestérol, et augmenter ainsi le risque cardiovasculaire.

Le *chrome* est l'un des cofacteurs de l'insuline, et joue donc un rôle dans les effets biologiques de cette hormone essentielle au maintien de la glycémie et au métabolisme du glucose. Ce micronutriment est donc potentiellement important chez les sujets sportifs soumis à des apports importants en hydrates de carbone.

La pratique de l'exercice se traduit par une augmentation des besoins en chrome, essentiellement liée à une augmentation des pertes urinaires [166]. La consommation concomitante d'aliments riches en glucides majore ces pertes, par une augmentation de la production et du taux de renouvellement de l'insuline. Expérimentalement, on a montré sur modèle animal qu'un statut déficitaire en chrome était associé à une réduction des réserves tissulaires en glycogène (foie et muscle) [158]. De tels résultats ont amené à penser que le statut en chrome est un des déterminants des performances en endurance. Ainsi, quelques études ont eu pour objectif de réaliser des suppléments en chrome pour augmenter la production d'insuline, soit afin de majorer les réserves musculaires et hépatiques en glycogène, soit afin de favoriser l'accrétion protéique et de modifier la composition corporelle. Les processus de synthèse protéique sont en effet intimement liés à l'activité de l'insuline et la supplémentation en chrome pourrait, en théorie, majorer le développement de la masse musculaire attendu à l'entraînement en force. Les expérimentations dont l'objectif a été d'évaluer les effets du chrome sur les synthèses protéiques chez l'homme actif ont donné

des résultats contradictoires et très controversés [167]. Après un engouement passager, aucune des études réalisées en utilisant des méthodes robustes de détermination de la composition corporelle n'a permis de conclure que la supplémentation en chrome pouvait, chez le sportif dont le statut initial n'était pas perturbé, améliorer la performance ou affecter la composition corporelle [166].

Les quelques données actuellement disponibles laissent à penser que chez le sujet sportif, les besoins sont spontanément couverts par une alimentation équilibrée. Les apports conseillés de 65 à 55 $\mu\text{g}/\text{j}$ n'amènent pas à proposer de supplémentation particulière pour la population sportive [159].

L'iode est impliqué dans la production des hormones thyroïdiennes; à l'exercice, les pertes en iode sont légèrement augmentées à la suite de son excrétion par la sueur. Aucune supplémentation particulière n'est à envisager pour la population sportive, et les apports recommandés (150 mg/j) sont spontanément réalisés grâce à une alimentation équilibrée et diversifiée [159].

En résumé, les principaux oligo-éléments dont le statut peut varier de manière sensible avec l'exercice ou l'état d'entraînement sont impliqués dans l'activation de systèmes de défenses contre les espèces radicalaires. Pour les autres oligo-éléments, il n'existe aucune preuve formelle qui permette de proposer des besoins et des apports spécifiques chez le sportif. Il faudra, dans ce domaine, comme dans beaucoup d'autres, veiller strictement à ce que l'alimentation soit diversifiée et équilibrée. Enfin, aucun de ces oligo-éléments n'a fait la preuve d'effets positifs sur les performances sportives.

✓ **Les vitamines et le sport**

Les vitamines sont aussi des composés biologiques essentiels qui, à l'exception de la vitamine D, ne sont pas synthétisables par l'organisme; elles sont impliquées dans de multiples fonctions essentielles, dont la coactivation de nombreux systèmes enzymatiques et la prévention contre les effets des espèces radicalaires. Bien que leur rôle à l'exercice soit à plusieurs endroits essentiel, les besoins en vitamines du sportif ont été largement surestimés au cours de ces dernières années. Il n'est pas rare de lire encore dans certaines revues de grande diffusion que la réussite sportive passe par l'apport d'importantes quantités de vitamines.

Les vitamines hydrosolubles du groupe B tiennent une place importante compte tenu de leur rôle de cofacteur enzymatique de très nombreuses réactions du métabolisme énergétique. Ainsi, la thiamine (vitamine B₁) est très importante pour la glycolyse, en catalysant la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, ainsi que pour le catabolisme des acides aminés branchés (ou à chaîne ramifiée). La riboflavine (vitamine B₂) est fortement impliquée dans le métabolisme énergétique oxydatif puisqu'elle contribue à l'oxydation du pyruvate et des acides gras. La vitamine B₆ est nécessaire pour catalyser certaines réactions du métabolisme intermédiaire comme la glycogénolyse ou l'utilisation des acides aminés. Parce que la vitamine B₆ est très impliquée dans le métabolisme des acides aminés, les besoins en cette vitamine sont parfois exprimés en fonction des apports alimentaires en protéines.

Elle est aussi impliquée dans les processus de synthèse protéique, ce qui a permis de lui attribuer, probablement à tort, une importance toute particulière chez les athlètes impliqués dans les sports de force.

La *détermination du statut vitaminiq*ue peut être une étape importante avant tout conseil de supplémentation. Afin de répondre à cette question du statut vitaminiq, différents index sont utilisés : le coefficient de l'activité de la transcétolase de l'érythrocyte (ETKAC), phosphatase dépendante de la thiamine, permet d'évaluer le statut en vitamine B₁. La mesure de l'activité de la glutathion réductase de l'érythrocyte reflète le statut en vitamine B₂. L'évaluation du statut en vitamine B₆ repose sur la mesure de la concentration plasmatique en pyridoxal 5'-phosphate (PLP), forme biologique active de cette vitamine.

Utilisation des vitamines du groupe B à l'exercice

En théorie, la pratique de l'exercice devrait entraîner une augmentation des besoins en ces vitamines; les raisons pour lesquelles les besoins sont en théorie augmentés tiennent à la baisse de l'absorption intestinale des nutriments, à l'augmentation des enzymes mitochondriales en réponse à l'entraînement, mais aussi à la stimulation du métabolisme des protéines pour assurer les réparations tissulaires pendant la phase de récupération de l'exercice [168]. Cependant, les données épidémiologiques restent contradictoires, et il n'existe pas de preuve formelle de l'augmentation réelle des besoins en vitamines du groupe B avec la pratique de l'exercice.

Altérations du statut vitaminique

De nombreuses expérimentations ont permis d'évaluer les conséquences de l'altération du statut des vitamines du groupe B sur les performances physiques.

Il est possible, expérimentalement, de modifier le statut en vitamine B₁ en limitant l'apport alimentaire; si les signes biologiques permettent de confirmer la déficience en cette vitamine, aucune conséquence sensible n'est observée de manière reproductible sur les performances [157]. La pratique régulière de l'exercice semble affecter les besoins en vitamine B₂ lorsque l'entraînement est proposé à des sujets auparavant sédentaires [161]. Enfin, bien qu'une augmentation difficile à expliquer de la concentration plasmatique en vitamine B₆ survienne au cours de l'exercice prolongé, il n'existe pas de preuve formelle que l'entraînement intense affecte le statut de cette vitamine [160].

L'altération du statut de l'ensemble des principales vitamines hydrosolubles du groupe B (B₁, B₂ et B₆) se traduit par une réelle diminution des performances [170]. La subcarence en l'ensemble des vitamines B₁, B₂ et B₆ induit une diminution de 12 % de la puissance maximale aérobie, et de la consommation au seuil de transition aérobie-anaérobie. L'altération des performances ne peut être attribuée à la carence en l'une de ces vitamines, mais celles-ci sont restituées dès que la déficience est compensée. Ces résultats confirment ceux apportés par quelques autres expérimentations, et concordent en particulier avec la relation existant entre le statut en vitamines B₂ et B₆, et les capacités physiques [169]. Si les subcarences en ces vitamines toutes impliquées comme cofacteurs d'enzymes importantes pour le métabolisme énergétique affectent les performances physiques, leur apport en excès n'améliore pas les performances de sujets non déficitaires [165].

Apports alimentaires en vitamines du groupe B

On ne retrouve que très peu d'études traitant des apports en vitamines hydrosolubles du groupe B chez les sportifs [168]. La majorité des études rapporte des apports adéquats en vitamines de groupe B, couvrant les besoins, essentiellement parce que les apports énergétiques sont importants. Les apports en vitamines du groupe B sont généralement moins élevés chez les femmes actives que chez les hommes, mais restent suffisants pour couvrir les besoins. Les besoins en vitamines ont récemment été évalués pour la population française [159]. Cette mise au point permet de rappeler que pour les sujets ayant un niveau d'activité

modéré, les besoins en vitamines sont similaires à ceux de la population sédentaire de référence. Pour les sujets très entraînés dans les sports d'endurance, les besoins en vitamines du groupe B sont légèrement augmentés; pour les sportifs de force, ce sont les besoins en vitamine B6 qui sont supérieurs à ceux des sujets sédentaires. Chez les sportifs de force, la possibilité de restriction volontaire d'apport énergétique dans le but de changer de classe de poids représente une situation à risque. Il faut dans ce cas veiller à ce que les apports en vitamine B6 soient respectés et correspondent aux besoins réels du sportif [163]. Cependant, bien que les enquêtes alimentaires soient parfois contradictoires, il semble tout de même que le statut nutritionnel vitaminique du sportif est globalement satisfaisant, et ce en l'absence de toute supplémentation systématique [164].

Tableau XII : *Apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamines pour la population sportive.*

Vitamines	Apports nutritionnels conseillés	Apport complémentaire
Thiamine (B1)	1,3 /1,1mg (H/F)	1 à 1,5 mg
Riboflavine (B2)	1,6/1,5 mg (H/F)	1 mg
Niacine	14/11 mg (H/F)	2,5 mg
Pyridoxine (B6)	1,8/1,5 mg (H/F)	1 à 2,5 mg

Les ANC sont évalués pour une population sportive ayant une activité physique occasionnelle ou modérée. L'apport complémentaire représente la quantité de vitamine devant être ajoutée aux ANC par tranche de 1 000 kcal dépensée au-dessus de 1 800 kcal/j chez la femme (F) et 2 200 kcal/j chez l'homme (H). (D'après Guillaud dans Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 2001 [159])

En somme, rien ne permet de penser que les apports en vitamines hydrosolubles du sportif nécessitent une surveillance particulière et attentive, ou une supplémentation pour couvrir les besoins. D'une manière générale, les vitamines sont retrouvées en abondance dans les légumes et les fruits frais, mais aussi dans de nombreuses céréales. En l'absence de déséquilibre majeur de la balance énergétique, les besoins en vitamines hydrosolubles du groupe B sont largement couverts par une alimentation riche et variée. À cet égard, les

sportifs concourant dans des sports à catégorie de poids et se soumettant volontairement à des régimes restrictifs pour entrer dans une classe de poids inférieure ou ceux limitant leurs apports alimentaires pour des raisons esthétiques présentent un risque de perturbation du statut vitaminique qui nécessite une surveillance.

V-Dépression, stress et troubles de l'humeur :

Si la variation des états d'humeur est due en grande partie à des évènements de la vie, à des circonstances psychologiques, relationnelles ou sociales, l'adaptation à ces évènements dépend, en dernier ressort, des neurotransmetteurs présents dans le système nerveux central et périphérique. L'équilibre de leur biosynthèse peut varier sous l'effet de facteurs génétiques (par l'intermédiaire de l'expression phénotypique de certains enzymes), de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs nutritionnels [173]. Ceux-ci interviennent à différents niveaux dans la synthèse, la libération, la mobilisation et l'action des neuromédiateurs.

Depuis, de nombreux travaux sont venus confirmer l'intérêt de précurseurs alimentaires, et de cofacteurs minéraux et vitaminiques (fer, magnésium, zinc, vitamine C, vitamines du groupe B - B₁, B₃, B₆, B₉ et B₁₂) dans la synthèse des neuromédiateurs cérébraux.

1-Roles des minéraux, des vitamines et des acides gras :

- **Le magnésium :**

Durlach [174] a bien montré l'importance de celui-ci dans le stress. Sous l'impulsion de l'adrénaline, l'entrée massive de calcium dans les cellules du système nerveux s'accompagne d'une fuite de magnésium, augmentant ainsi l'excitabilité neuromusculaire et de ce fait la vulnérabilité aux autres stimulations. Ceci génère un épuisement, c'est le cercle vicieux du stress chronique [175].

En France, 18 % de la population présente le génotype HLA B35 (moins de rétention magnésienne au niveau cellulaire qui expose à une plus grande vulnérabilité au stress [176]). Le magnésium est impliqué dans de nombreux processus enzymatiques modulant la libération des neurotransmetteurs [177,178]. La supplémentation améliore la résistance au stress [175] ainsi que les syndromes dépressifs [179,180].

- **Le fer :**

Il intervient comme coenzyme de toutes les hydroxylases (5 HT hydroxylase et tyrosine hydroxylase) impliquées dans les synthèses des neuromédiateurs [180]. Depuis peu, l'OMS recommande le dosage de la ferritine avant toute prescription d'antidépresseurs.

- **Les acides gras :**

Ils entrent dans la composition des membranes cellulaires et jouent un rôle de neuromodulateurs. On distingue les acides gras saturés (AGS) et les polyinsaturés (AGPI). Dans ce dernier groupe, nous avons deux familles indispensables (chaînes oméga3 et oméga 6), car l'organisme ne peut pas les fabriquer. C'est ce que le docteur Kousmine appelait la vitamine F. Si l'alimentation amène les chefs de file, le corps peut par voie enzymatique fabriquer d'autres acides gras. On retrouvera dans la lignée oméga 3 les fameux EPA et DHA, présents en abondance dans les poissons gras. Il existe en outre un rapport idéal entre ces deux familles qui est le suivant : un oméga 3 pour trois à cinq oméga 6. De part leur configuration spatiale, ces derniers jouent un rôle prépondérant dans la fluidité membranaire neuronale et la transmission des neuromédiateurs [181].

On a constaté que l'organisme des personnes déprimées présentait de faibles taux sanguins d'AGPI oméga-3 à longue chaîne, notamment EPA et DHA, et qu'une corrélation inverse existait entre les taux plasmatiques en AGPI oméga-3 et la sévérité des troubles dépressifs [182].

De nombreuses études cliniques ont été réalisées en psychiatrie [183,184]. Ainsi, Zanarini a évalué l'intérêt d'un apport en oméga-3 enrichi en EPA chez des femmes d'humeur instable. Une régulation et une diminution de l'agressivité ont été constatées après 8 semaines de traitement [185].

2- Synthèse des neuromédiateurs :

L'origine nutritionnelle des neuromédiateurs a été mise en évidence depuis de nombreuses années.

Wurtman [186, 187] a observé des modifications de l'humeur et du comportement en enrichissant en tryptophane la ration alimentaire de souris soumises à des stress répétés. Il existe trois grands systèmes : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

2-1 L'axe dopaminérgique :

Synthèse de la dopamine:

Elle requiert la présence de phénylalanine ou de tyrosine, issues des protéines alimentaires.

Ces 2 acides aminés doivent pouvoir être correctement absorbés lors de la digestion, ce qui nécessite un bon fonctionnement pancréatique et une muqueuse intestinale intacte.

La conversion de la phénylalanine en tyrosine, L-dopa puis dopamine fait intervenir de nombreux processus enzymatiques, vitamino et minéralo dépendants (présence indispensable de vitamines B₆, B₉, fer, magnésium, zinc et cuivre [188,189]). L'expression des récepteurs de la dopamine dépend de la fluidité membranaire conditionnée par sa richesse en oméga 3 [190, 191, 192].

Rôle :

La dopamine est impliquée dès le réveil dans l'initiation de l'action, la recherche de la nouveauté, l'activité exploratrice, l'organisation et la structuration de la pensée ainsi que dans l'attention.

L'hypo activité dopaminérgique :

Elle conduit à une démotivation, un repli sur soi, une indécision, des troubles de la mémoire immédiate: ce peut être le " déficit neurobiologique de la post cinquantaine" "DNBPC" [193, 194, 195, 196], ou un tableau plus complexe de « DDD » : dépression dopamino dépendante selon Mouret et Lemoine [197] avec asthénie matinale surtout, aboulie et perte de confiance en soi.

La supplémentation en L-tyrosine à fortes doses a prouvé son intérêt dans ce type de dépression [197,198].

Pour une meilleure efficacité dans le traitement, cet acide aminé est à prescrire à distance des prises alimentaires dans lesquelles pourraient se trouver des sucres ou d'autres acides aminés compétiteurs (le passage de la barrière hémato méningée étant alors facilité) [199]. L'insuffisance en dopamine est également mise en cause aujourd'hui dans le « syndrome des jambes sans repos » [200]. L'utilisation excessive de tyrosine (entraînant une carence en dopamine, puisqu'il s'agit de son précurseur) se rencontre dans les états de stress chronique où la sécrétion accrue de cortisol attire cet acide aminé dans un métabolisme hépatique et musculaire (activation de la tyrosine- amino- transférase, ou T.A.T.) au détriment de la voie

cérébrale [173]. Cela aura comme conséquence une diminution de la concentration cérébrale en dopamine et noradrénaline d'où une asthénie physique et psychique, une difficulté à penser et agir. La même carence se produit en cas de stimulation insulinaire excessive (l'insuline utilise le précurseur au niveau musculaire à des fins énergétiques [201]). C'est le cas des hyperinsulinémies engendrées par des repas à charge glycémique trop élevée [201,202].

L'hyperactivité dopaminergique :

Elle peut conduire à une recherche constante de la nouveauté et un besoin d'activité exploratrice, voire un comportement dispersé. Elle se rencontre aussi dans certains états maniaques ou autres manifestations psychotiques [203].

2-2 L'axe noradrénergique

Synthèse de la noradrénaline:

Elle dépend aussi de la L-tyrosine, captée activement dans les neurones catécholaminergiques. Les mêmes vitamines et minéraux que précédemment sont impliqués dans cette synthèse avec en plus, la vitamine C. Celle-ci intervient dans l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline (chez l'animal, un déficit en vitamine C perturbe cette conversion [204]).

La biosynthèse des catécholamines se fait préférentiellement lors de la première partie de la journée (le matin et en début d'après midi).

Rôle :

La noradrénaline est impliquée dans l'amplification de l'action, la recherche du plaisir et de la récompense, les facultés d'apprentissage, la mémoire.

L'hypoactivité noradrénergique :

Elle se manifeste par une indifférence affective, une anhédonie, voire une souffrance morale forte avec dépression majeure. Il existe également un ralentissement intellectuel, une diminution de la mémorisation, une baisse de la concentration, un ralentissement psychomoteur avec asthénie physique et psychique, un émoussement de l'esprit d'initiative et de la créativité. On rencontre fréquemment des troubles du sommeil. Une supplémentation en S adénosyl méthionine, donneur de méthyle favorise la synthèse de noradrénaline et à un effet non négligeable sur ce type de dépression [205]. Chez l'enfant, une hypoadnergie peut entraîner une agitation hyperkinétique dans le " THADA ou ADHD pour Attention deficit/hyperactivity disorder avec agitation hyperkinétique " [206].

L'hyperactivité noradrénergique :

Elle se retrouve dans les situations de stress prolongé. Le tableau se traduit par de l'anxiété avec possibles crises de spasmophilie (surtout pour le génotype HLAB35), facilement carencé en magnésium [176] une dépendance accrue au regard des autres, un besoin de reconnaissance et de recherche de récompense.

Dans le cas de l'enfant hyperémotif il a été mis en évidence une insuffisance en vésicules stockant de la noradrénaline dans les neurones par carence en magnésium. Le neuromédiateur est immédiatement libéré après sa synthèse d'où stimulation non régulée. Il semblerait que le manque magnésien de la femme enceinte pourrait induire chez l'enfant un tel type de comportement.

2-3 L'axe sérotoninergique

Synthèse de la sérotonine:

Cet axe utilise comme acide aminé précurseur le tryptophane, dont l'apport est exclusivement alimentaire. Au niveau sanguin, il est lié pour environ 90% à la sérumalbumine, et la fraction libre de cet acide aminé peut être utilisée pour la synthèse cérébrale de 5-HTP. Mais dans le franchissement de la barrière hémato-méningée, le tryptophane entre en compétition avec d'autres acides aminés neutres : la phényl alanine et la tyrosine (entre autres). Cette notion est à prendre en considération dans les cas de carence en sérotonine, car pour le passage de la barrière hémato-méningée, il faut un rapport tryptophane / acides aminés neutres suffisamment élevé [207]. Un apport accru en tryptophane augmente la synthèse de 5-HTP cérébrale alors qu'un excès d'acides aminés neutres entraîne une déplétion de tryptophane.

Celui-ci est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HT), métabolite actif grâce aux cofacteurs suivants : B₃, B₆, magnésium et fer. On sait que le déficit en vitamine B₆ se répercute rapidement sur la capacité de synthèse de la sérotonine et du GABA [208]. La fluidité membranaire est toujours aussi importante. La synthèse des indolamines se fait dans l'après-midi (début et fin) pour une libération en soirée et au cours des premières heures de la nuit.

Rôle :

Selon Laborit, la sérotonine est le médiateur de « l'inhibition de l'action », le frein des pulsions. Elle engendre la prise de recul, la patience, la tempérance. Elle permet le contrôle de l'agressivité.

L'hypoactivité sérotoninergique :

Elle favorise le comportement de type impulsif, l'irritabilité, l'agressivité, l'intolérance à la frustration, les addictions [209]. Elle intervient dans certaines déviances alimentaires (compulsion glucidique, se traduisant par une appétence accrue pour les sucres rapides, les viennoiseries, le chocolat, l'alcool). Dans les états sévères, il existe parfois une tendance suicidaire, des obsessions et épisodes compulsifs.

Dans le syndrome prémenstruel, cette hypoactivité peut se traduire par une dépression atypique avec baisse de l'humeur, irritabilité et compulsions sucrées [210]. La dysfonction sérotoninergique a été évaluée à 25% de la population.

La baisse de synthèse en sérotonine peut aussi être provoquée par une carence d'apport en tryptophane en raison d'une malabsorption intestinale (ex constipation chronique), par une sur utilisation des cofacteurs minéraux (magnésium) ou vitaminiques (vit B₃, B₆) comme on le voit avec certains médicaments (pilule contraceptive) et xénobiotiques [211, 212, 213].

La compulsion sucrée, en induisant une élévation de l'insuline, attire les acides aminés compétiteurs en périphérie, ce qui permet un passage cérébral accru du tryptophane (cf le gradient tryptophane/acides aminés neutres cité plus haut). Selon Moeller, un régime pauvre en tryptophane entraîne une augmentation significative de l'agressivité, mais avec des variations individuelles [207].

L'hyperactivité sérotoninergique :

Celle-ci a été associée à une maîtrise excessive des pulsions avec angoisse paralysante.

2-4 La voie de l'acétylcholine :

Enfin n'oublions pas l'acétylcholine avec ses précurseurs la lécithine, via la phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine. Contrairement aux précédents qui sont des acides aminés, ces composés appartiennent à la catégorie des acides gras.

L'acétylcholine est l'un des neurotransmetteurs principalement impliqué dans la mémorisation des données perçues. L'administration de choline [214] ou de lécithine [215] qui contient de la phosphatidylcholine mène à l'augmentation de la synthèse d'acétylcholine en cas de déficit. Celui-ci augmente avec l'âge. Plus un sujet présente un trouble de la mémorisation, plus la médication anticholinergique aggrave ce déficit, et plus l'administration de choline l'améliore [180].

Elle gère avec la dopamine la concentration, la mémoire et la qualité du sommeil surtout le sommeil paradoxal. Il existe une implication avec la mélatonine quant à la gestion des souvenirs.

VI-Déclin cognitif et maladie d'Alzheimer:

Parmi les facteurs environnementaux qui conditionnent le vieillissement, à côté des activités physiques et des activités sociales qui ont une place prépondérante, la nutrition apparaît comme un élément clef d'un vieillissement harmonieux. Plusieurs études épidémiologiques soulignent le lien entre Nutrition et Santé chez le sujet vieillissant. Il est bien connu qu'une alimentation carencée n'amène pas un fonctionnement optimal du cerveau, car le cerveau nécessite d'être "nourri" correctement comme toute autre partie de l'organisme.

Dans la population générale, les fonctions cognitives déclinent volontiers avec l'âge. Elles regroupent la mémoire, l'attention, le langage, les fonctions exécutives, la maîtrise de l'espace et l'imagerie mentale. Elles réfèrent donc à la manière dont l'être humain perçoit les informations de l'environnement et s'en fait des représentations mentales. Elles sont le support de la pensée, de l'action et de la communication.

Aucun organe ne dépend plus précisément de ses apports nutritifs que le système nerveux central. En dehors des apports de glucose, dont la quantité varie à chaque minute, la plupart des nutriments de base sont requis pour maintenir en permanence une fonction cérébrale normale. Or le paradoxe est que le cerveau régule lui-même ses propres apports par l'appétit, la satiété, ou l'anorexie. Parmi les nutriments du cerveau, les micronutriments ont un rôle crucial dans la neuroprotection. Plusieurs enquêtes épidémiologiques qui sont citées dans ce travail mettent particulièrement en lumière la relation existante entre les déficits du statut en micronutriments, le stress oxydant et le déclin des fonctions cognitives.

1 – vieillissement et stress oxydant: conséquences sur les fonctions cognitives

La théorie radicalaire du vieillissement postule qu'apparaît avec l'âge une majoration des processus oxydatifs.

Les effets délétères des espèces actives de l'oxygène, associés à un déficit des moyens de défense antiradicalaire de l'organisme, conduisent à une rupture d'équilibre entre systèmes pro et antioxydant, et favoriseraient la sénescence.

Un certain nombre de pathologies chroniques communes chez le sujet âgé seraient en fait la conséquence des dommages radicalaires, principalement de la peroxydation lipidique qui atteint avant tout les membranes biologiques, de la modification des acides nucléiques, et des

altérations protéiques portant à la fois sur les protéines de structure et les protéines ayant des fonctions précises (hormones, enzymes).

L'augmentation du stress oxydant chez le sujet âgé (> 70 ans) est bien documentée. Elle est objectivée par une baisse des enzymes antioxydantes et une augmentation de la peroxydation lipidique et corrélée à une baisse des apports, alors que les besoins augmentent pour faire face aux pathologies oxydatives.

En revanche, il est moins connu que, chez l'adulte vieillissant (> 60 ans) autonome et apparemment sain, un stress oxydant se développe, supérieur à celui mesuré chez l'adulte plus jeune. Ainsi, l'étude EVA, menée sur des retraités de 60 à 71 ans autonomes et vivants en couple, a montré une augmentation significative des TBARs plasmatiques et une baisse du statut sélénié dans cette population. De même ont été rapportées, après 60 ans, une diminution significative du pool de glutathion réduit, ainsi qu'une baisse des défenses antioxydantes érythrocytaires Cu-Zn SOD et SeGPx. De plus, une augmentation des réserves en fer a été observée, en relation avec l'élévation des taux de ferritine.

Le rôle pro-oxydant d'un excès de fer a été récemment évoqué. Le fer, libéré de ses formes de transport et de stockage, est impliqué dans l'apparition de dommages oxydatifs. Il favorise comme métal de transition la réaction de Fenton et le cycle d'Haber- Weiss, générateurs de radicaux OH•.

Le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydant, du fait de l'importance de ses besoins en oxygène, de ses capacités à accumuler le fer, et de sa richesse en acides gras poly-insaturés. De plus, l'ADN mitochondrial est dépourvu d'histones et d'introns, ce qui augmente les risques de dommages oxydatifs pour l'ADN codant.

Les résultats d'études épidémiologiques soulignent le lien entre stress oxydant et déclin des fonctions cognitives. Le cerveau est donc une cible privilégiée du stress oxydant, et maintenir ou restaurer le statut nutritionnel en micronutriments antioxydants contribue au bon fonctionnement cognitif.

La production mal contrôlée des espèces radicalaires au niveau cérébral est liée principalement à une augmentation de la production mitochondriale due au vieillissement, mais également à l'activité des cellules microgliales qui participent à la défense du tissu

cérébral, à celle d'enzymes telles que les lipooxygénases, les cyclooxygénases, la xanthine oxydase, la myéloperoxydase, et au cytochrome P450.

Les composés oxygénés produits semblent jouer un rôle important dans l'incidence de nombreuses affections neurologiques cérébrales [216].

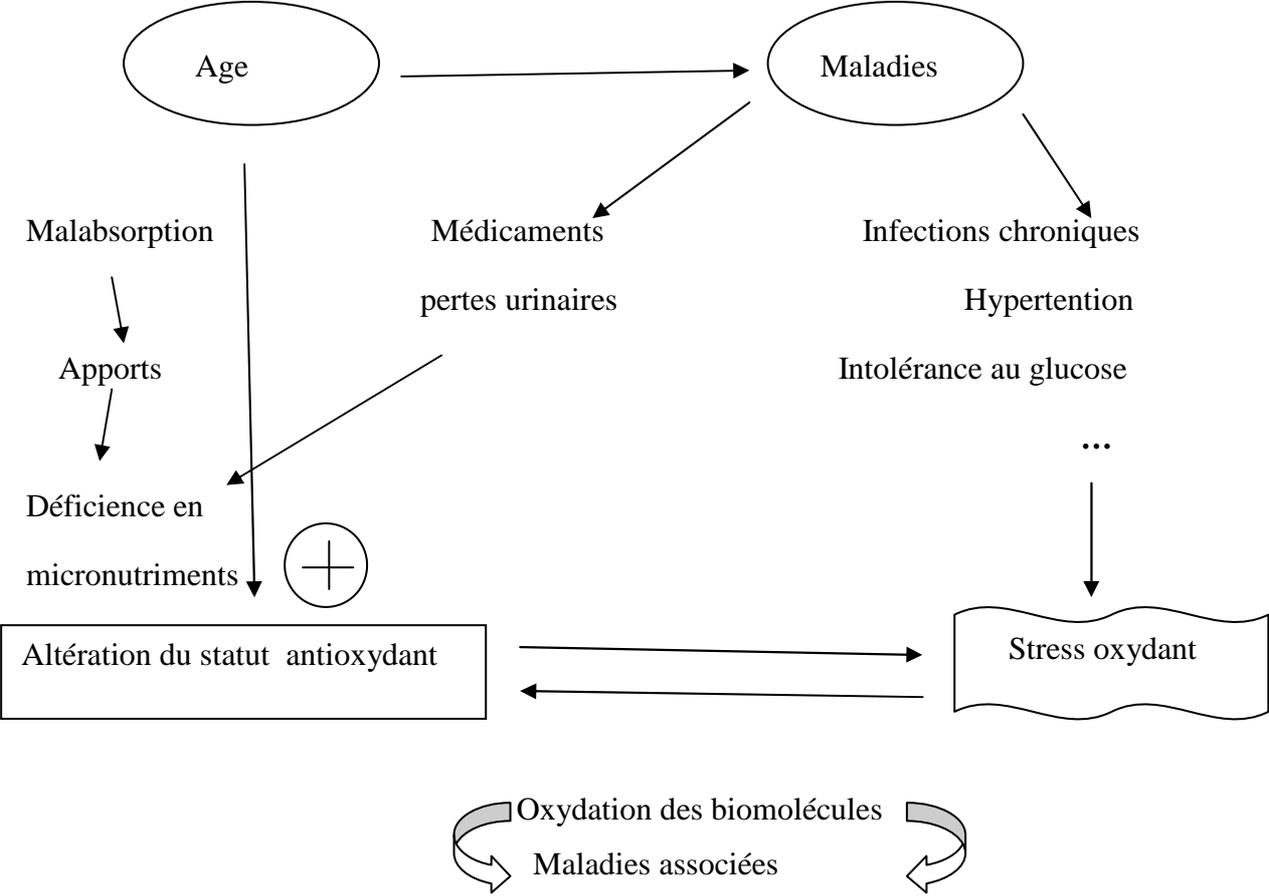


Figure 2 : Stress oxydant et vieillissement

2- Alimentation et vieillissement cérébral :

Les apports alimentaires modulent l'activité cérébrale et certains nutriments semblent être des aliments privilégiés comme neuroprotecteurs du cerveau. Les conséquences de la dénutrition sont illustrées par la *figure 3*: déficit immunitaire, perte musculaire, accroissement du risque de chute et de fracture et déficit en neuro-médiateurs ...

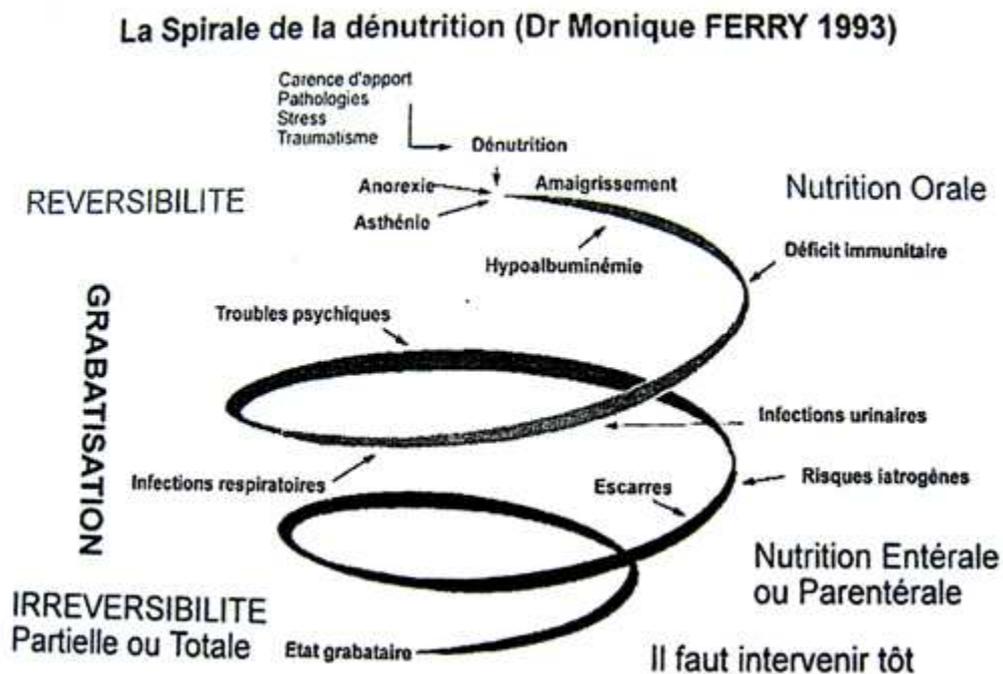


Figure 3: Conséquences de la dénutrition [216].

En ce qui concerne les micronutriments, les nouveaux Apports Nutritionnels Conseillés (2001) ont reconnu la spécificité des besoins du sujet après 60 ans, et ont proposé pour ces populations des apports en micronutriments différents de ceux des adultes jeunes. Ces apports ont été définis non par extrapolation à partir des besoins des sujets plus jeunes, mais en s'appuyant sur les données les plus récentes en matière d'études d'intervention chez le sujet âgé.

Zn : 15mg/j

Se : 80µg/j

Vit E : 15 à 50 mg/j

Vit C : 120 mg/j

Chez le sujet âgé sain, autonome et vivant à domicile, la prévalence des déficits de statut en micronutriments peut être comparée à celle rencontrée chez des sujets plus jeunes. Cependant, parmi les micronutriments, le zinc, le sélénium, la vitamine C et les folates sont ceux dont la prévalence des déficits statutaires est la plus grande.

A l'origine de ces déficits, interviennent principalement les altérations de l'appétit et du goût, la baisse des apports et de la densité nutritionnelle en micronutriments et l'alimentation sélective. Les modifications physiologiques du tractus gastro-intestinal et l'impact des pathologies chroniques perturbent également l'absorption et la biodisponibilité des micronutriments. Parallèlement au vieillissement physiologique de l'organisme, des problèmes environnementaux (solitude, niveau de vie, dépression, abus de médicaments) peuvent conduire à une baisse des apports en micronutriments essentiels, et entraîner des situations de subcarences en oligo-éléments et en vitamines. L'impact des pathologies chroniques, plus fréquentes avec l'âge, est important, et perturbe l'absorption et la biodisponibilité (polymédications, traitements anti-acides, stéroïdes, diurétiques, antibiotiques, vitamine C). Les médicaments, particulièrement les diurétiques, vont largement interférer avec le statut vitaminique.

Enfin, il faut également souligner que certains conseils nutritionnels incontournables après 50 ans (lutte contre l'obésité, les dyslipidémies, l'ostéoporose, la constipation) ou des modifications spontanées du comportement alimentaire vont conduire à des perturbations dans les apports et dans l'absorption des micronutriments.

Par exemple, les repas riches en fibres et en phytates vont réduire l'absorption du zinc. La diminution conseillée de la consommation de produits riches en graisses et en cholestérol (viandes, foie) va également modifier l'apport en sélénium et en zinc.

L'encouragement à enrichir la ration alimentaire en calcium risque également de développer des compétitions dans l'absorption du zinc.

3 – Oligo-éléments et fonctions cognitives :

a. Zinc et cerveau

Le zinc est, avec le fer, l'oligoélément le plus concentré dans le cerveau. Il contribue à la structure et au fonctionnement cérébral. Il est présent dans les métalloprotéines des neurones et des cellules gliales. Environ 90% du zinc présent dans le cerveau est lié aux métalloprotéines. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais il semblerait qu'il module la transmission des signaux nerveux. Le zinc se trouve dans les vésicules présynaptiques des neurones qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Dans ces neurones, le rôle du zinc est encore controversé, mais il pourrait impliquer une participation du zinc au stockage, au relargage et à la captation du glutamate et à la modulation des récepteurs glutamatergiques. Le zinc peut également agir comme neuromodulateur ou neurotransmetteur.

Il joue un rôle central dans la croissance cellulaire et le développement neurologique, dans la transmission axonale et synaptique et il est nécessaire au métabolisme des acides nucléiques et à la croissance de la tubuline cérébrale.

Le zinc est situé dans le cortex cérébral, la partie "pensante" du cerveau. Cette région comprend l'hippocampe, qui joue un rôle clef dans l'apprentissage et la mémoire et le positionnement dans l'espace, et l'amygdale, partie où se développe la "perception". Comme la carence en zinc influence l'homéostasie du zinc au niveau cérébral, le zinc est un important nutriment pour le fonctionnement cérébral.

Le turnover du zinc dans le cerveau est beaucoup plus lent que dans le foie, mais, paradoxalement, des régions du cerveau comme l'hippocampe sont très sensibles aux déficits en zinc, qui entraînent des altérations cognitives, des troubles de l'apprentissage, de la pensée, de la mémoire et de l'attention.

La carence en zinc diminuant également les activités des désaturases, une altération du métabolisme des acides gras oméga 6 et oméga 3 essentiels à la croissance neuronale a été également évoquée. Chez le sujet âgé, l'importance du zinc et les risques des déficits en zinc sur les fonctions cognitives sont soulignés régulièrement par de nombreuses revues.

Le déficit en zinc est un facteur du déclin cognitif et des processus neurodégénératifs. Pour des raisons physiologiques, socio-économiques et psychologiques, les sujets âgés sont à risque de déficits en zinc.

Blumberg *et al.* McClain *et al.* et Briefel *et al.* rapportent que 44% des adultes de plus de 70 ans ont des apports inadéquats en zinc, et Prasad *et al.* soulignent que le déficit en zinc est un problème clinique important [216].

Ortega *et al.* ont trouvé une corrélation positive entre apports en zinc, MMSE (*mini mental state examination*) et PMSQ (*Pfeiffer's mental status questionnaire*) chez 260 espagnols âgés de 65 à 90 ans [216].

Le zinc est donc un nutriment du cerveau important pour l'activité neuronale. Si les conséquences délétères des déficits en zinc sur le développement et le maintien des fonctions cérébrales sont établies par de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme, les excès d'apport peuvent également être délétères et l'importance d'une véritable homéostasie du zinc est claire. Plusieurs études ont montré une augmentation du niveau de zinc dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA). Récemment, des altérations du zinc synaptique et des protéines transporteurs du zinc (ZnT) ont été mises en évidence. Elles pourraient être impliquées dans l'accumulation des plaques amyloïdes dans les modèles animaux de MA.

Plusieurs protéines transporteurs du zinc, responsables de la régulation et de l'équilibre du zinc sont présentes dans le cerveau. Les niveaux de ZnT-6, protéine responsable de la séquestration du zinc dans le réseau de Golgi et le gyrus hippocampique et parahippocampique ont été comparés chez des patients atteints de MA par rapport à des sujets contrôle du même âge.

Les résultats ont montré une modification de ces protéines clés responsables du maintien de l'homéostasie du zinc, tôt dans la progression de la MA. Ceci fait évoquer qu'un déséquilibre des taux de zinc pourrait être impliqué dans la pathogénèse de la maladie.

b. Sélénium et cerveau

Dans le cerveau de l'homme adulte, le métabolisme du sélénium est différent de celui des autres organes. En cas de déficit, c'est le premier organe à être réalimenté grâce au rôle de transport de la sélénoprotéine P. Le cas du sélénium est particulier. Outre ses propriétés antioxydantes bien connues qui en font un oligoélément essentiel pour le fonctionnement optimal de la glutathion peroxydase (GPx) cérébrale, indispensable à la défense contre les réactions d'oxydation, des travaux récents ont démontré l'implication du sélénium dans le fonctionnement du cerveau et son impact sur l'humeur.

Les apports séléniés bas sont associés à des états dépressifs et à des troubles de l'humeur, qui cèdent devant la supplémentation séléniée à raison de 100 µg/j. Le rôle du sélénium passerait partiellement par le métabolisme des hormones thyroïdiennes dont il est un modulateur. Le statut et les apports en sélénium baissent au cours du vieillissement.

Le statut sélénié, mesuré par le taux de sélénium plasmatique, l'activité GPx et les pools séléniés, décroît inexorablement avec l'âge, alors que les apports diminuent et que la production de radicaux libres augmente. En France, un déclin avec l'âge des taux de sélénium plasmatique, parallèlement à une baisse de l'activité glutathion peroxydase et des pools séléniés, a été décrit. Le déficit sélénié est un facteur de risque récemment identifié de déclin cognitif. Ainsi, dans l'étude EVA menée en France dans une population de jeunes retraités sains suivis 9 ans, le déclin des fonctions cognitives est plus rapide chez les sujets ayant le statut sélénié le plus bas. Smorgon *et al.* retrouvent également une corrélation positive entre les fonctions cognitives et les niveaux sériques en sélénium [216].

Enfin, l'association vitamine E - sélénium est à favoriser, car la vitamine E, antioxydant liposoluble, a une action complémentaire de celle du sélénium, mais ne peut pas le remplacer.

c. Fer et cerveau

Chez le sujet âgé, le rôle du fer est ambigu, et l'excès de fer apparaît impliqué dans le développement des maladies neurodégénératives en relation avec un possible rôle pro-oxydant. Au cours du vieillissement, le fer, sous forme de métal de transition, pourrait participer à l'incidence de maladies neurodégénératives telles que Parkinson ou Alzheimer. La plupart des études ont souligné l'importance de l'homéostasie du fer dans le cerveau pour maintenir un fonctionnement normal de cet organe, et l'impact des déficits en fer a été

dénoncé. Cependant, l'augmentation sélective de fer sous forme libre dans le cerveau, en générant la production d'espèces radicalaires agressives pour les neurones serait en partie responsable des dégénérescences neuronales observées dans la maladie de Parkinson, et dans la maladie d'Alzheimer. Les mécanismes de l'action pro-oxydante du fer, génératrice des dommages oxydatifs des neurones, sont, au moins, partiellement médiés par la génération de peroxyde d'hydrogène, produit par la désamination oxydative de la dopamine, et converti en présence de fer ferreux en radical hydroxyl hautement agressif.

4 – Vitamine et fonctions cognitives :

Le statut vitaminique du sujet âgé qui, directement, dépend de son état nutritionnel, affecte les fonctions cognitives. Les liens les plus significatifs apparaissent avec la vitamine C, les caroténoïdes, et les vitamines B et démontrent le rôle protecteur d'un statut restauré en vitamines antioxydantes. Or les aliments les plus riches en ces vitamines sont souvent ceux qui sont les moins consommés dans les modes alimentaires actuelles.

a. Vitamines C et E

Deux vitamines interviennent particulièrement dans la défense anti-oxydante: la vitamine C hydrosoluble et la vitamine E liposoluble qui exercent un effet antioxydant synergique, en particulier au niveau cérébral.

✓ *La vitamine C*

La vitamine C ou acide ascorbique, vitamine hydrosoluble, a un rôle antioxydant propre, qui est d'autant plus grand qu'elle est à faible concentration, mais elle préserve en outre la vitamine E tissulaire de l'oxydation.

En effet, elle peut donner un électron au radical tocophéryl et régénérer la forme réduite anti-oxydante du tocophérol. La vitamine C protège aussi les folates, car elle est apte à fortement limiter en milieu aqueux l'oxydation des autres molécules réduites.

Mais l'acide ascorbique intervient très directement également dans la synthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) à partir de la phénylalanine et de la tyrosine. Sa présence est indispensable pour que les réactions soient catalysées par des hydroxylases. Or la dopamine et la noradrénaline sont des neuromédiateurs essentiels.

L'association entre un statut abaissé en vitamine C et les altérations cognitives est rapportée par plusieurs études. Perrig, chez des sujets âgés de 65 à 94 ans, observe que les taux élevés

de vitamine C plasmatique sont corrélés à de meilleures performances de mémoire. Ces résultats sont confirmés par Paleogos qui lui aussi trouve une corrélation positive entre apport en vitamine C et une plus basse prévalence des altérations cognitives. Enfin, Sato en 2006 évaluant l'association entre la vitamine C et les fonctions cognitives de sujets de plus de 65 ans rapporte que les sujets ayant les plus hautes concentrations plasmatiques ($> 1,87$ mg/dl) ont les meilleurs scores cognitifs comparés aux sujets qui ont les plus faibles concentrations ($< 1,04$ mg/dl) [216].

Les études portant sur les démences confirment la corrélation entre statut bas en vitamine C et déclin cognitif. En effet, la plupart des auteurs observent des perturbations du statut en vitamine C chez les malades atteints de démence. Chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, le taux de vitamine C plasmatique diminue en relation avec la sévérité de l'altération cognitive. Dans les démences vasculaires, la baisse de la vitamine C plasmatique est également observée [216].

✓ *La vitamine E*

La vitamine E est aussi l'un des plus puissants antioxydants. Elle protège les membranes cellulaires des effets de la peroxydation. Elle a donc un rôle de stabilisation des membranes, y compris des membranes neuronales. Elle interrompt le phénomène de peroxydation lipidique en captant les radicaux peroxydes et en prévenant la propagation du processus de la lipoperoxydation.

La teneur membranaire en vitamine E étant faible par rapport aux lipides et à la production des radicaux libres, seule l'existence d'un renouvellement rapide de l'alphatocophérol permet son efficacité.

De nombreux composés, en sus de l'acide ascorbique, participent à la régénération de la vitamine E (glutathion réduit, acide lipoïque, ubiquinol...). Cela participe probablement au rôle pro-oxydant de la vitamine E dès lors que l'on atteint des doses pharmacologiques.

Mais ses effets portent également sur le métabolisme des eicosanoïdes Elle bloque la libération de l'acide arachidonique, principal précurseur des eicosanoïdes.

Mais elle joue aussi un rôle sur l'activité de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase. Enfin elle augmente la production par les cellules endothéliales de prostacycline, puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Son rôle propre sur l'élasticité au

niveau de l'endothélium ainsi que son rôle dans le métabolisme des eicosanoïdes expliquent son effet favorable sur l'endothélium vasculaire. Mais inversement, il peut expliquer certaines hémorragies, cérébrales en particulier, quand les doses sont trop importantes. On connaît son rôle indispensable au maintien de fonctions neurologiques. La démonstration en a été donnée par les carences héréditaires en vitamine E qui entraînent des déficits neurologiques graves.

La majorité des études dont nous disposons décrivent des taux bas de vitamine E plasmatique associés au déclin cognitif.

L'étude nhanes III [216] a permis de corrélérer, chez tous les américains de plus de 60 ans, le niveau des performances mnésiques au taux plasmatique de divers antioxydants (vitamines C, E et A, caroténoïdes et sélénium). Il est ainsi apparu que le risque relatif de troubles de la mémoire est à peu près le même quel que soit le taux plasmatique des vitamines C ou A, du bêta-carotène et du sélénium. Au contraire, les mauvaises performances mnésiques sont fortement corrélées ($p=0,025$) avec de faibles concentrations plasmatiques en vitamine E, dans cette étude transversale portant sur un grand nombre de participants (4 809). Elle a montré que la diminution des taux plasmatiques en vitamine E par unité de cholestérol étaient associée à de moins bonnes performances cognitives. Et qu'à l'inverse, toute augmentation d'un point de la concentration plasmatique en vitamine E s'accompagne, dans cette étude, d'une amélioration de la mémoire. Ces résultats sont confirmés par Ortega chez des sujets âgés de 65 à 91 ans et ne présentant pas d'altérations cognitives majeures. Dans cette étude, des corrélations inverses ont été trouvées entre le nombre d'erreurs au PMSQ (Pfeiffer Mental Status questionnaire) et le taux plasmatique de vitamine E [216].

Enfin, Morris retrouve un ralentissement du déclin cognitif chez les sujets (60 à 102 ans, suivis 3 ans) dont le taux de vitamine E est le plus élevé. Dans la maladie d'Alzheimer, la baisse de la vitamine E plasmatique est également souvent retrouvée.

La supplémentation antioxydante à doses nutritionnelle apparaîtrait comme une stratégie préventive potentielle pour limiter l'agression oxydative du système neuronal et ralentir ainsi la détérioration des fonctions cognitives associées au vieillissement. A ce jour, nous disposons de peu d'études de supplémentation. Chez 3 385 japonais âgés de 71 à 93 ans supplémentés en vitamine E et C, un effet protecteur de la supplémentation est retrouvé contre les démences vasculaires mais pas contre la maladie d'Alzheimer. Dans l'étude de Zandi, chez 4 750 sujets

de plus de 65 ans, des doses moyennement élevées de vitamine E (400 UI) et de vitamine C (500 mg), sont associées à une prévalence et à une incidence réduite de la maladie d'Alzheimer.

Il reste enfin un facteur essentiel lors du vieillissement qui est l'augmentation des marqueurs de l'inflammation. Ils ont été étudiés particulièrement dans le cadre de l'étude In Chianti pour le système nerveux périphérique. Dans cette étude, un effet protecteur de l'alpha tocophérol a été mis en évidence [216].

b. Les vitamines du groupe B :

- **La vitamine B₁ ou thiamine** joue un rôle indispensable dans la transmission nerveuse, sous forme de triphosphate de thiamine. Elle est libérée avec l'acétylcholine dont elle potentialise les effets par une possible inhibition de la cholinestérase.

Or, on sait actuellement que la maladie d'Alzheimer se présente initialement comme un déficit en acétylcholine (qui a motivé le premier traitement qui stabilise la maladie par des anticholinestérasiques). Un niveau d'apport suffisant en vitamine B₁ est donc indispensable, car elle n'est pas stockée dans l'organisme.

-**La vitamine B₂ ou riboflavine** est indispensable à la transformation non réversible du 5-10 méthylène (CH₂-THF) en CH₃-THF par une enzyme, la MTHFR, ce qui confère à la vitamine B₂ une importance majeure, puisqu'elle conditionne la réaction de méthylation qui lui fait suite.

-La vitamine B₃ ou vitamine PP ou niacine

L'activation de la niacine conduit au NAD et au NADP qui sont impliqués dans toutes les réactions d'oxydoréduction de l'organisme. Ils peuvent être alternativement oxydés ou réduits, ce qui leur permet de jouer le rôle d'accepteur ou de donneur d'hydrogène. La vitamine B₃ participe à la synthèse de la sérotonine, neuromédiateur de l'humeur.

La vitamine B₆ ou pyridoxine, comme **la vitamine B₉ ou acide folique** et **la vitamine B₁₂** participent à la synthèse de la dopamine, de la noradrénaline de la sérotonine et du GABA.

Un déficit en vitamines B₆, B₉ (acide folique) et B₁₂ est maintenant reconnu comme la cause d'une augmentation de l'homocystéine plasmatique (Hcy).

Cette anomalie a été mise en évidence chez les sujets de 67 à 93 ans dans le suivi de la population originale de la "Framingham Heart Study Cohort" sur l'histoire naturelle de la

maladie cardio-vasculaire, qui montrait une prévalence importante de statuts inadéquats en vitamines du groupe B, corrélés à une augmentation des taux d'homocystéine. Or le taux plasmatique de cet amino-acide est lié au métabolisme de ces vitamines.

L'hyperhomocystéinémie est reconnue comme facteur indépendant de risque vasculaire, en particulier du fait de sa toxicité directe sur les parois des vaisseaux. Elle pourrait être un facteur de risque indépendant du déclin cognitif, voire de la maladie d'Alzheimer. L'évolution du taux plasmatique d'homocystéine mesuré à 8 ans d'intervalle chez des sujets initialement indemnes de maladie d'Alzheimer a montré que, pour une augmentation de 5 $\mu\text{mol/l}$ d'homocystéine plasmatique, le risque d'Alzheimer augmentait de 40%.

Le mécanisme biochimique qui sous-tendrait cet effet est fondé sur la voie du métabolisme monocarboné. La génération de ces unités se réalise normalement à partir de la sérine en association avec, comme transporteur le tétrahydrofolate. La résultante, le 5-10 méthylènetétrahydrofolate, est utilisée pour la synthèse de la méthionine. La méthionine, acide aminé soufré, a un rôle majeur dans le bon fonctionnement cérébral. Une grande partie de la méthionine est activée par l'ATP pour former la S-adénosylméthionine (SAM) qui est un donneur de méthyl. Cette méthionine a un rôle indispensable dans le fonctionnement et la réparation de l'ADN. Dans le cerveau, les méthylation SAM dépendantes sont très nombreuses et incluent certains neurotransmetteurs, phospholipides et la myéline. L'une des hypothèses proposée pour le déclin cognitif serait la perte d'efficacité des réactions de méthylation dans le tissu cérébral.

L'augmentation du taux d'homocystéine plasmatique est considérée comme un bon indicateur d'un statut inadéquat en folates, en vitamine B₁₂, et à un moindre degré en vitamine B₆. Toutefois l'homocystéine augmente aussi légèrement avec l'âge, indépendamment de la concentration en vitamines. Mais en tant que tel, l'acide folique peut prendre, puis céder un radical methyl (CH₃-) à l'homocystéine en la transformant en méthionine grâce à la méthionine synthétase (MS). Enfin, certaines typologies génétiques de la MTHFR, assez courantes, en particulier chez les sujets occidentaux, entraînent un besoin accru de folates pour avoir la même disponibilité.

Clarke, dans une étude cas contrôles de 164 patients, avec un diagnostic d'Alzheimer, dont 76 ont pu être confirmées histologiquement, a montré que l'homocystéinémie était plus élevée et les taux de folates et de B₁₂ étaient plus bas que chez 108 sujets contrôles.

Le statut en folates lui-même est susceptible de jouer un rôle sur la survenue de pathologies vasculaires et de déficit cognitif. Cependant, on ne peut négliger le fait que ces résultats reflètent chez les sujets démentifiés la difficulté à atteindre un niveau d'apport nutritionnel suffisant. Quel que soit le *primum movens*, la relation entre les déficits en folates et la baisse des performances cognitives est claire. Dans la Veterans Affairs Normative Study, 391 hommes âgés ont été suivis pendant 3 ans pour déterminer un éventuel diagnostic de maladie d'Alzheimer, parallèlement à un suivi alimentaire et des dosages des vitamines B et de l'homocystéine. Les capacités praxiques (*spatial copying*) diminuent de manière corrélée à l'homocystéine, aux folates, aux vitamines B₆ et B₁₂ et aux apports alimentaires de ces différentes vitamines.

Le taux de folates se montre indépendamment protecteur contre ce déclin après ajustement pour les autres vitamines et l'homocystéine plasmatique. Les importantes augmentations de l'homocystéine sont associées à une diminution de la mémoire de rappel.

Ce travail est confirmé par celui de Kado pour la MacArthur Study of Successful Aging qui a porté sur 499 sujets très performants de 70 à 79 ans chez lesquels ont été explorés les différents domaines cognitifs corrélés au taux d'homocystéine et de vitamines B₆, B₁₂ et folates pendant 7 ans. La diminution du taux de folates est apparue comme un facteur de risque de déclin cognitif, plus important que l'augmentation du taux d'homocystéine. Enfin, des apports augmentés en folates pourraient diminuer le risque de maladie d'Alzheimer, indépendamment d'autres facteurs de risque et des taux de vitamines B₆ et B₁₂ chez 965 sujets de plus de 65 ans suivis 6 ans. La récente étude FACIT confirme cette hypothèse. Les participants de l'étude FACIT (*Folic Acid and Carotid Intimamedia Thickness*), dont l'objectif principal portait sur l'effet de l'acide folique sur les marqueurs de l'athérosclérose chez des hommes et femmes de 50 à 70 ans, ont évalué les conséquences d'une supplémentation en acide folique sur les fonctions cognitives. A l'entrée, les sujets présentaient un taux plutôt élevé d'homocystéine totale dans le plasma et un taux normal de vitamine B₁₂. L'étude randomisée en double aveugle contre placebo s'est déroulée entre

novembre 1999 et décembre 2004 aux Pays-Bas : 818 participants ont été randomisés pour recevoir soit 800 µg par jour d'acide folique soit un placebo pendant 3 ans. Les effets sur les fonctions cognitives ont été mesurés par la différence de performance entre les 2 groupes après 3 ans de suivi.

Au total, la supplémentation de 800 µg d'acide folique par jour pendant 3 ans chez ces personnes entre 50 et 70 ans, considérées comme âgées, a significativement ralenti le déclin sur 3 tests de la fonction cognitive. Il n'y a par contre pas eu d'effet sur la démence constituée.

Cependant il faut noter de bons résultats sur la mémoire, sur la vitesse d'intégration centrale de l'information et sur l'évaluation globale moyenne de la fonction cognitive. Ce travail montre bien, d'une part qu'il était nécessaire que la supplémentation soit assez longue pour corriger les déficiences infracliniques à la différence de nombreuses études préalables réalisées sur des périodes trop brèves, et d'autre part qu'une réelle efficacité ne peut être démontrée que chez des sujets relativement jeunes et dans le cadre d'une véritable prévention du déclin cognitif [216].

VII- Ostéoporose :

L'influence de l'alimentation sur la santé en général et osseuse en particulier est bien connue. Il est démontré depuis longtemps que l'acquisition et le maintien du capital osseux sont influencés par les apports en calcium, en vitamine D et plus récemment par la teneur du régime en anti-oxydants et phyto-œstrogènes. D'autres micronutriments, ions, vitamines, semblent jouer aussi un rôle important dans le maintien de la masse osseuse.

Les facteurs nutritionnels sont d'autant plus importants qu'ils sont modifiables et peuvent prendre leur place dans une politique de prévention de santé publique.

➤ **Vitamines :**

Vitamine C

Les sujets consommant des suppléments de vitamine C ont une masse osseuse supérieure de 3 % à la moyenne.

Cet effet trophique sur l'os de la vitamine C avait été évoqué dans une étude déjà ancienne menée en Afrique du Sud, en raison de la constatation d'une ostéoporose avec tassements vertébraux chez des bantous, relativement jeunes, atteints de scorbut, mais aussi de surcharge ferrique [217].

Vitamine A

Des apports alimentaires excessifs en vitamine A s'accompagnent d'une densité minérale osseuse abaissée et d'un risque accru de fractures du col du fémur chez la femme.

Vitamine K

Le métabolisme osseux est sous la dépendance de nombreuses protéines vitamine K-dépendantes (ostéocalcine, protéine S). Les taux de vitamine K sont par ailleurs fréquemment abaissés dans le sérum des personnes âgées. En 1975 est décrite la chondrodysplasia punctata ou fetal warfarin syndrom, dysplasie osseuse observée chez les enfants de femmes prenant des antivitamines K. En revanche, les études d'observation réalisées chez des adultes prenant des antivitamines K, donnent des résultats contradictoires, soit absence d'effet sur la masse osseuse, soit diminution de celle-ci.

Des études de supplémentation, plus récentes, montrent que la vitamine K retarde la perte osseuse postménopausique [216].

➤ Métaux et oligo-éléments :

L'étude du rôle respectif des métaux et oligoéléments dans le métabolisme osseux est rendue difficile par le grand nombre d'interactions observées entre eux au niveau de l'absorption digestive ou bien sur les cellules impliquées dans la régulation des mécanismes de l'homéostasie osseuse.

Sodium

Le sodium est avec le calcium l'un des deux principaux déterminants de l'excrétion urinaire de calcium et son action calciurétique est connue de longue date ; il augmente aussi les taux de parathormone ainsi que les marqueurs du remodelage osseux.

Potassium

Les fruits et les légumes apportent plus de la moitié de la ration en potassium dans un régime habituel. L'administration de potassium favorise la rétention rénale de calcium alors qu'un régime pauvre en potassium élève l'excrétion urinaire de calcium à jeun et des 24 heures. Des apports alimentaires importants en potassium sont corrélés chez l'adulte à une densité minérale osseuse plus élevée comme dans l'étude de Framingham.

Phosphore

Un excès alimentaire de phosphore entraîne, chez le rat, une réaction hyperparathyroïdienne qui est responsable d'une résorption osseuse s'il n'est pas compensé par une augmentation de la ration calcique.

Magnésium

Chez les rats carencés en magnésium, on observe des troubles de la croissance osseuse puis, à l'âge adulte, une diminution de la masse osseuse avec réduction du volume trabéculaire fémoral et augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes. Durant la préménopause, la densité minérale osseuse est corrélée aux apports alimentaires de magnésium. Chez la femme ostéoporotique, le contenu en magnésium de l'os trabéculaire est diminué et il s'y associe des anomalies morphologiques du cristal osseux. L'ostéoporose est aussi plus fréquente chez les patients atteints de maladies prédisposant à des carences sévères en magnésium (allergie au gluten, alcoolisme). Ils ont une fréquence plus élevée d'ostéoporose. De même, chez la femme ménopausée, les apports alimentaires en magnésium sont corrélés au contenu minéral osseux.

L'étude de Framingham confirme cette liaison entre les apports alimentaires en magnésium et la densité minérale chez la femme comme chez l'homme. Le déficit en magnésium s'accompagne d'une hypocalcémie, d'une baisse des taux de PTH et de 1,25(OH)₂D ainsi que d'une résistance à la vitamine D ; ces effets pourraient expliquer la survenue d'une ostéoporose en raison d'un découplage entre la formation et la résorption osseuse.

Manganèse

Les femmes ostéoporotiques ont des taux de manganèse plus bas que les témoins : 0,02 contre 0,04 mg/L.

Lorsque le régime apporte moins de 0,11 µg de manganèse par jour, on observe des modifications des paramètres du remodelage osseux avec une élévation de la calcémie, de la phosphatémie et de l'activité phosphatase alcaline.

Cuivre et zinc

D'autres oligoéléments jouent un rôle essentiel dans le métabolisme osseux comme le cuivre et le zinc. Chez l'enfant prématuré, une carence en cuivre liée à une nutrition parentérale sans supplémentation aboutit en trois à neuf mois à des lésions pseudoscorbutiques qui se corrigent après supplémentation [197]. Chez la femme ménopausée, un apport en cuivre et en zinc est important pour maintenir la densité minérale osseuse et conserver une matrice osseuse de bonne qualité.

Enfin l'analyse scientifique des effets des micronutriments, par des études prospectives, randomisées contre placebo, comme l'étude SUVIMAX permettra de valider l'intérêt de la supplémentation en vitamines et en oligoéléments pour diminuer le risque d'ostéoporose. La prévention alimentaire de l'ostéoporose pourrait ainsi passer par la consommation de fruits et légumes frais riches en potassium, magnésium et antioxydants [217].

VIII- Risque cardiovasculaire :

L'étude Interheart [218,219] a clairement identifié les facteurs de risque (FR) associés à la survenue d'un accident cardiovasculaire (CV). Ainsi, une modification du profil lipidique, le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), une obésité abdominale, le stress psychosocial, une modification du métabolisme glucidique, le manque d'activité physique, une consommation insuffisante de fruits et légumes, contribuent pour plus de 90 % à la définition d'une population à risque CV. Au niveau nutritionnel, le déficit en micronutriments a été mis en cause dans la survenue des événements CV. De ce fait, de nombreux essais cliniques ont été menés, basés sur des complémentations en β - carotène, vitamine E, vitamine C, sélénium, et ont conduit à des résultats contradictoires. Une étude récente de Houston et al. [220], menée à l'Hypertension Institute de Nashville, a permis de mettre en évidence l'existence de déficits en micronutriments et d'un stress oxydant accru chez des sujets présentant une HTA, comparativement à des témoins sains. C'est ainsi qu'une complémentation par une sélection de « nutraceutiques », accompagnée d'un régime optimisé, de la pratique régulière d'un exercice physique et d'une surveillance du poids, est capable de contrôler la tension artérielle (TA) chez 62 % des sujets hypertendus. Dans cette étude, cet effet s'accompagnait d'une amélioration de la fonction endothéliale et d'une diminution de la survenue des événements CV.

Nutrition, prévention cardiovasculaire et stress oxydant :

Il est important de souligner qu'il s'agit toujours d'une approche intégrée, visant à une prise en charge globale du risque CV, à la fois par l'apport nutritionnel en vitamines, antioxydants, minéraux, nutraceutiques, mais aussi par une action sur la perte de poids, l'exercice physique, l'arrêt du tabagisme. . .

Notons aussi qu'idéalement le diagnostic des déficits en nutriments serait recommandé avant la mise en œuvre de toute complémentation.

Chez les patients souffrant d'HTA, un stress oxydant a été mis en évidence, c'est-à-dire un déséquilibre entre systèmes producteurs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et systèmes de défense antioxydants au profit des premiers. Plus spécifiquement, il peut exister un déficit des défenses antioxydantes [221], mais aussi un excès de production d'ERO. Il faut souligner

qu'en ce qui concerne la pratique d'une activité physique, seule une activité modérée permet de diminuer le stress oxydant, alors qu'un exercice soutenu conduit à une hyperproduction d'ERO, non compensée par l'augmentation des systèmes de défense [222], ce qui n'est donc pas une démarche souhaitable.

Stress oxydant et nutrition :

L'implication des lipoprotéines de basse densité oxydées (LDLox) dans le processus d'athérogenèse a été reconnue [223], même s'il manque encore des preuves définitives selon laquelle l'oxydation des LDL et les phénomènes inflammatoires ont un rôle crucial dans l'athérosclérose chez l'homme [224]. Cette implication constitue la base de la théorie oxydative de l'athérosclérose. Les phases initiales de la formation des plaques d'athérosclérose comportent l'adhésion de monocytes circulants à la monocouche de cellules endothéliales, la migration de ces monocytes au sein de l'intima artérielle par chimiotactisme induit par les LDLox, suivie de la différenciation des monocytes en macrophages, et enfin la capture non régulée de lipides oxydés par ces macrophages. Cette dernière phase est à l'origine de la formation des stries lipidiques, première étape dans la formation des plaques d'athérosclérose.

La présence de LDLox dans les plaques d'athérosclérose est un phénomène très précoce qui survient durant le développement fœtal et la petite enfance ; en effet, des interactions complexes s'établissent entre cholestérolémie maternelle et circulation fœtale. Des stries lipidiques ont ainsi été retrouvées dans des aortes de fœtus humains (82 fœtus prématurés, âgés de $6,2 \pm 1,3$ mois), les fœtus dont les mères présentaient une hypercholestérolémie ayant significativement plus de lésions que ceux dont les mères étaient normocholestérolémiques. Une récente étude [225] rapporte en outre le rôle important de l'adaptation fœtale en réponse à une malnutrition maternelle, dans le but d'accroître les chances de survie postnatale. Cependant, ce processus se met en place au détriment du développement de certains organes-clés. Ainsi, une nutrition intra-utérine inadéquate peut conduire à une perte de néphrons, de cardiomyocytes et de cellules bêta pancréatiques [226], ces adaptations pouvant être délétères lors de l'introduction d'un régime plus riche en période post-natale. Par ailleurs, des déficits nutritionnels au cours du développement fœtal peuvent avoir des conséquences à long terme via l'expression de plusieurs gènes, en liaison avec des mécanismes épigénétiques. Cela se

traduit, après la naissance, par des désordres métaboliques tels que l'insulinorésistance et l'inflammation à bas bruit, si les sujets sont exposés à des excès alimentaires [227].

Compte tenu du développement très précoce du processus d'athérogenèse, l'impact des micronutriments sous forme de combinaison a été testé chez des souris avant la conception et a permis de conclure à un effet protecteur après la naissance, avec notamment diminution de la triglycéridémie post-prandiale et de l'inflammation vasculaire, deux facteurs très impliqués dans l'athérosclérose [228].

Ignarro et al. [222] ont décrit le rôle général des antioxydants et des acides gras oméga 3 sur la régulation de la NO-synthase endothéliale et les voies de production des ERO.

Ainsi, si les FR CV sont capables d'accroître le stress oxydant, notamment par activation de la NADPH oxydase vasculaire, conduisant ainsi à une surproduction d'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), lui-même précurseur d'autres espèces plus réactives telles que le radical hydroxyle $\bullet OH$ ou le peroxydite $ONOO^-$, l'apport d'antioxydants d'origine alimentaire (polyphénols, lycopène. . .) ou d'acides gras oméga 3 pourrait limiter l'oxydation des LDL et réguler la production de monoxyde d'azote ($\bullet NO$), de façon à ne pas favoriser la réaction de ce dernier avec l'anion superoxyde conduisant au peroxydite.

Micronutriments et hypertension artérielle :

De nombreux micronutriments se sont avérés bénéfiques dans la lutte contre l'HTA [220] même si l'utilisation de certains d'entre eux peut présenter des risques (calcium) ou être sans effets (vitamine E). Sans être exhaustifs, nous citerons quelques exemples à titre d'illustration.

➤ Magnésium

Un apport de 500–1000 mg/j s'est montré capable d'abaisser la TA dans la plupart des études, bien que l'effet moins prononcé qu'avec une action sur K^+ / Na^+ [229]. L'action passe par une compétition du Mg^{2+} sur les sites du Na^+ au niveau des cellules musculaires lisses. Le magnésium est également un cofacteur de la delta-6-désaturase, enzyme qui convertit l'acide linoléique en acide linoléique, précurseur de la prostaglandine E1 (PGE1), agent vasodilatateur et inhibiteur plaquettaire.

➤ **Calcium**

Les études rapportent des résultats inconstants des apports en Ca²⁺ sur la TA. Une récente méta-analyse [230] a montré une augmentation de 31 % du risque d'infarctus du myo- carde (IDM) dans cinq essais incluant 8151 participants ; l'augmentation de ce risque a été de 27 % dans 11 essais incluant 11 921 participants, avec des compléments en Ca²⁺ d'au moins 500 mg/j. Étant donné que l'apport de calcium est fréquemment utilisé dans la prévention de l'ostéoporose, cette augmentation du risque CV peut être importante à prendre en compte. Ces mêmes auteurs [231] ont très récemment ré-analysé les résultats de la « Women's Health Initiative », étude qui ne rapportait pas d'effet indésirable de la supplémentation par calcium et vitamine D (1 g calcium et 400 UI vitamine D par jour) chez 36 282 femmes ; or, 54 % des patientes prenaient du calcium et 47 % de la vitamine D en automédication avant l'inclusion dans l'étude. Cette ré-analyse, associée à celle de huit autres essais, montre que le calcium, associé ou non à la vitamine D, augmenterait les risques d'accidents CV de 15 %, ce qui pourrait amener à revoir les recommandations concernant la prescription de suppléments de calcium chez les femmes ménopausées

➤ **Zinc :**

Une corrélation a été observée entre concentrations basses circulantes de zinc et HTA, accidents CV, diabète de type 2, dyslipidémie et insulino-résistance [232]. De même, une corrélation inverse a été rapportée entre TA et concentration sérique en Zn²⁺. Selon Houston [233], les apports en zinc devraient se situer entre 15 et 30 mg/j.

➤ **Vitamine C :**

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble capable de régénérer la vitamine E. Il a été rapporté qu'une dose de 2 × 250 mg/j abaisse la TA, améliore la fonction endothéliale, et ce d'autant plus que la concentration initiale en vitamine C est faible[233].

➤ **Vitamine E :**

L'administration de tocophérols chez des patients diabétiques de type 2 présentant une HTA a conduit paradoxalement à une élévation de la TA, en raison de l'interaction des tocophérols avec les anti-hypertenseurs au niveau du métabolisme par le cytochrome P450 [234]. Il semble que la vitamine E n'aurait qu'un faible effet anti-HTA et seulement chez des sujets non traités, d'où un intérêt très limité à son utilisation.

➤ **Polyphénols :**

Il s'agit d'un groupe de plus de 4000 composés, présents dans les fruits, les végétaux, le vin rouge, le thé. Ce sont des piègeurs potentiels d'espèces radicalaires, qui sont donc capables d'inhiber la peroxydation lipidique, de prévenir l'athérosclérose, de stimuler la vasorelaxation et d'avoir une action anti-HTA [235].

Ainsi, le resvératrol est un antioxydant polyphénolique présent notamment dans le vin rouge et la peau de raisin, susceptible d'améliorer la fonction endothéliale. Son administration chez l'homme a conduit à une baisse sensible de la TA [236].

➤ **Lycopène :**

Le lycopène est un caroténoïde, antioxydant lipophile puissant, présent dans la tomate, la pastèque, les abricots. . . , qui s'est également révélé capable de diminuer la TA dans certaines études, mais sans que cette conclusion n'ait pu être généralisée[237].

➤ **Coenzyme Q (ubiquinone) :**

Il s'agit d'un antioxydant lipophile, piègeur d'espèces radicalaires, cofacteur et coenzyme nécessaire à la production énergétique de la mitochondrie et à la phosphorylation oxydative. Il diminue les résistances vasculaires systémiques, la TA et protège le myocarde des dommages liés à l'ischémie- reperfusion. Des concentrations abaissées de coenzyme Q ont été observées chez les patients présentant un stress oxydant (patients souffrant d'HTA, d'hyperlipidémie, de diabète de type 2...) [220].

Un apport de 120–125 mg/j de CoQ10 peut être recommandé chez les sujets hypertendus présentant souvent des concentrations sériques abaissées de CoQ10 [220].

Conditions de complémentation par des Micronutriments :

Il serait souhaitable d'évaluer le statut nutritionnel, les micronutriments, vitamines, minéraux, l'état de stress oxydant et les défenses antioxydantes avant toute complémentation. Cela devrait constituer la première étape de prise en charge des patients hypertendus. Dans ce but, un questionnaire détaillé sur la prise alimentaire est nécessaire, mais insuffisant, et idéalement un ensemble de dosages (vitamines, minéraux, antioxydants, micronutriments essentiels), par exemple dans les lymphocytes, permettrait d'obtenir une évaluation de ce statut en micronutriments sur une période de six mois. Quand un déficit est mis en évidence, une complémentation par micronutriments déficitaires peut alors être mise en œuvre, avec

réévaluation des dosages intracellulaires au bout de quatre à six mois pour apprécier l'efficacité de la complémentation. Houston et al. rapportent un essai sur cinq ans, mené à l'Hypertension Institute de Nashville, dans le Tennessee, sur 671 sujets souffrant d'HTA (> 140/90 mm Hg), présentant un stress oxydant accru, des défenses antioxydantes diminuées, une plus forte incidence d'insulinorésistance. Soixante-deux pour cent des patients ainsi traités, soumis à un régime optimal et à un exercice physique suffisant pour permettre une réduction pondérale, ont vu leur TA s'abaisser au-dessous de 120/80 mm Hg en six mois [220].

IX- Fonction immunitaire :

D'une façon générale, la sous-nutrition altère le système immunitaire et perturbe les défenses anti-infectieuses de l'organisme. Ce déficit nutritionnel provient soit d'une réduction des apports énergétiques ou en macronutriments, soit d'un déficit en certains micronutriments spécifiques (vitamines, minéraux). Souvent, ces déficits surviennent de façon combinée. L'impact de la sous-nutrition est plus important dans les pays en voie de développement, mais il touche également certaines populations dans les pays développés, notamment les personnes âgées, les sujets souffrants d'un désordre du comportement alimentaire, les alcooliques, les prématurés de petits poids de naissance. De nombreux travaux réalisés chez l'animal et portant sur l'interaction entre la disponibilité en nutriments et les fonctions immunitaires ont étudié les effets d'un apport insuffisant, normal ou excessif d'un nutriment particulier. De telles études sont intéressantes car elles permettent de préciser les effets de certains nutriments dans des conditions expérimentales strictes et, également parce que, comparé à celui de l'être humain, le système immunitaire des animaux expérimentaux est facilement accessible. Chez l'homme, les études portant sur les effets immunologiques des déficits nutritionnels ont été réalisées chez des patients ayant des régimes alimentaires déficients de façon habituelle en un ou plusieurs nutriments ou, plus rarement, chez des sujets atteints d'affections responsables de déficits de l'absorption des nutriments.

Les études ont clairement démontré que l'apport à un niveau suffisant de certains nutriments est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire. Ainsi, une nutrition appropriée est nécessaire au maintien de défenses adaptées contre les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, et contre certaines cellules tumorales.

Micronutriments et fonction immunitaire :

➤ Vitamine A

Le déficit en vitamine A s'accompagne d'une augmentation du nombre et de la sévérité des maladies infectieuses et de certains cancers, probablement par altération de la réponse immunitaire. Le déficit expérimental en vitamine A chez l'animal, ou l'insuffisance de son apport chez l'homme, entraînent de nombreuses altérations de l'immunité. La vitamine A est essentielle pour le maintien de l'intégrité de l'épiderme et des muqueuses ; son déficit entraîne

des altérations pathologiques de l'architecture de la muqueuse intestinale, sous forme de rupture de la barrière intestinale, avec diminution du nombre de cellules en gobelet au niveau des villosités du grêle responsable d'une diminution de la sécrétion muqueuse.

Chez la souris nourrie avec un régime très carencé en protéines, la diminution de la concentration d'IgA et de cytokines (IL-4, IL-5, IL-6) au niveau de la muqueuse) est prévenue par l'augmentation des apports alimentaires en vitamine A. La vitamine A augmente la survie chez les animaux soumis à la toxine cholérique et la concentration d'anticorps antitoxine cholérique dans la muqueuse intestinale. La vitamine A régule la différenciation des kératinocytes et son déficit entraîne des modifications de la kératinisation cutanée. Cela peut expliquer l'augmentation des infections épidermiques au cours des carences en cette vitamine. Chez l'enfant, le déficit en vitamine A induit des anomalies du tractus respiratoire et peut être responsable de maladies respiratoires.

Les répercussions du déficit en vitamine A sur les maladies infectieuses ont été largement étudiées dans les pays en voie de développement. Ce déficit est associé à une augmentation de la morbidité chez l'enfant et semble prédisposer aux infections respiratoires, aux diarrhées et aux formes graves de rougeole. Sa correction chez l'animal et chez l'homme entraîne une restauration des organes lymphoïdes, du nombre et de la fonctionnalité des cellules immunes circulantes et de l'HSR et augmente la résistance aux infections par des germes pathogènes.

De nombreuses études montrent la relation entre administration de vitamine A et morbidité/mortalité chez l'enfant.

La plupart de ces études sinon toutes montrent une réduction de la morbidité et une chute de la mortalité liées à la rougeole et aux diarrhées mais pas aux infections respiratoires. Il a été suggéré que des apports élevés de vitamine A alimentaire pourraient augmenter la réponse immune au-delà de ses valeurs « normales ».

Cependant, des effets contrastés ont été observés, l'administration de doses élevées de vitamine A alimentaire pouvant augmenter, ne pas modifier, voire diminuer la réponse immunitaire. Chez l'animal, certaines études suggèrent qu'un excès de vitamine A altère la fonction immunitaire et la résistance aux infections de façon comparable à ce qui est noté lors des déficits en vitamine A.

➤ **Acide folique et vitamine B₆**

Chez l'animal, le déficit en acide folique entraîne une atrophie splénique et thymique et une diminution du nombre de cellules T circulantes, de l'activité cytotoxique des lymphocytes T et de la prolifération des splénocytes, mais n'altère pas la capacité de phagocytose et de bactéricidie des neutrophiles. Chez la femme enceinte, la diminution de la prolifération lymphocytaires liée à une carence en zinc est corrigée par la supplémentation. Le déficit expérimental en vitamine B₆ entraîne également une atrophie du thymus et de la rate, réduit la prolifération lymphocytaire et l'HSR et augmente la survie des allogreffes. Dans une étude réalisée chez des sujets âgés en bonne santé, une alimentation carencée en vitamine B₆ (3 µg/kg/j ou environ 0,17 et 0,10 mg/j respectivement pour les hommes et pour les femmes pendant 21 jours) entraîne une diminution du pourcentage et du nombre total de lymphocytes circulants, une diminution de la prolifération des cellules T et B lors d'une stimulation par les mitogènes et une réduction de la production d'IL-2. La correction du déficit par un apport de 15 à 22,5 µg/kg/j pendant 21 jours ne restaure pas les fonctions immunitaires à leur niveau initial (figure), ce qui ne peut être obtenu qu'avec des apports de 33,75 µg/kg/j de vitamines B₆ (environ 1,9 et 1,1 mg/j respectivement pour les hommes et pour les femmes). L'apport de 41 mg de vitamine B₆ par jour pendant quatre jours entraîne un accroissement supplémentaire de la prolifération lymphocytaire et de la production d'IL-2. Ces résultats suggèrent que le déficit en vitamine B₆ altère les fonctions immunitaires chez l'homme, que cette altération est partiellement réversible par réplétion en vitamine B₆ et que les fonctions lymphocytaires sont améliorées par des apports de vitamine B₆ supérieurs à ceux normalement recommandés.

➤ **Vitamine C**

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble anti-oxydante. À la différence de la souris et du rat, l'homme, les autres primates et le cobaye sont incapables de la synthétiser. Elle est présente en forte concentration dans les leucocytes circulants et est consommée au cours des épisodes infectieux. Cela suggère que cette vitamine intervient dans la réponse immunitaire. Son déficit chez le cobaye, altère la prolifération lymphocytaire, l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine, les capacités bactéricides des neutrophiles et l'activité des cellules T cytotoxiques ; il allonge le délai de rejet d'une allogreffe cutanée. Il n'a que peu d'effets sur la production d'anticorps. L'apport de vitamine C à la souris augmente la prolifération des

splénocytes lors d'une stimulation par les mitogènes, mais n'affecte pas l'activité des cellules NK, ni la production d'anticorps dirigés contre des globules rouges de mouton ou contre le lipopolysaccharide (LPS). La vitamine C diminue ou ralentit le développement tumoral dans certains modèles animaux mais pas dans d'autres. Le déficit en vitamine C chez l'homme n'altère pas la prolifération lymphocytaire, ni le nombre des CD4+ et CD8+ circulants. Quelques études ont montré que la vitamine C augmentait la concentration des immunoglobulines circulantes chez l'homme, mais d'autres études n'ont pas retrouvé ces données. Jacob et al. ont étudié les effets de différents niveaux d'apport alimentaire de vitamine C sur la fonction immunitaire dans un groupe de sujets jeunes non-fumeurs. Une alimentation carencée en vitamine C réduit la concentration en cette vitamine dans les cellules mononucléées d'environ 50 % par rapport aux valeurs basales, réduit la réponse d'HSR à différents antigènes, mais n'altère pas la prolifération lymphocytaire. Des apports de 10, 20, 60 ou 250 mg par jour de vitamine C pendant 28 jours ne permettent pas de retrouver une réponse d'HSR normale, bien que la teneur en vitamine C des cellules mononucléées se soit normalisée.

➤ **Vitamine E**

La vitamine E est l'anti-oxydant liposoluble majeur de l'organisme ; elle est indispensable à la protection des lipides membranaires contre la peroxydation. Les radicaux libres et la peroxydation étant immunosuppresseurs, la vitamine E est indispensable au bon fonctionnement et éventuellement à l'amélioration de la réponse immunitaire. Excepté chez le prématuré et chez la personne âgée, les déficits en vitamine E à expression clinique sont rares chez l'homme, bien que, très souvent, les prises alimentaires de vitamine E soient inférieures aux apports quotidiens recommandés. Les fumeurs ont des besoins supérieurs à ceux des non-fumeurs.

Chez l'animal, le déficit expérimental en vitamine E réduit la prolifération des splénocytes, l'activité des cellules NK, la production d'anticorps spécifiques après vaccination et le pouvoir phagocytaire des neutrophiles. Les effets d'une déplétion en vitamine E sont plus marqués si l'animal est nourri par un régime alimentaire riche en acides gras polyinsaturés. Ce déficit augmente la sensibilité aux infections bactériennes. La supplémentation en vitamine E chez les animaux stimule la production d'anticorps, la prolifération lymphocytaire, l'activité

des cellules NK et la phagocytose macrophagique. Chez des souris âgées, elle augmente la prolifération des lymphocytes, la production d'IL-2, l'activité des cellules NK et la réponse d'hypersensibilité retardée. La vitamine E renforce la résistance aux agents pathogènes chez le poulet, le dindon, la souris, le cochon, le mouton et le veau. Quelques unes de ces études rapportent une amélioration de l'immunité cellulaire chez les animaux recevant une supplémentation en vitamine E. Chez la souris, cette vitamine prévient la réduction, contemporaine des infections virales, de l'activité des cellules NK et de la production d'IL-2 et d'INF- γ par les splénocytes. Dans une autre étude, des souris jeunes et âgées ont reçu des apports normaux ou élevés de vitamine E dans leur alimentation pendant six semaines et ont été infectées par le virus influenzae A. Quel que soit l'âge, les animaux ayant reçu des apports élevés de vitamine E présentaient une réduction de la charge virale pulmonaire. Ces observations suggèrent que l'augmentation des apports de vitamine E au-dessus des niveaux habituels serait susceptible d'augmenter les fonctions immunitaires et d'améliorer la résistance aux infections, et que la supplémentation en vitamine E pourrait être particulièrement bénéfique chez le sujet âgé.

Les concentrations plasmatiques de vitamine E sont corrélées positivement avec la réponse d'HSR et négativement avec l'incidence des infections chez les sujets de plus de 60 ans. L'administration de vitamine E à des enfants prématurés, augmente la phagocytose des neutrophiles, mais réduit leur capacité bactéricide. Ce dernier effet est dû à la diminution de la production de radicaux libres par la vitamine E. Une supplémentation par 800 mg/j de vitamine E pendant quatre semaines chez les sujets âgés augmente la prolifération des lymphocytes, la production d'IL-2 et la réponse d'HSR, mais ne modifie pas la production d'IL-1, le compte des CD4+ ou la concentration des immunoglobulines circulantes. Dans un travail plus récent, il a été montré que l'apport de 60, 200 ou 800 mg/j de vitamine E augmente la réponse d'HSR chez le sujet âgé, l'effet étant maximum pour des apports de 200 mg/j. À cette dose, la vitamine E augmente de façon significative la production d'anticorps dirigés contre l'hépatite B, la toxine tétanique et le vaccin anti-pneumococcique. Dans quelques cas, l'apport de 800 mg/j de vitamine E réduit cette production d'anticorps au dessous des niveaux notés dans le groupe placebo (figure). Les auteurs concluent que la dose de 200 mg de vitamine E par jour représente le niveau optimal d'apport pour la réponse

immunitaire. Ainsi, une supplémentation en vitamine E à des niveaux d'apports bien supérieurs à ceux recommandés habituellement stimule les fonctions immunitaires au delà de leur activité normale.

➤ **Zinc**

Chez l'animal, le déficit en zinc est associé à de nombreuses anomalies immunitaires. Ce déficit a des répercussions importantes sur la moelle osseuse, réduisant en particulier le nombre des cellules nucléées et celui des précurseurs des cellules lymphoïdes. Chez les patients présentant un déficit en zinc lié à une drépanocytose, l'activité des cellules NK est réduite et peut être restaurée par la supplémentation en zinc. Au cours de l'acrodermatitis enteropathica qui s'accompagne d'une réduction des capacités d'absorption intestinale du zinc, on note une atrophie du thymus, une altération du développement lymphocytaire, une réduction du nombre de CD4+ et de la réponse des lymphocytes et une altération de la réaction d'HSR. Chez l'homme, au cours des carences modérées et subcarences en zinc comme au cours du déficit expérimental (induit par des apports inférieurs à 3,5 mg/j, alors que les apports habituels au Royaume Uni sont de 9 à 12 mg/j) il existe une diminution de l'activité de la thymuline et des cellules NK, une diminution du rapport CD4+/CD8+ et une réduction de la prolifération lymphocytaire, de la production d'IL-2 et de la réponse d'HSR. Toutes ces anomalies peuvent être corrigées par la réplétion en zinc. Expérimentalement, le déficit en zinc chez l'homme entraîne une réduction de la production d'IL-2, d'INF- γ et de TNF- α par les lymphocytes stimulés par les mitogènes. Il n'affecte pas la production d'IL-4, d'IL-6 ou d'IL-10 par ces cellules ni celle d'IL-1 par les cellules stimulées par le LPS. Ces résultats suggèrent que le déficit en zinc altère la réponse Th1 mais pas la réponse Th2, et modifie l'équilibre entre populations CD4+ et CD8+ et également entre les sous- populations CD4+.

Des niveaux bas de zincémie sont associés à une fréquence élevée d'affections respiratoires basses et de diarrhées chez les enfants. Les diarrhées sont d'ailleurs considérées comme un des symptômes du déficit en zinc.

Chez les enfants mal nourris, déficitaires en zinc, l'apport de 2 mg/kg/j de zinc pendant dix jours entraîne une augmentation de la taille du thymus mesurée par méthode radiologique. Cette supplémentation induit également une diminution de plus de 50 % de l'incidence des diarrhées et des infections respiratoires et cutanées, avec une vitesse de croissance trois fois

supérieure à celle des enfants recevant des doses faibles de zinc (3,5 mg/j).

En outre, l'adjonction de 20 mg/j de zinc a réduit les retards de croissance induits par les diarrhées. Des applications cutanées de zinc à des enfants mal nourris augmentent l'HSR dans la zone cutanée où le zinc a été appliqué. L'administration de zinc (1 mg/kg/j pendant 30 jours) à des enfants prématurés de petits poids de naissance augmente le nombre de lymphocytes T circulants ainsi que la prolifération lymphocytaire. Chez des enfants de faible poids de naissance ayant présenté un retard de croissance gestationnelle, l'apport pendant six mois de 5 mg de zinc par jour améliore l'immunité à médiation cellulaire et diminue l'incidence des infections respiratoires supérieures et gastro-intestinales.

La dose de 1 mg/j n'a aucun effet. À l'inverse, des apports excessifs altèrent les réponses immunitaires. Ainsi, l'administration de 300 mg/j pendant six semaines à de jeunes adultes diminue les fonctions lymphocytaires et macrophagiques. Les apports importants de zinc peuvent entraîner une déplétion en cuivre qui elle-même altère l'immunité.

➤ **Cuivre**

Alors que les déficits importants en cuivre sont rares chez l'homme, les déficits modérés existent dans certaines populations. Le zinc et le fer réduisent l'absorption du cuivre de telle sorte que des prises élevées de ces deux oligoéléments peuvent induire un déficit en cuivre. Celui-ci a été décrit chez les prématurés et chez les sujets recevant une nutrition parentérale totale. L'exemple classique de déficit en cuivre est le syndrome de Menkes, maladie congénitale rare liée à un déficit complet en une protéine membranaire de transport du cuivre. Les enfants atteints du syndrome de Menkes présentent des infections bactériennes fréquentes, des diarrhées et des atteintes respiratoires. Plusieurs auteurs ont signalé une altération de la réponse lymphocytaire T chez ces patients, mais cela n'est pas retrouvé par tous. Le déficit en cuivre a été retrouvé chez le veau, le porc et le mouton et s'accompagne d'une diminution des IgM plasmatiques et du taux d'anticorps après stimulation, et d'une altération de la capacité de phagocytose et de bactéricidie des neutrophiles avec augmentation de la fréquence des infections. Expérimentalement, le déficit en cuivre entraîne chez l'animal de multiples dysfonctions immunitaires avec augmentation des infections microbiennes et parasitaires. Ce déficit réduit la production d'IL-2 par les splénocytes stimulés par des mitogènes. Chez des volontaires sains, une alimentation appauvrie en cuivre perturbe la

prolifération lymphocytaire et altère la production d'IL-2. La plupart de ces perturbations immunitaires sont levées par l'administration de cuivre, un excès pouvant cependant être immunosuppresseur.

➤ **Fer**

Chez les animaux d'expérience et chez l'homme, le déficit en fer a de multiples effets sur les fonctions immunitaires. La fonction phagocytaire reste normale, mais le pouvoir bactéricide des neutrophiles est altéré, probablement en relation avec la dégradation du burst oxydatif. Le déficit en fer est associé à une augmentation des infections gastro-intestinales et respiratoires. Si ce déficit est responsable d'atteintes de la fonction immune, la surcharge ou une supplémentation excessive en cet oligo-élément majorent les risques d'infections.

Cela est en partie lié au fait que les micro-organismes ont besoin de cet oligoélément pour leur développement et pour leur pouvoir pathogène. Il a été suggéré que la diminution des concentrations en fer circulant, notée lors des infections, pourrait être une tentative de l'organisme pour « priver » l'agent pathogène de fer. Quoi qu'il en soit, l'excès d'apport de fer est à même d'altérer les réponses immunitaires en réduisant le nombre de lymphocytes T, celui des CD4+, le rapport CD4/CD8, la prolifération lymphocytaire, la production d'IL-2, l'activité des cellules T cytotoxiques et des cellules NK et l'activité phagocytaire des neutrophiles. Le mécanisme par lequel l'excès de fer a des effets délétères, n'est pas clairement élucidé. Il pourrait être en relation avec des dépôts de fer au niveau des tissus lymphoïdes entravant les mouvements et la fonction cellulaire ou être lié à une augmentation des lésions cellulaires par peroxydation favorisées par des niveaux élevés de fer libre. La relation positive entre le statut en fer et l'incidence des cancers du côlon, de la vessie, de l'œsophage et du poumon pourrait résulter des altérations des fonctions immunitaires au cours de la surcharge en fer. De plus, les femmes, qui ont pendant toute leur vie un statut en fer bas, ont un risque de cancer du poumon réduit. Enfin, le déficit en fer entraîne un ralentissement de la croissance et une diminution de la taille des tumeurs coliques, hépatiques et mammaires chez le rat et la souris.

Les anomalies du statut en fer rencontrées au cours du paludisme sont d'interprétation difficile car ce sont les globules rouges qui sont parasités. Le plasmodium est totalement dépendant des hématies de l'hôte pour accomplir son cycle reproductif complet. Cela peut

expliquer que le paludisme soit plus fréquent chez les sujets ayant des concentrations normales de fer que chez les sujets déplétés et, de même, que la sévérité de la maladie soit augmentée par la supplémentation en fer. Il a été suggéré qu'un statut martial déficitaire puisse améliorer le pronostic du paludisme : cela s'appuie sur l'observation d'une augmentation de la clairance des parasites et d'une amélioration de la rapidité et de l'efficacité des traitements anti-paludéens lors des thérapeutiques de chélation du fer.

➤ **Sélénium**

Le sélénium est présent en grandes concentrations dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Chez les animaux d'expérience, le déficit en sélénium altère les fonctions immunitaires et augmente la susceptibilité aux infections bactériennes, virales et parasitaires. Le déficit n'altère pas les capacités de phagocytose des neutrophiles et des macrophages, mais affecte leur pouvoir bactéricide envers les germes qu'ils ont phagocytés. Chez l'animal, une supplémentation en sélénium entraîne une amélioration de la production d'anticorps après immunisation et stimulation antigénique, majore la prolifération lymphocytaire, la production d'IFN- γ , l'activité des cellules NK et la réponse d'HSR, accélère le rejet d'une greffe de peau et diminue la susceptibilité aux infections. Chez l'homme, le déficit en sélénium est responsable d'une diminution de la concentration des IgG et des IgM circulantes. Des travaux récents ont montré de façon nette et très intéressante, qu'il existait une relation entre le déficit en sélénium et la susceptibilité aux infections virales.

➤ **Acides gras essentiels**

Chez le rat et la souris, une alimentation déficitaire en acide linoléique et α -linoléique entraîne une diminution du poids du thymus et de la rate, une réduction de la prolifération lymphocytaire, du chimiotactisme des neutrophiles, de la cytotoxicité des macrophages et de la réponse d'HSR, par rapport à des animaux recevant une quantité adéquate de ces deux acides gras essentiels. Cela est vraisemblablement lié au fait que les acides gras polyinsaturés sont indispensables aux synthèses des membranes des cellules immunes et sont les précurseurs des eicosanoïdes.

Eicosanoïdes : un lien entre les acides gras et le système immunitaire

Le lien principal qui relie les acides gras et la fonction immunitaire est représenté par les eicosanoïdes, médiateurs dérivés des acides gras, en particulier les acides dihomog-

linoléinique, arachidonique et eicosapentaénoïque. Les membranes cellulaires contenant peu d'acide dihomog- γ -linoléinique et d'acide eicosapentaénoïque mais étant riches en acide arachidonique, ce dernier est le principal précurseur de la synthèse des eicosanoïdes. Il est relargué à partir des membranes par action de différentes phospholipases, en particulier la phospholipase A2. Sa forme libre peut alors conduire aux prostaglandines sous l'effet de la cyclooxygénase, et aux leucotriènes et aux composés apparentés par la voie des lipoxygénases. Ces molécules sont impliquées dans la régulation de la réaction inflammatoire et dans les fonctions des neutrophiles, des monocytes/macrophages, des cellules T et B. La capacité des cellules inflammatoires à produire des eicosanoïdes dérivant de l'acide arachidonique peut être réduite en augmentant la disponibilité des acides gras de la série n-3, en particulier celle de l'acide eicosapentaénoïque provenant de l'huile de poisson. Cela soutient le concept de l'activité anti-inflammatoire de l'huile de poisson et de sa capacité à améliorer la fonction immunitaire. Il existe un nombre important de données supportant la notion que les acides gras de la série n-3 sont anti-inflammatoires. Ils influencent par exemple la nature de la production des cytokines par les monocytes/macrophages. Cependant, les effets sur l'infection restent controversés, les études animales montrant soit une augmentation soit une réduction de la susceptibilité des animaux à l'infection lorsqu'ils sont nourris avec des quantités importantes d'huile de poisson. Quoiqu'il en soit, il est clair que l'huile de poisson protège des effets délétères des endotoxines, et qu'il peut s'agir d'une thérapeutique adjuvante pour des maladies caractérisées par une dysrégulation de la réponse de type Th1 (par exemple la polyarthrite rhumatoïde).

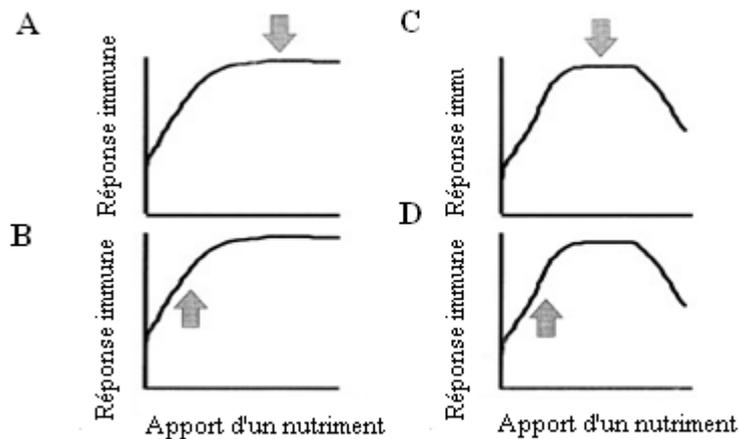


Figure 4 : Modèles potentiels d'interrelations entre le mode alimentaire et la fonction immunitaire [171].

Tous les modèles supposent qu'une carence alimentaire altère la réponse immunitaire. En (A), il s'agit d'un nutriment dont les apports recommandés sont ceux pour lesquels la réponse immunitaire est maximale, la prise de quantités plus élevées n'altère pas la fonction immunitaire. En (B), les apports recommandés du nutriment sont inférieurs à ceux pour lesquels la réponse immunitaire est maximale, des apports supérieurs n'altèrent pas la fonction immunitaire.

En (C), les apports recommandés correspondent à ceux pour lesquels la réponse immunitaire est maximale, des prises supérieures à celles recommandées altèrent la fonction immunitaire. En (D), les apports recommandés du nutriment sont inférieurs à ceux pour lesquels la réponse immunitaire est maximale, des prises supérieures à celles recommandées altèrent la fonction immunitaire.

➤ **Acides aminés et nucléotides :**

Acides aminés soufrés et composés dérivés :

Les acides aminés soufrés sont essentiels chez l'homme. Les déficits en méthionine et en cystéine entraînent une atrophie du thymus, des ganglions lymphoïdes et de la rate et empêchent la correction de la malnutrition protéino-énergétique. Quand ce déficit est associé à un déficit en isoleucine et en valine, acides aminés également essentiels, il induit une déplétion sévère du tissu lymphoïde intestinal tout à fait comparable à ce qui est noté lors de

la restriction des apports protéiques.

Le glutathion est un tripeptide antioxydant constitué de glycine, de cystéine et de glutamate. Les concentrations de glutathion dans le foie, le poumon, l'intestin grêle et les cellules immunitaires s'effondrent au cours de la réponse inflammatoire, chute qui peut être prévenue dans certains organes par un apport de cystéine. Le glutathion augmente l'activité cytotoxique des cellules T chez l'homme, et la déplétion intracellulaire en glutathion entraîne une diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production de lymphocytes T cytotoxiques. La déplétion en glutathion induite par un exercice soutenu, entraîne une diminution de 30 % du nombre des CD4+ chez certains individus ; un traitement par la N-acétyl cystéine (40 mg par jour pendant quatre semaines) prévient la chute du glutathion intracellulaire et augmente de 25 % le nombre des CD4+. In vitro, dans les lymphocytes ganglionnaires de souris, la déplétion en glutathion est associée à une diminution de la production d'INF- γ mais pas de celle d'IL-2 ou d'IL-4 en réponse à une stimulation antigénique. Cet effet est médié par les cellules présentant l'antigène, les auteurs suggérant que le glutathion agit par le biais de l'induction de la production cellulaire d'IL-12, ce qui modifie le rapport Th1/Th2 en faveur de la réponse Th1.

La taurine est un bêta-amino-acide sulfoné dérivant du métabolisme de la méthionine et de la cystéine ; ce n'est pas un composant des protéines. Chez l'homme, les concentrations en taurine sont diminuées au cours du sepsis et des traumatismes. La taurine est présente à concentration élevée dans la plupart des tissus et en particulier dans les cellules du système immunitaire : elle représente 50 % du pool des acides aminés libres dans les lymphocytes. Des chats recevant des régimes carencés en taurine présentent une atrophie des ganglions lymphatiques et de la rate. Chez des souris âgées, l'apport de taurine restaure les capacités de réponse des lymphocytes T qui retrouvent des niveaux comparables à ceux de souris jeunes. Dans les neutrophiles, la taurine semble jouer un rôle dans le maintien des capacités phagocytaires et bactéricides par interaction avec la myéloperoxydase, enzyme impliquée dans le burst oxydatif.

Arginine :

L'arginine est un acide aminé non essentiel chez l'homme. Il est impliqué dans les synthèses des protéines, de l'urée et des nucléotides et dans la production d'ATP. Cet acide aminé est le précurseur de l'oxyde nitrique puissant immunorégulateur cytotoxique pour les cellules tumorales et pour certains micro-organismes. Il est le précurseur de la synthèse des polyamines qui jouent un rôle clé dans la réplication de l'ADN et la régulation de la division et du cycle cellulaire. Expérimentalement, chez l'animal, l'arginine freine l'involution thymique associée à un traumatisme, améliore la cellularité thymique et augmente la prolifération lymphocytaire, l'activité des cellules NK, la cytotoxicité des macrophages et la résistance aux infections bactériennes liées au sepsis et aux brûlures ; enfin, elle améliore la cicatrisation et le rejet de greffe de peau. De plus, l'arginine améliore les fonctions lymphocytaires et macrophagiques chez des animaux porteurs de tumeurs et réduit la croissance tumorale dans certains modèles. Chez l'homme sain, une supplémentation en arginine (30 g/j ; la consommation habituelle du sujet occidental étant de 4 g/j) a montré un effet sur la prolifération des lymphocytes sanguins en réponse à une stimulation par les mitogènes, ainsi qu'une diminution du nombre des CD8+ n'affectant pas le compte lymphocytaire total ou celui des CD4+. Elle améliore également la cicatrisation des plaies. Chez des patients chirurgicaux, l'apport d'arginine (25 g/j par voie entérale pendant sept jours postopératoires) augmente le nombre de CD4+ circulants et la prolifération lymphocytaire après stimulation par les mitogènes. Plusieurs études ont exploré les effets immunologiques et cliniques de formules de nutrition entérale enrichies en arginine, mais contenant également d'autres immunonutriments, acides gras de la série n-3, nucléotides ou glutamine, chez des patients opérés, traumatisés ou brûlés. Ces études montrent une réduction de l'incidence et de la sévérité des complications infectieuses ainsi qu'une diminution de la durée de séjour hospitalier.

Glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le sang et dans le pool des acides aminés libres de l'organisme. Le muscle squelettique est considéré comme le plus grand producteur de glutamine. Après son relargage par le muscle, la glutamine intervient dans le transport inter-organe d'azote. Les tissus utilisateurs les plus importants de cet acide aminé sont le rein, le foie, l'intestin grêle et les cellules immunitaires. Les concentrations intramusculaire et plasmatique de glutamine diminuent au cours des états d'agression, du sepsis et de la cachexie cancéreuse ainsi que dans les suites d'une brûlure. Ces observations soulignent que la déplétion importante du pool de glutamine musculaire est caractéristique du traumatisme. Les concentrations plasmatiques basses de glutamine rencontrées dans cette situation résultent d'une augmentation des besoins en glutamine (foie, rein, intestin, cellules immunitaires), demande qui excède la production, ce qui fait considérer la glutamine comme un acide aminé conditionnellement indispensable au cours du stress. Il a été suggéré que les concentrations plasmatiques diminuées de glutamine contribuent, au moins pour une part, aux altérations des fonctions immunitaires qui accompagnent ces situations d'agression.

Des études animales ont montré que l'enrichissement du régime en glutamine augmente la prolifération *ex vivo* des lymphocytes T; cette supplémentation augmente également la proportion de lymphocytes CD4+ dans la rate ainsi que la proportion de lymphocytes stimulés par des mitogènes exprimant le récepteur à l'IL-2. Chez des souris soumises à une alimentation enrichie en glutamine, la production de TNF- α , d'IL-1 β et d'IL-6 par les macrophages stimulés par le LPS est augmentée. Il existe également une augmentation de la production d'IL-2 et d'INF- γ mais pas d'IL-4 par les splénocytes stimulés par un mitogène. Un certain nombre d'études animales ont montré qu'une diète enrichie en glutamine augmente la survie des rongeurs au cours d'épisodes infectieux ; mais la plupart de ces études n'ont pas évalué les paramètres de la fonction immunitaire. Par ailleurs, certaines études ont mis en évidence une amélioration des fonctions immunitaires chez l'animal infecté recevant de la glutamine. La glutamine administrée par voie parentérale maintient le nombre de lymphocytes dans les plaques de Peyer et l'intégrité de la muqueuse intestinale chez des souris ayant reçu une inoculation intra-nasale de virus influenza. Des études réalisées chez différents groupes de patients (transplantation médullaire, nouveaux nés de faible poids de

naissance, malades de soins intensifs) ont montré un bénéfice clinique significatif de l'administration de glutamine dont une réduction de la fréquence des infections et de la durée d'hospitalisation. Toutefois, plusieurs de ces études n'ont pas évalué la fonction immunitaire. Quoi qu'il en soit, au cours de la transplantation de moelle osseuse chez l'homme, l'administration de glutamine entraîne une augmentation du nombre total de lymphocytes, de lymphocytes T et de lymphocytes CD4+ sanguins (mais pas de lymphocytes B ou de cellules NK), chez les patients après leur sortie de l'hôpital. Les auteurs suggèrent que l'augmentation spécifique des lymphocytes T sous l'effet de la glutamine serait responsable de la diminution de la fréquence des infections observées chez ces patients.

D'autres études réalisées chez des patients de soin intensif ont montré que la glutamine augmente le nombre de lymphocytes circulants et leur réponse à une stimulation par des mitogènes. Au-delà de cet effet immunologique direct, la glutamine, y compris en administration par voie parentérale, améliore la trophicité intestinale chez les patients à risque d'infection. Cela doit entraîner une diminution de la translocation bactérienne intestinale, source importante d'infections systémiques.

Nucléotides

Les nucléotides ont un éventail très large d'actions sur la cellule, intervenant en particulier dans la structure de l'ADN et de l'ARN, le métabolisme énergétique, les signaux de transduction cellulaire, la biosynthèse des phospholipides et la régulation des activités enzymatiques.

Les nucléotides peuvent être synthétisés de novo, essentiellement à partir des acides aminés. De plus, toutes les alimentations contiennent des acides nucléiques et des nucléotides. L'activation des lymphocytes entraîne une stimulation rapide de la synthèse des nucléotides, nécessaire immédiatement du fait de l'augmentation du métabolisme énergétique et secondairement pour la synthèse des acides nucléiques (ARN pour la synthèse des protéines et ADN pour la division cellulaire). Ainsi, les nucléotides exogènes (ou leurs précurseurs) fournis par l'alimentation, pourraient potentiellement stimuler l'immunité en participant au pool de nucléotides disponibles pour les leucocytes, épargnant d'autant les synthèses de novo.

L'apport d'ARN ou de nucléotides dans le régime alimentaire chez des souris stimule la production d'anti-corps par les cellules T et la prolifération lymphocytaire, améliore la

réponse d'HSR et le rejet d'une allogreffe, augmente la survie des animaux soumis à une infection bactérienne et fongique expérimentale. Les splénocytes de souris nourries par une diète enrichie en nucléotides produisent plus d'IL-2 et présentent une expression accrue du récepteur à l'IL-2 par rapport à ceux de souris non supplémentées. Des études animales récentes montrent que l'adjonction de nucléotides dans l'alimentation, par rapport à une diète dépourvue de nucléotide, augmente l'activité des lymphocytes Th1 et Th2 avec une prépondérance du phénotype Th1.

➤ **Probiotiques :**

Les organismes probiotiques présents dans les produits commerciaux comprennent des bactéries lactiques acides (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Anterococcus faecium*) et des Bifido-bactéria. Ces organismes ne colonisent l'intestin que temporairement et leur consommation régulière est nécessaire. Chez le rat et la souris, les bactéries lactiques acides administrées par voie orale augmentent le nombre de lymphocytes T, de CD4+ et de cellules sécrétant des anticorps, dont celles présentes dans la muqueuse intestinale. Elles augmentent également la prolifération des lymphocytes, l'activité des cellules NK et la sécrétion d'IL-1, de TNF- α et d'IFN- γ ; elles majorent la production d'anticorps (dont les IgA sécrétoires), l'activité phagocytaire et le burst oxydatif des macrophages et la réponse d'HSR. Cependant, toutes les variétés de bactéries lactiques ne possèdent pas les mêmes effets. Des études animales ont montré que l'administration orale de bactéries lactiques acides protégeait des infections par des bactéries pathogènes comme *Salmonella typhimurium*, inhibait la croissance de certaines tumeurs, contrecarrait certains des effets immunodépresseurs de la malnutrition et améliorait la symptomatologie des entérocolites. Une colonisation simultanée par *Lactobacillus plantarum* et *Escherichia coli* chez le rat induit une augmentation plus marquée des concentrations d'IgA totales et d'IgA et d'IgM spécifiques d'*Escherichia coli* que quand celui-ci est administré seul. Il existe également une augmentation de l'expression des récepteurs à l'IL-2 dans la lamina propria.

En dépit d'études animales nombreuses, les effets des bactéries probiotiques sur l'immunité humaine restent encore controversés. Chez des enfants japonais en bonne santé consommant des formules enrichies en probiotiques de type Bifidobactéria, il existe une augmentation des concentrations fécales en IgA totales et en IgA antipoliavirus par rapport aux valeurs trouvées

avant l'administration du Bifidobactéria. Chez des adultes sains consommant des bactéries probiotiques, il existe une augmentation de la capacité de phagocytose des neutrophiles et des monocytes. Chez des adultes recevant des laits fermentés contenant du Lactobacillus et des Bifidobacteria, puis exposés à Salmonella typhi, il est rapporté une augmentation des concentrations sériques des IgA totales et des IgA spécifiques anti-Salmonella typhi. L'administration de bactéries probiotiques réduit l'incidence et la sévérité des diarrhées chez des enfants traités en hôpital de jour, ainsi que la durée des diarrhées chez des enfants hospitalisés pour gastro-entérite. Dans quelques études, ces résultats sont associés à une augmentation des IgG, des IgA et des IgM ainsi que des cellules circulantes productrices d'IgA anti-rotavirus [171].

X- Hyperperméabilité intestinale (HPPI) :

Un intestin trop perméable se manifeste, comme nous l'avons vu précédemment, par des symptômes digestifs : douleurs, constipations, diarrhées, ou extra-digestifs, syndrome de Ménière, migraines, douleurs articulaires, musculaires, fatigue chronique... .

Ce traitement va devoir être établi sur 6 mois. Le pharmacien se doit d'expliquer correctement à son patient qu'un intestin malmené pendant des années ne se restaure pas en quelques jours.

On commencera par proposer un modèle d'épargne digestif, c'est-à-dire un régime d'éviction du gluten et du lactose de type Seignalet (Seignalet, 2004). Dans un premier temps, cela permet de ne plus agresser la muqueuse intestinale avec des aliments pouvant créer de fortes intolérances. Ce régime a ses qualités mais n'est pas sans défaut. En éliminant toutes les sources de gluten, et de lactose, cela permet au patient d'augmenter sa consommation de fruits et légumes afin de se sentir rassasié. Mais il est important de compléter le patient en probiotiques car un régime appauvri en gluten induit une diminution des bifidobactéries et des lactobacilles, ainsi que des entérobactéries et *E.coli* (Palma, 2009). Faites ce régime sur un mois.

Il est important de proposer au patient une solution de « rechange ». Faites un tableau comme ci-dessous, avec un sens interdit, et un signe +, dans lequel vous allez positionner tous les aliments interdits et les aliments autorisés et ceux qui substituent les aliments proscrits (tableau).

	
LACTOSE : lait, fromage, yaourt, crème fraîche, beurre, glace... .	Spécialités au soja : yaourts, tofu, margarine émulsionnée avec de l'eau, sorbets ...
GLUTEN : tous les aliments à base de farine de blé, de seigle, et orge, froment, épeautre, et kamut : pâtes, semoule, pain, pizza, cake	Le riz, le maïs, l'amarante, le sarrasin, les pois chiche, les lentilles, le millet, le quinoa, les pois, le soja, le tapioca ..., ainsi que tous les aliments élaborés à base de ces farines.

Tableau XIII : Modèle de tableau afin d'aider le patient dans sa prise en charge micronutritionnelle (Wageningen University, The Netherlands , 2010).

Réintégrez progressivement le gluten pendant un mois afin de voir si les douleurs, les inconforts digestifs sont dus à une intolérance au gluten.

Le troisième mois, réintégrez le lactose progressivement. Observez. Il est important de répéter au patient que la lactase diminue au cours des années. Par conséquent, on évite les gros bols de lait chocolaté, les trois yaourts et les deux morceaux de fromages dans la même journée. Il est préférable de consommer du lait non UHT, car les protéines y sont dénaturées.

Les yaourts et les fromages à pâtes dures contiennent moins de lactose que les produits frais. Une complémentation en probiotique est donc nécessaire. Elle doit être mise en place pendant 6 mois au minimum. Elle sera accompagnée d'une complémentation en prébiotiques. Celle-ci peut être plus ou moins bien tolérée : commencez par des demi-sachets afin d'habituer l'intestin pendant quelques jours, puis augmentez la posologie à un sachet par jour.

N'hésitez pas à préciser au patient que les prébiotiques se trouvent dans l'alimentation: oignon, ail, fruits, légumes.

Ensuite, on s'oriente vers une complémentation en Zn, Se, et thé vert afin d'aider à la cicatrisation de la muqueuse. Se est un excellent protecteur contre les métaux lourds, et Zn est très impliqué dans l'immunité. Dans ce cas là, également, n'hésitez pas à dire au patient qu'une alimentation riche en légumineuses, oléagineuses, légumes accompagnés d'un peu de viandes et de beaucoup de poissons est riche en Zn et Se.

Puis, on complémentera en L-glutamine et arginine. La L-glutamine est le carburant électif des entérocytes. Cet acide aminé est présent dans les aliments riches en protéines de qualités, les viandes, les poissons, et les oeufs constituent les meilleures sources de L-glutamine.

Celle-ci

- contrôle la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales intestinales par leur facteur de croissance spécifique, l'*EGF*, ou *Epidermal Growth Factor*,
- possède un rôle clef comme donneur d'azote pour la synthèse des nucléotides,
- stimule l'expression de protéines de choc thermique à action protectrice (Mouton, 2007).

L'arginine, en tant que producteur d'azote et précurseur de la synthèse de certaines polyamines, sert à la réparation de la muqueuse intestinale, surtout dans les cas d'ischémie intestinale (RAUL, GALLUSER, SCHLEIFFER, GOSSE, HASSELMANN, & SEILER, 1995).

Enfin, il faut corriger l'acidose métabolique ou la limiter au maximum en ajustant au maximum une alimentation dite *PRAL* négatif. Le *Potential Renal Acid Loading*, ou *PRAL*, est un score créé par le médecin allemand, Thomas Remer, que l'on peut traduire par «potentiel de charge acide rénale ». Si sa valeur est négative, le produit est alcalinisant, si elle est positive, l'aliment est acidifiant. Le but d'une alimentation optimale est d'être légèrement basique. Pour cela, il suffit d'associer un aliment acide, contenant des sulfates, phosphates, chlorures et nitrates, comme les fromages à pâtes dures, les pâtes, les viandes, avec des aliments basiques, contenant du magnésium (Mg), du potassium (K), du calcium (Ca), des bicarbonates, des citrates ou des malates, comme les fruits, les légumes ou les pommes de terre.

Il est important de vérifier également :

- le type d'eau consommé par le patient : veillez à ce qu'il n'ingère pas des litres d'eau trop sulfatée ou trop nitrée. La concentration de bicarbonates doit être très largement supérieure à celle des nitrates et des sulfates,
- La consommation de sel : une alimentation basique se veut riche en potassium et pauvre en sodium, afin d'éviter les fuites extracellulaires de K et Mg.
- Le PRAL a ses limites : il ne prend pas compte ni ce que génère la digestion, ni le mélange alimentaire. Ainsi, bien que les fruits soient décrits avec un PRAL négatifs, s'ils sont consommés à la fin des repas, ils acidifient le bol alimentaire et « hyper-ballonnent » les sujets sensibles aux troubles digestifs. Les fruits ne doivent pas rester en contact trop longtemps avec l'estomac, ils doivent être rapidement acheminés vers le duodénum. En fin de repas, le pyllore se ferme. Tout le bol alimentaire se retrouve « coincé » dans l'estomac ; les sucs gastriques et l'acide chlorhydrique attaquent les sucres des fruits, créant une fermentation et une acidité élevées. Les fruits sont donc à consommer en dehors des repas [125].

XI-Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), Fibromyalgie et Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) :

Ces symptômes sont volontairement regroupés car leur prise en charge se recoupe.

D'une manière générale, ces troubles sont dus à une hyperperméabilité intestinale. Il est bien sûr évident que le patient a été interrogé antérieurement sur une éventuelle infection, ou un problème sous-jacent autre qui nécessiterait une consultation médicale. Comme il a été dit dans l'introduction, il est très important de savoir orienter au mieux le patient.

Le patient n'ayant aucun problème nécessitant une consultation médicale, on peut mettre en place une thérapeutique micronutritionnelle.

L'HPPI étant souvent la cause de ces pathologies, il est donc important d'apporter les éléments utiles à sa cicatrisation, à savoir des prébiotiques, de la glutamine, de l'arginine, du Zn et du Se.

A cause de cette HPPI, l'immunité, produite à 80% au niveau intestinal, a besoin d'être dynamisée. Les probiotiques vont servir à moduler cette immunité, aider la flore intestinale à se multiplier, et la muqueuse intestinale à se redensifier. Dans les cas de fibromyalgie et de SFC, la souche à privilégier est *Lactobacillus acidophilus LA 401* pour son pouvoir inhibiteur sur *Candida albicans*, trouvé chez les patients atteints par ces pathologies.

Dans les cas de SII, on utilisera les souches comme *Lactobacillus plantarum 299v* et *Bifidobacterium longum* très efficaces sur les SII à prédominance constipation ou *B.infantis* pour les SII à prédominance diarrhéique.

L'HPPI engendre une inflammation. On la module par l'apport de probiotiques déjà mis en place précédemment, par des oméga-3 contenus dans les poissons gras, et l'acide oméga-6, le DGLA, présent dans l'huile d'onagre. Attention à ne pas dépasser les 3g d'acides oméga-3 précurseurs pour ne pas créer d'hémorragie, et de ne pas aller au-delà de 600mg d'EPA/DHA pour ne pas inverser le rôle anti-inflammatoire de ces huiles. Puis, on utilise le curcuma, la grenade pour leur fort pouvoir antioxydant.

Ensuite, l'HPPI créant une membrane intestinale poreuse, les oligo-éléments, minéraux et vitamines ne sont pas absorbés efficacement. Il est donc important de corriger ces déficits afin de rétablir au mieux et plus vite les SFC, et de diminuer les douleurs des fibromyalgiques. Le

fer, le cuivre, le calcium, le magnésium, l'iode, les vitamines C et D sont à privilégier en premier lieu pour leur action de cofacteur, d'antidouleur et de 'booster' de l'immunité.

La douleur peut être modulée par l'apport de magnésium, vitamine B6, cotransporteur du magnésium, et de taurine, cotransporteur de la vitamine B6. Mais aussi à l'aide d'une plante, le Griffonia, et de l'alpha lactalbumine, que l'on trouve dans le petit lait ou dans des compléments alimentaires, tout deux influant positivement sur les taux de sérotonine.

Enfin, on optimise les apports suivants :

- Les acides aminés branchés, les BCAA, *Branched Chain Amino Acids* : la leucine, l'isoleucine et la valine. Ces acides permettent la stimulation de la synthèse des protéines, le fonctionnement du système immunitaire avec la glutamine, et sont surconsommés lors d'un effort musculaire (figure).

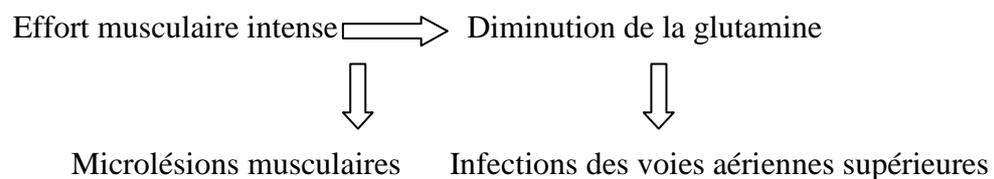


Figure 5 : Conséquence d'un effort musculaire sur la glutamine

- Augmenter l'apport de Q10, antioxydant et régénérateur de la vitamine E sert à la production d'ATP, source d'énergie. Les sports d'endurance et la consommation de statines diminuent fortement le coenzyme Q10 de l'organisme. La dose efficace de coenzyme Q10 réduit est de 100mg/j.

- Augmenter les protéines HSP, *Heat Shock Protein*, protéines du choc thermique. Celles-ci permettent la prise en charge des cellules altérées des tissus quand la température des cellules atteint les 40-41 degrés et que la synthèse protéique est fortement ralentie. Mais les HSP peuvent aussi jouer un rôle dans l'immunité, en favorisant la présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes, ce qui rend les mécanismes de défenses plus performants

(Riché, 2008). Les HSP sont essentiellement présentes dans les algues, mais très difficiles à trouver. Le mieux est la complémentation.

Enfin, il est primordial de supprimer tout apport de levure afin d'éviter de nourrir *Candida albicans* :

- Limiter les aliments en contenant : pizza, pain ...

- Ne pas conseiller des spécialités en contenant : carbolevure®, ultralevure® ...

- Utiliser des antifongiques naturels afin de limiter au mieux la destruction de la muqueuse intestinale :

Extrait de pépins de pamplemousse :

o Pour commencer 1goutte 3x/jour le 1er jour

o Puis 2 gouttes 3x/jour le 2ème jour

o Etc. ...jusqu'à 15 gouttes 3x/jour.

Ail, oignon et huile d'olive.

Le but de cette diététique est d'affamer la levure et non le patient [125].

XII-Syndrome prémenstruel (SPM) :

Le SPM est un ensemble polysymptomatique de signes psychologiques et/ou physiques survenant électivement et régulièrement avant les règles et cédant avec celles-ci.

Tout d'abord interrogez la patiente sur son état digestif. Traitez l'HPPI si elle existe, et/ou adaptez la souche probiotique en fonction de la symptomatologie digestive et intestinale.

Il apparaît clairement un dysfonctionnement des acides gras essentiels, ce qui est à l'origine des mastoses, des oedèmes et des mastodynies. Le déficit le plus marqué est celui en GLA, acide γ linoléinique, et en DGLA, acide di-homo- γ linoléinique. Cela entraîne une modification de la sensibilité des récepteurs hormonaux en phase lutéale, une diminution de la progestérone, et par conséquent une augmentation des prostaglandines inflammatoires. Il est conseillé de prescrire de l'huile d'onagre, 2 à 4g/j, et du potassium à 1g/j si la patiente se plaint de rétention d'eau ou d'oedème, attention à la source de potassium, on préférera un potassium organique afin de ne pas créer un déséquilibre acido-basique. On pensera à compléter en Fe, Mg et vitamine B6 pour la simple raison qu'ils sont nécessaires à la transformation de l'acide linoléique, AL, en acide γ linoléinique. Les oméga-3 peuvent être prescrits en plus de l'huile d'onagre.

Un dysfonctionnement des canaux ioniques est également constaté lors du SPM. Il se traduit par un tableau de tétanies et spasmophilie :

- Dysménorrhées,
- Troubles intestinaux,
- Crampes musculaires,
- Spasmes laryngés,
- Pseudo-angines,
- Blépharospasmes,
- Irritabilité, nervosité,
- Troubles du sommeil,
- Migraines et céphalées.

Il est préconisé alors de supplémenter en Ca à 1g/j, en Mg à 300mg/j minimum, et en vitamines B, cofacteurs de nombreuses synthèses.

Enfin, on note un dysfonctionnement sérotoninergique se traduisant par des troubles de l'humeur et du comportement :

- Irritabilité
- Impatience,
- Agressivité,
- Compulsion vers le sucré,
- Sentiments dépressifs,
- Endormissements difficiles, réveils nocturnes,
- Labilité de l'humeur,
- Intolérance à la frustration,
- Boulimie ...

Une supplémentation en α -lactalbumine à 15g/j en fin d'après-midi, et en lithium, 4g/jde lithium élément, s'avère efficace.

Soyez vigilant aux types de boissons bues par la patiente, souvent trop riches en sulfates et nitrates, elles ont tendance à favoriser un terrain en acidose métabolique et à entraîner une diminution du Ca, Mg, et K.

Insistez aussi sur le statut calcique : les femmes sont les plus sujettes à l'arthrose et l'ostéoporose. Optimisons leur apport en calcium et diminuons les pertes calciques[125].

XIII-Diabète :

Le diabète se divise en deux catégories : 95 pour cent des patients ont un diabète de type II se symbolisant par une diminution de la sensibilité à l'insuline et les 5 autres pour cent un diabète de type I résultant d'une destruction des cellules β du pancréas sécrétant l'insuline. Ces deux formes aboutissent à des formes d'hyperglycémies aiguës ou chroniques engendrant des troubles des métabolismes glucidique et lipidique.

Le diabète de type II est une pathologie complexe qui commence par une hyperglycémie (glycémie à jeun supérieure à 1,5g/l). Elle est due à une sédentarité accrue et une hygiène de vie insuffisante, induisant une insulino-résistance des tissus périphériques puis un déficit d'insuline par le pancréas. Il a été reconnu que la flore des personnes diabétiques diffère de celle des personnes saines. Un patient de type II possède une flore bactérienne beaucoup plus riche en *Firmicute* et pauvres en *Bacteroides* ainsi qu'en lactobacilles et bifidobactéries (Larsen & al., 2010).

Une complémentation en probiotiques chez ces patients s'avère un réel traitement adjuvant afin de rétablir au mieux la muqueuse intestinale et de diminuer au mieux toutes les complications métaboliques associées. Les souches utilisées sont, par exemple, *Lactobacillus rhamnosus GG*, et *Bifidobacterium lactis Bb12* (Luoto, Laitinen, Nermes, & Isolauri, 2010).

La fixation de l'insuline sur le récepteur implique une inhibition de la production hépatique de glucose, une entrée de glucose dans la cellule et un enclenchement des voies P3 kinase/MAP générant des hyperglycémies.

Les hyperglycémies répétées entraînent la formation des FRO, Formes Radicalaires Oxygénées, une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase, par diminution des cofacteurs, notamment le Zn, Mg, et Cu, engendrant une augmentation du stress oxydatif, ainsi qu'une augmentation des produits glyqués. Ceux-ci entraînent une perte d'activités des enzymes par encombrement des sites actifs, et une altération des matrices extracellulaires : réticulation des protéines et formation d'agrégats protéiques (fibrose, athérosclérose) engendrant ainsi un stress oxydatif et des phénomènes inflammatoires.

Il est donc primordial de rétablir l'équilibre en magnésium, zinc, chrome, vitamines B, et de corriger les conséquences dues au stress oxydatif et aux produits de glycations avancés.

(1) Cannelle et glycémie

De nombreuses études ont démontré les effets bénéfiques des oligomères proanthocyanosides (OPC-A) de cannelle :

- Augmentation de la liaison insuline-récepteur,
- Augmentation de la voie P3kinase,
- Diminution de la production hépatique de glucose,
- Augmentation de la diffusion cellulaire et tissulaire par activation des PPAR α , ce qui conduit à une diminution des acides gras circulants et une diminution de la résistance à l'insuline.

(2) Chrome et glycémie

Le chrome est bien connu pour sa place dans la régulation de la glycémie. On note en sa présence :

- Une augmentation de la liaison insuline-récepteur,
- Une augmentation du nombre de récepteur à l'insuline.

(3) Carnosine, agent antioxydant

Dipeptide HIS-ALA :

- Prévenant la diminution de l'activité SOD Cu/Zn,
- Augmentant son activité,
- Détenant un pouvoir antiglycation :

o Le sucre se fixe sur la carnosine et non sur la protéine, quand bien même il réussirait à atteindre la protéine, la carnosine déglyquerait la protéine.

o La carnosine piège les composés dicarbonylés, donc diminue la formation des PTG.

(4) Magnésium, Zinc, et vitamines B

- Le magnésium est un cofacteur essentiel aux réactions enzymatiques. Il est dit ubiquitaire tant il est nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. Le magnésium est un élément intracellulaire, il est stocké à l'intérieur de la cellule à plus de 98%, ne laissant qu'un ou deux pourcents dans le pool sanguin. Il est surconsommé en cas de stress oxydatif, inflammation, augmentation de la concentration d'adrénaline et de cortisol, et d'acidose métabolique. Les conséquences d'un déficit sont nombreuses : vulnérabilité au stress, émotivité et fatigue

accrues, hyperexcitabilité musculaire, chute de tonus et présence de signes thoraciques (sensations d'étouffement, angoisse). Les apports nutritionnels conseillés sont de 7mg/kg/j.

En cas de diabète, le stress oxydant est grand, le magnésium est surconsommé.

- Le zinc dont les apports nutritionnels conseillés sont de 10 à 12 mg/j a un grand rôle dans l'immunité, il aide à la différenciation des thymocytes en lymphocytes T, il est également antioxydant par l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) cytosolique, et participe à la synthèse d'hormones. Il est surconsommé dans les situations de stress oxydatif et en cas de pertes accrues de sueur. Les conséquences d'un déficit se traduisent par une altération du goût, une perte de la dentition et une perte d'immunité.

- Les vitamines B, toutes hydrosolubles, sont nombreuses : B₁ ou thiamine, B₂ ou riboflavine, B₃, PP ou niacine, B₅ ou acide panthothénique, B₆ ou pyridoxine, B₈ ou biotine, B₉ ou folate et B₁₂ ou cobalamine. En cas de diabète de type II, l'ensemble est diminué, il en est de même en cas d'obésité et d'hypertriglycémie. Toutes les vitamines B aident à la conversion des carbohydrates de l'alimentation en glucose (UMMC, 2010).

Le manque de vitamine B₁ serait même responsable du diabète car elle est le précurseur de la thiamine pyrophosphate, coenzyme essentiel à certaines décarboxylases. Elle favorise la transformation des glucides en énergie et est nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux et musculaire. Elle facilite également la dégradation de l'acide pyruvique, toxique pour le système nerveux.

Les traitements antidiabétiques oraux, comme la metformine, diminuent également la vitamine B₁₂.

La vitamine B₆ est nécessaire également au cotransport du magnésium.

La niacine participe largement à la diminution du LDL cholestérol.

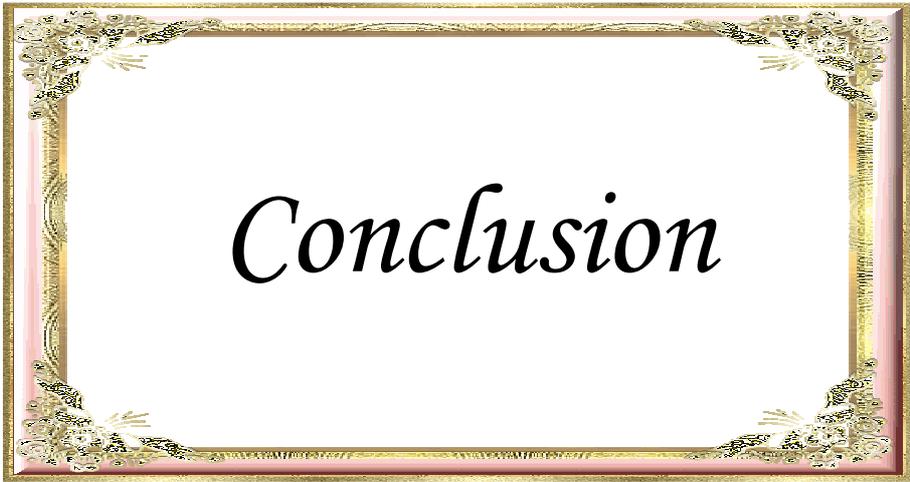
Il convient donc de supplémer les patients en vitamines B.

(5) L'effet sur le second repas.

Au point de vue macronutritionnel, il est important de remanier le plan alimentaire du patient. Il est important de diminuer, voire de supprimer les sucres rapides, d'augmenter les sucres lents, de rééquilibrer l'alimentation de base protéines/glucides/lipides. Le mieux serait d'établir un plan nutritionnel demandant au patient de consommer sa portion de glucides lents, soit le matin, soit le soir. La réponse glycémique étant allongée chez ces patients, (12h

contre 8h chez les patients non diabétiques), la réponse insulinique ne doit pas être stimulée toute les 8h. Il est aussi nécessaire d'expliquer au patient le rôle du premier repas de la journée sur la glycémie du second.

Si le premier repas se compose de glucides indigestibles fermentescibles, quelque soit l'index glycémique, il se produit une fermentation colique, qui permet une diminution des acides gras libres circulants, provoquant ainsi une augmentation de la sensation de satiété, et une diminution de la vidange gastrique et du taux de glucose sanguin. Cette dernière permet une diminution de la glycémie post prandiale du second repas par meilleure utilisation de l'insuline [125].



Si la Micronutrition permet d'optimiser le fonctionnement de notre organisme en vue d'un bien-être durable, retrouver une situation d'équilibre, elle prend du temps et demande une implication quotidienne. Le succès de cette pratique nécessite de suivre au plus près les personnes et de leur donner des informations scientifiques reconnues associées à des conseils alimentaires judicieux et adaptés à leurs situations. L'administration de micronutriments retrouvés dans les aliments (vitamines, minéraux, acides gras, acides aminés, probiotiques, composés phytonutritionnels) et, si besoin de compléments alimentaires, pourront être proposés de manière régulière, sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Néanmoins, les interactions mutuelles ainsi que la biodisponibilité de ces nutriments doivent être connues afin d'optimiser le bénéfice recherché.

En effet, la micronutrition est fondé sur le fait que :

- Nous n'avons pas le même métabolisme, ni les mêmes besoins : chacun est unique et nécessite une réponse personnalisée
- Une alimentation, même équilibrée, peut ne pas répondre de manière adaptée aux besoins spécifiques d'un individu
- Le bilan micronutritionnel doit mettre en relation l'histoire d'un individu, son état de santé et ses habitudes alimentaires, pour proposer des actions correctives
- La prise en charge en micronutrition comprend une adaptation de l'alimentation d'un individu à son profil personnel.



Résumés

Résumé

Titre : La micronutrition Aspects théoriques et pratiques

Auteur : Nassira AKRAD

Mots clés : Micronutrition, nutrition, vitamines, minéraux, oligo-éléments, probiotiques, antioxydants, acides aminés, acides gras essentiels

La micronutrition, une discipline développée par des médecins il y a une quinzaine d'années, établit un lien entre l'alimentation, la santé physique et psychique pour apporter une solution à de nombreux problèmes qui représentent 80% des motifs de consultation. Elle s'intéresse aussi à la densité micronutritionnelle des aliments, c'est-à-dire à leur teneur en micronutriments, mais aussi à la façon dont l'organisme les utilise. Ces micronutriments ont un rôle extrêmement important pour la santé car ils participent au bon fonctionnement des cellules.

Dans ce travail après un tour rapide sur la nutrition en général, nous nous sommes intéressés dans une première partie aux principaux micronutriments : vitamines, minéraux dont les macroéléments et les oligoéléments, acides gras essentiels, acides aminés, probiotiques et prébiotiques, antioxydants et neuromédiateurs, où nous avons abordé leurs apports nutritionnels conseillés, leurs rôles physiologiques, les effets d'une déficience, les effets d'un excès et leurs sources.

La deuxième partie de ce travail nous l'avons consacrée à quelques aspects pratiques de la micronutrition. En effet, la démarche micronutritionnelle peut être appliquée dans la prise en charge ainsi que la prévention de plusieurs situations physiologiques et pathologiques telles que la grossesse, le sujet âgé, le sportif, le cas d'une dépression, stress et troubles de l'humeur, déclin cognitif, ostéoporose, risque cardio-vasculaire, elle intervient aussi dans les fonctions immunitaires, dans la correction de l'hyperperméabilité intestinale, du syndrome de fatigue chronique, de fibromyalgie et du syndrome de l'intestin irritable ainsi que dans le syndrome prémenstruel et le diabète.

Ce travail est donc une liste étude des domaines de l'intervention de la micronutrition dont l'importance prend de plus en plus de l'ampleur chez le corps médical ainsi que chez la population générale.

Summary

Title: Micronutrition, theoretical and practical aspects

Author: Nassira AKRAD

Keywords: micronutrition, nutrition, vitamins, minerals, trace elements, probiotics, antioxidants aminoacids, essential fatty acids, neurotransmitters

Micronutrition is a discipline developed by doctors fifteen years ago. It establishes a link between diet, physical and mental health to provide a solution to many problems that represent 80% of the reasons for consultation. It interests also in the micronutritional density of foods, in the sense of their micronutrient content, and how the body uses them. Those micronutrients have an extremely important role in health because of their contribution to cells well-functioning.

After an overview about nutrition, in the first part of this work we start by depicting the main micronutrients, especially: vitamins, macroelements and trace minerals, essential fatty acids, aminoacids, probiotics and prebiotics, antioxidants and neurotransmitters, then we discussed their main characteristics in particular : their recommended dietary intake, their physiological roles, the effects of deficiency, the effects of excess and their sources.

The second part of this work is dedicated to some practical aspects of the micronutrition. In fact, micronutritional approach is useful in many cases such as the prevention from several physiological and pathological situations like pregnancy, elderly, athletic, depression, stress and mood disorders, cognitive decline, osteoporosis, cardiovascular risk. It occurs also in immune function, correction of leaky gut, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and irritable bowel syndrome as well as in premenstrual syndrome and diabetes.

From this bibliographic work on micronutrient intervention in the health field, we conclude that it becomes more and more important in the medical profession and in general in our everyday life.

ملخص

العنوان : التغذية الدقيقة الجوانب النظرية والتطبيقية.

الكاتبة : نصيرة عكراد

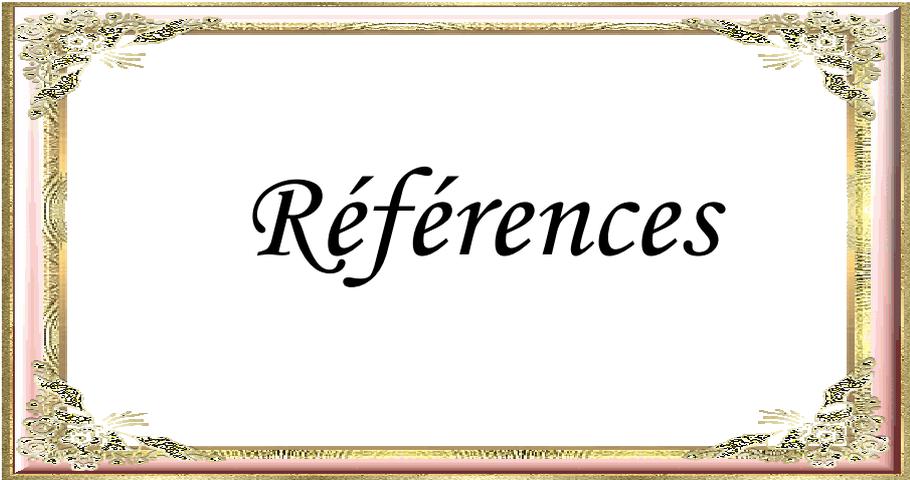
الكلمات الأساسية: التغذية الدقيقة، التغذية، فيتامينات، أملاح معدنية، بروبوتيك، أحماض أمينية، أحماض دهنية أساسية، ناقلات عصبية.

التغذية الدقيقة "اختصاص" وضع من قبل بعض الأطباء منذ ما يقارب خمس عشرة سنة ، و هي تعتمد على وجود صلة بين النظام الغذائي و الصحة البدنية و العقلية و ذلك لتوفير حل لكثير من المشاكل التي تمثل 80% من دواعي الاستشارة الطبية. و تهتم أيضا بكثافة المغذيات الدقيقة في الأطعمة أي محتوى هذه الأطعمة من المغذيات الدقيقة، كما أنها تعنى بكيفية استخدام الجسم لها. هذه المغذيات الدقيقة تساهم في المحافظة على الصحة و ذلك لكونها تلعب دورا هاما في تسيير عمل الخلايا.

في الجزء الأول من هذا البحث تطرقنا إلى التغذية بشكل عام ثم قمنا بدراسة المغذيات الدقيقة الرئيسية : الفيتامينات ، الأملاح المعدنية ، الأحماض الدهنية الأساسية ، الأحماض الأمينية ، البروبيوتيك و البريبايوتك ، المواد المضادة للأكسدة و الناقلات العصبية ، حيث تطرقنا إلى الكميات الغذائية الموصى بها ، أدوارها الفسيولوجية ، الآثار المترتبة عن النقص أو الزيادة فيها ، و مصادرها.

الجزء الثاني من البحث كرسناه لبعض الجوانب التطبيقية للتغذية الدقيقة ، حيث يمكن تطبيقها في علاج أو الوقاية من العديد من الحالات المرضية و الفسيولوجية مثل الحمل ، التقدم في السن ، الرياضة ، حالات الاكتئاب و التوتر و اضطراب المزاج ، التدهور المعرفي ، هشاشة العظام ، مشاكل القلب و الأوعية الدموية ، و تساهم أيضا في الوظائف المناعية ، و تصحيح النفاذية المعوية ، أعراض التعب المزمن ، أعراض الفيبروميالغيا و القولون العصبي و كذلك أعراض ما قبل الحيض و مرض السكري.

هذا العمل هو إذن عبارة عن دراسة لمجالات تطبيق التغذية الدقيقة التي أصبحت تكتسي أهمية كبيرة لدى مهنيي الصحة و كذا لدى العامة.



Références

[1] <http://www.lanutrition-sante.ch/>

[2] Cahier de Nutrition et de Diététique, volume 36, 2S1-2S163,2001.

[3] Luc Cynober, Michel Marcollet. Métabolisme des protéines. EMC- Endocrinologie-Nutrition 1994:1-0 [Article 10-375-A-10].

[4] Martin A., Potier de Courcy G. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-308-A-10, 2012.

[5] Jean-François Duhamel, Muriel Laurans, Jean-Yves Guincestre, Dominique Bougle, Philippe Eckart. Alimentation de l'enfant sportif. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 1997:1-0 [Article 4-104-A-10].

[6] Kinesither Rev 2007;(65):40-4.

[7] <http://www.santemagazine.fr/micronutrition-approche-complementaire-30306.html> publié (le 27/09/2012).

[8] Afssa – Saisine n° 2001-SA-0219.

[9] <http://www.psychologies.com/Bien-etre/Prevention/Hygiene-de-vie/Articles-et-Dossiers/La-micronutrition-medecine-de-demain/>

[10] Guillaud J-C. Vitamines hydrosolubles (I). Thiamine, riboflavine, niacine, acide pantothénique, vitamine B6 et biotine. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2012;9(4):1-27 [Article 10-546-A-10].

[11] Potier de Courcy G, Frelut ML, Fricker J, Martin A et Dupin H t. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. Encyd Med Chir (Editions Scientifiques et Medicates Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-308-A-10, 2003, 32 p.

[12] Guillaud J-C. Vitamines hydrosolubles (II).vitamines B₉, B₁₂ et C. EMC – Endocrinologie – Nutrition 2013 ; (10)1 : 1 – 18 [Article 10-546-A-11].

- [13]Sauberlich HE, Hodges RE, Wallace DL, Kolder H, Canham JE, Hood J, et al. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. *Vitam Horm* 1974;32:251-75.
- [14]Azais-Braesco V, Grolier P. Vitamine A et caroténoïdes provitaminiques. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001. p. 221-8.
- [15]Cynober L, Alix E, Arnaud-Battandier F, Bonnefoy M, Brocker P, Cals MJ, et al. Personnes âgées. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001. p. 307-35.
- [16]Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- [17]Livia Miravet. *Vitamine D*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Éditions Scientifiques et Médicales, Endocrinologie-Nutrition, 10-547-A-10, 1993.
- [18] Yojitachibana and Masahiro Tsuji .Structure-activity relationships of naturally occurring active forms of vitamin D analogues. Atta-ur-Rahman (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 30. 2005 Elsevier. p. 483- 513.
- [19]Garabédian M. Vitamine D. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001. p. 229-36.
- [20]Beaufrère B, Briend A, Ghisolfi J, Goulet O, Puret G, Rieu D, et al. Nourrissons, enfants et adolescents. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001. p. 256-91.
- [21]Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, Chalas J, Garabédian M, Odièvre M. Vitamin D and pubertal maturation. Value and tolerance of vitamin D supplementation during the winter season. *Arch Pediatr* 1995;2:221-6.
- [22]Van Abel M, Hoenderop JG, Van der Kemp AW, Van Leeuwen JP, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca²⁺channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G78-G85.

- [23] Garab6dian M, Men S. NGuyen TM, Ruiz JC, Callens A, Ulrich J. Pr6 vention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition pour l'utilisation d'un abaque d6cisionnel. Arch Pediatr 1999;6:990-1000.
- [24] Stamp TC, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. Lancet 1977;1: 1341-3.
- [25] Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. NEngl JMed 1996;334:1156-62.
- [26] NIH State-of-the-Science Conference Statement on Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. Ann Intern Med 2006;145:364-71.
- [27] Munteanu A, Zingg JM. Cellular, molecular and clinical aspects of vitamin E on atherosclerosis prevention. Mol Aspects Med 2007;28: 538-90.
- [28] Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. Lancet 1992;340: 1124-7.
- [29] Azzi A, Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles. Prog Lipid Res 2000;39:231-55.
- [30] AzziA. Molecular mechanisms of a-tocopherol action. Free Radic Biol Med 2007;43:16-21.
- [31] Guillaumont M. Vitamine K. In: MartinA, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Tec & Doc, Lavoisier; 2001. p. 244-8.
- [32] Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood 2007;109:2419-23.
- [33] Guillaud J.-C. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-540-A-10, 2009.
- [34] Nutrition :principes et conseils(3^e édition) 2009,page 1-13.

- [35] Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3ème édition, CNERNA-CNRS, 2001.
- [36] Bowen R (2003). "Endocrine control of calcium and phosphate homeostasis", disponible en ligne: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/>.
- [37] Walser M (1961). "Ion association.VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma", J. Clin. Invest., 40: 723-730.
- [38] C. Cormier ,Revue du Rhumatisme 73 (2006) 846–851.
- [39] Berridge MJ, Lipp P and Bootman M (1999). "Calcium signalling", Curr. Biol., 9(5) : R157-R159.
- [40] Berridge MJ, Lipp P and Bootman MD (2000). "The versatility and universality of calcium signalling", Nat Rev, 1: 11-21.
- [41] Lewis RS, Cahalan MD (1995). "Potassium and Calcium Channels in Lymphocytes", Annual Review of Immunology, 13: 623-653.
- [42] Racioppi L, Means AR (2008). "Calcium/calmodulin-dependent kinase IV in immune and inflammatory responses: novel routes for an ancient traveller", Trends in Immunology, 29 (12): 600-607.
- [43] Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB (2000). "Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism ", J. Nephrol., 13(3):169-77. Review.
- [44] Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW and Sheu SS (2004). " Calcium, ATP, et ROS: un triangle mitochondrial d'amour-haine ", J. Cell. Physiol. Am. Physiol., 287: C817-C833.
- [45] Deftos (2002). "Calcium and phosphate homeostasis", disponible en ligne: <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid2/parathyroid2.htm>.
- [46] Somer E (1995). "Minerals", In: The Essential Guide to Vitamins and Minerals, New York: Harper Perennial: 89-94.

- [47] Mahan LK and Escott-Stump S (1996). "Minerals", In: Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy, 9th edition, Philadelphia, PA. WB. SaundersCompany, 124-130.
- [48] Bowen R (2003). "Endocrine control of calcium and phosphate homeostasis", disponible en ligne: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/>.
- [49] Nix. S., Williams' Basic Nutrition & Diet Therapy, 14^{ème} édition, p. 138, (2012). ISBN 10: 0323083471 / ISBN 13: 9780323083478.
- [50] Richardson, D.; Plewa, J.; Wagner, D.; Schoeny, R.; Demarini, M. (Nov 2007). "Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research". Mutation research 636 (1-3): 178–242. PMID : 17980649.
- [51] E. Bühner-Astfalk, Buehrer Human Nutrition, Schulstrasse 38, 8451 Kleinandelfingen, Maillaiter, 2012.
- [52] F.DE NARDI, Thèse de doctorat : Excès de Phosphore et de Matières organiques naturelles dans les eaux de retenues : diagnostic et remèdes Cas du lac de Ribou à Cholet, (Maine-et-Loire, France), Université d'Angers, à Cholet, 2009.
- [53] R. A. Cooper, I. D .Bowen, et D.Lloyd, The properties and subcellular localization of acid phosphatases in the colourless alga, *Polytomella caeca*. J.Cell Sci. 15: 605-618, 1974.
- [54] C.F.D'Elia, The uptake and release of dissolved phosphorus by reef corals. Limnol. Oceanogr. 22: 301-315, 1977.
- [55] <http://www.familiprix.com/espacesante/fichevitamine.aspx?lien=phosphore>.
- [56] <http://anamacap.free.fr/documents/syntheses/tout-savoir-sur-le-magnesium.pdf>
- [57] R.W.Bielinski, Magnésium et activité physique [archive] Revue Médicale Suisse, vol. 2, no 74, 26 juillet 2006.
- [58] Gueux, Rayssiguier, Piot, Alcindor, Reduction of Plasma Lecithin-cholesterol Acetyltransferase Activity by Acute Magnesium Deficiency in the Rat, Journal of Nutrition, 114 : 1479-1483, 1984.

- [59] Rayssiguier, Gueux, Weiser, Effect of Magnesium Deficiency on Lipid Metabolism in Rats Fed a High-carbohydrate Diet, *Journal of Nutrition*, 111 : 1876-1883, 1981.
- [60] Rayssiguier, Gueux, Magnesium and Lipids in Cardiovascular Disease, *Journal of the American College of Nutrition*, 5 : 507-519, 1986.
- [61] Fassler, Rodriguez, Badesch, Stone, Marini, Magnesium Toxicity as a Cause of Hypotension and Hypoventilation. Occurrence in Patients with Normal Renal Function, *Archives of Internal Medicine*, 145 (9) : 1604-1606, 1985.
- [62] JOEL B. MASON , CHAPTER 225 VITAMINS, TRACE MINERALS, AND OTHER MICRONUTRIENTS, e47.
- [63] Anderson RA. Nutritional factor influencing the glucose/insulin system: chromium. *J Am Coll Nutr* 1997;16:404-10.
- [64] Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2741-51.
- [65] Ravina A, Slezak L, Myrsky N, Bryden NA, Anderson RA. Reversal of corticosteroid-induced diabetes mellitus with supplemental chromium. *Diabet Med* 1999;16:164-7.
- [66] CNERNA-CNRS. In: *Les apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec et Doc Lavoisier; 2001. p. 168-70 (p. 327).
- [67] Levina A, Lay PA. Chemical properties and toxicity of chromium III nutritional supplements. *Chem Res Toxicol* 2008;21:563-71.
- [68] Evans GW, Swenson G, Waters K. Chromium picolinate decreases calcium excretion and increases dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women. *FASEB J* 1995;9:A449.
- [69] Akbaraly NT, Arnaud J, Hininger-Favier I, Gourlet V, Roussel AM, Berr C. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study. *Clin Chem* 2005;51:2117-23.
- [70] Ray AL, Semba RD, Walston J, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks MO, et al. Low serum selenium and total carotenoids predict mortality among older women living in the community: the women's health and aging studies. *J Nutr* 2006;136:172-6.

- [71] Akbaraly NT, Hininger Favier I, Carriere I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM, et al. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* 2007;18:52-8.
- [72] Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc* 2002;61:203-15.
- [73] Beck MA. Selenium and vitamin E status: impact on viral pathogenicity. *J Nutr* 2007;137:1338-40.
- [74] Combs GF, Luu J. Selenium as cancer prevention agent. In: Hatfield D, Berry MJ, Gladyshev VN, editors. *Selenium: molecular biology and role in human health*. New York: Springer Science + Business Media; 2006. p. 249-64.
- [75] Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and diabetes: more bad news for supplements. *Ann Intern Med* 2007;147:271-2.
- [76] Combs GF. Selenium in global food systems. *Br J Nutr* 2001;85: 517-47.
- [77] Breinneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress and health aspects. *Mol Aspects Med* 2005;26:256-67.
- [78] Hoffmann PR. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55:289-97.
- [79] Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005;184:455-65.
- [80] Kohrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005;15:841-53.
- [81] Ducros V, Favier AE. *Métabolisme du sélénium*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-359-B-10, 2004.
- [82] Finley JW. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev* 2006;64: 143-51.
- [83] Wasowicz W, Gromadzinska J, Rydzynski K, Tomczak J. Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol Lett* 2003;137:95-101.
- [84] Pelus E, Arnaud J, Ducros V, Roussel AM. Trace elements intakes in a group of French males using duplicate diets technique. *Int J Food Sci Nutr* 1996;45:63-7.

- [85] Broadley MR, White PJ, Bryson RJ, Meacham MC, Bowen HC, Johnson SE, et al. Biofortification of UK food crops with selenium. *Proc Nutr Soc* 2006;65:169-81.
- [86] Seve M, Favier A. *Métabolisme du zinc*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-359-D-10, 2002 : 16p.
- [87] Chung CS, Najey DA, Veillon C, Patterson KY, Jackson RT, Moser- Veillon PB. A single sixteen mg iron dose decrease zinc absorption in lactating women. *J Nutr* 2002;132:1903-5.
- [88] Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1803-9.
- [89] Craig WJ, Balbach L, Vyhmeister N. Zinc bioavailability and infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1984;39:981-3.
- [90] Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Toti E, Zaccaria M, Brandolini-Bunlon M, et al. Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(suppl2):S37-S41.
- [91] Age-Related Eye Disease Study Research Group. The effect of five year zinc supplementation on serum zinc, serum cholesterol and hematocrit in persons randomly assigned to treatment group in the age-related eye disease study: AREDS Report No. 7. 2002. *J Nutr* 2002; 132:697-702.
- [92] Hotz C, Pearson JM, Brown KH. Suggested lower cut-offs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr* 2003;78:756-64.
- [93] Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, Cenni E, Ravaglia G, Forti P, et al. Serum concentrations of zinc and selenium in elderly people: results in healthy nonagenarians/centenarians. *Exp Gerontol* 2001;36:327-39.
- [94] Schmuck A, Roussel AM, Arnaud J, Ducros V, Favier A, Franco A. Analyzed dietary intakes and plasma concentrations of zinc, copper and selenium and related metalloenzymes activities in hospitalized elderly women. *J Am Coll Nutr* 1996;15:462-70.

- [95] Peppersack T, Rotsaert P, Benoit F, Willems D, Fuss M, Boudoux P, et al. Prevalence of zinc deficiency and its clinical relevance among hospitalized elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;33:243-53.
- [96] Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN.VIT.AOX. geriatric network. Arch Intern Med* 1999;159:748-54.
- [97] Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:253-8.
- [98] Ziaei S, Janghorban R, Shariatdoust S, Faghihzadeh S. The effects of iron supplementation on serum copper and zinc levels in pregnant women with high-normal hemoglobin. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;100:133-5.
- [99] Prasad AS. Effects of Zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:1-20.
- [100] Kolenko VM, Uzzo RG, Dulin N, Hauzman E, Bukowski R, Finke JH. Mechanism of apoptosis induced by zinc deficiency in peripheral blood T lymphocytes. *Apoptosis* 2001;6:419-29.
- [101] Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revely JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006;10:180.
- [102] Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006;20:3-18.
- [103] Troadec MB, Loréal O, Brissot P. Métabolisme du fer. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-359-A-10, 2006.
- [104] Beard JL. Iron Biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(2suppl2):568S-580S.
- [105] Hininger-Favier I, Hercberg S. Besoins, apports et biodisponibilités du fer. *Bull Acad Natl Med* 2005;189:1623-33.

- [106] Favier M, Hininger-Favier I. Is systematic iron supplementation justified during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:245-50.
- [107] Galan P, Noisette N, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Renversez JC, et al. Serum ferritin, cardiovascular risk factors and ischemic heart disease: a prospective analysis of the SUVIMAX study cohort. *Public Health Nutr* 2006;9:70-4.
- [108] Lane DM. Iron stores as a risk factor for diabetes in women. *JAMA* 2004;291:2428-9.
- [109] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291:711-7.
- [110] Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the Women's Health Study. *Diabetes Care* 2004;27:2108-15.
- [111] Hininger-Favier I. Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-359-B-10, 2009.
- [112] *Revue Méd. Vét.*, 2010, 161, 2, 90-96.
- [113] Léger CL, Fremont L, Alessandri JM, Christon R, Linard A. Les acides gras essentiels ont-ils une fonction structuro- modulatrice membranaire spécifique ? *Cah Nutr Diét* 1987 ; 22 : 105-115.
- [114] Connor WE, Neuringer M, Reischick S. Essential fatty acids: the importance of n-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev* 1992 ; 50 : 21-29.
- [115] Galli C, Petroni A. Metabolism of polyunsaturated fatty acids in neuronal cells during differentiation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997 ; 7 : 182-186.
- [116] Lacapa G, LeMoigne F, Daret D, Jouzier E, Crockett R, Larrue J. Athérosclérose et acide arachidonique : mise en évidence de nouveaux métabolites. *Méd Hyg* 1992 ; 50 : 3189-3192.
- [117] Hansen HS. New biological and clinical roles for the n-6 and n-3 fatty acids. *Nutr Rev* 1994 ; 52 : 162-167.

- [118] Meydani M, Mayer J. Isoprostanes as oxidant stress markers in coronary reperfusion. *Nutr Rev* 1997 ; 55 : 404-407.
- [119] www.nutri-facts.org
- [120] BAUER J.E.: Responses of dogs to dietary omega-3 fatty acids. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 2007, 11, 1657-1661.
- [121] C. Boutry et al. / *Nutrition clinique et métabolisme* 22 (2008) 151–160.
- [122] A.L. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke, C.J. Bulpitt. *BMJ* 2002 ; 324 : 1361–1366.
- [123] M. Heyman, É. Heuvelin / *Nutrition clinique et métabolisme* 20 (2006) 85–94.
- [124] REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2012 - N° 446.
- [125] Maïlys COLARELLI, thèse de doctorat d'état en pharmacie : LES PROBIOTIQUES, DU CONSEIL OFFICINAL A LA PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONELLE, Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1, 2010.
- [126] *Journal de pédiatrie et de puériculture* n° 2 – 2001.
- [127] Singh U , Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*, 2004 ; 1 031 : 195-203.
- [128] Pashkow F J, Watumull DG , Campbell CL. Astaxanthin : a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2008 ; 101 : 58D-68D.
- [129] Mentz A , de Koning L , Shannon HS et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009 ; 169 : 659-669.
- [130] Kris-Etherton PM, Lichtenstein A H, Howard BV et al. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004 ; 110 : 637-641.
- [131] Christen WG, Glynn R J, Chew EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women : the women's antioxidant and folic acid cardiovascular study. *Arch Intern Med*, 2009 ; 169 : 335-341.

- [132] Gillette G uyonnet S , A bellan V an Kan G , Andrieu S et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*, 2007 ; 11 : 132-152.
- [133] Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2004 ; 8 : 1 678S-1 688S.
- [134] Carriere I , D elcourt C, L acroux A et al. Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT) : deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res*, 2007 ; 77 : 57-65.
- [135] <http://hcmc.be/site/fr/paramedical/micronutrition/>
- [136] <http://www.iedm.asso.fr/Questionnaires-et-dosages>
- [137]<http://www.psychologies.com/Bien-etre/Prevention/Hygiene-de-vie/Articles-et-Dossiers/La-micronutrition-medecine-de-demain/>
- [138] Papas AM. Anti-oxidant status, diet, nutrition and health. Boca Raton: CRC Press; 1999.
- [139] Carr A, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on anti-oxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1086–107.
- [140] Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy human elderly subjects. *JAMA* 1997;277: 1380–6.
- [141] Bregelius -Flohé R, Traber M. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999;13:1145–55.
- [142] Edge R, McGarvey D, Truscott T. The carotenoids as anti-oxidants – a review. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1997;41:189–200.
- [143] Krinsky N. Carotenoids as anti-oxidants. *Nutrition* 2001;17:815–7.
- [144] Palace VP , Khaper N, Qin Q, Singal P. Anti-oxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Rad Biol Med* 1999;26:746–61.
- [145] Rock C. Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 1997;75:185–97.
- [146] Peretz A, Neve J, Duchateau J, Siderova V, Huygen K, Famaey JP, et al. Effects of

selenium supplementation on immune parameters in gut failure patients on home parenteral nutrition. *Nutrition* 1991;7:215–21.

[147] Nève J. Selenium in nutrition and therapeutics. In: Bittar E, Bittar N, editors. *Principles of medical biology*. New York: JAI Press Inc; 1997. p. 985–94.

[148] Lien E, Ren S, Bui H, Wang R. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic anti-oxidants. *Free Rad Biol Med* 1999;26:285–94.

[149] Rice-Evans C, Miller N, Paganga G. Anti-oxidant properties of phenolic compounds. *Plant Sci* 1997;2:152–9.

[150] Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:418–25.

[151] Weisburger J. Chemoprevention of cancer by tea. In: Prasad KN, Cole WC, editors. *Cancer and nutrition*. New York: IOC Press; 1998. p. 167–71.

[152] Ahmad N, Mukhtar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implications. *Nutr Rev*. 1999;57:78–83.

[153] Visioli F, Galli C. Olive oil phenols and their potential effects on human health. *J Agric Food Chem*. 1998;46:4292–6.

[154] Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1978 ; 135 : 165–173.

[155] Baldessarini R. J., Huston-Lyons D., Campbell A. et al. Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br J Psychiatry*, 1992 : Suppl 17 : 12–16.

[156] Lynch MA. Long-Term potentiation and memory. *Physiological Review*, 2004;84:87–136.

[157] Brun V. H., Ytterbo K., Morris R. G. et al. Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. *J Neurosci*, 2001 ; 21 (1) : 356–362.

- [158] Pacaud Gérard et al GUIDE TO VITAMINS. MINERALS AND SUPPLEMENTS, 3^e édition, 2000.
- [159] L. Chevallier, Nutrition : principes et conseils, 3^e édition, 2003.
- [160] M. Ferry et al, Nutrition de la personne âgée Aspects fondamentaux, cliniques et psycho-sociaux, 4^e édition, 2012.
- [161] Favier M, Hinnerger-Favier I. Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes ? Gynecol Obstet Fertil 2004 ; 32 : 245–50.
- [162] Bailey LB. New standard for dietary folate intake in pregnant women. Am J Clin Nutr 2000 ; 71 : 1304S–7S.
- [163] Zimm ermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring : a review. Am J Clin Nutr 2009 ; 89 (Suppl.) : 6685–72S.
- [164] Caron P. La carence en iode au cours de la grossesse: estimation, conséquences, prévention, traitement. Médecine et Nutrition 2004 ; 40 : 115–21.
- [165] Lapidio OA. Nutrition in pregnancy : mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000 ; 72 (Suppl.) : 280S–90S.
- [166] Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr 2006 ; 83 (Suppl.) : 1452S–7S.
- [167] Jean-Louis Schlienger, Nutrition clinique pratique, 2011.
- [168] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentation au cours de la grossesse. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-042-A-30, 1999, 7 p.
- [169] Peres G. Nutrition du sportif. In : Brunnet-Guedji E, Genety J, editors. Abrégé de médecine du sport. 8rd ed. Paris : Masson ; 2000. p. 274–94.
- [170] B.Jacotot et al, Abrégés, Connaissances et pratiques_Nutrition humaine, Elsevier Masson SAS, 2007.
- [171] Philip C. Calder, Nutr Clin Métabol 2001 ; 15 : 286-97.

- [172] <http://www.lanutrition-sante.ch/interet-de-la-micronutrition-chez-le-sportif/>
- [173] COUDRON O. Approche nutritionnelle et chrono biologique des états d'humeur NAFAS 2001-vol 5-13,18.
- [174] DURLACH J . , BARA M. le magnésium en biologie et en médecine EM inter Paris 2000.
- [175] CURTAY J P .la nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale; BOIRON Lyon 1999.
- [176] HENROTTE J.G."the variability of human red blood cell magnesium levels according to H L A groupes; 15:419 -439.
- [177] Coirault R, magnésium et maladies neuropsychiatriques, Clinique ,1970; LXV:411-419.
- [178] PORTAS S.et al, interaction between Mg and stress hormones in stress, Magnesium Bull, 1992; 14; 21-23.
- [179] Cox I.M. et al : Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. Lancet (1991); 337: 757- 60.
- [180] Yehuda S . et al: Brain iron deficiency: biochemistry and behavior, in YOUDI. M.B.H. Brain iron neurochemical and behavioural aspects, Taylor and Francis, London, 1988; 89-114.
- [181] PHILBRICK D.J. et coll., ingestion of fish oil or a derived n-3 fatty acid concentrate containing eicosapentaenoic acid (epa) affects fatty acid compositions of individual phospholipids of ratbrain, sciatic nerve and retina.J . Nutri, 1987, 117, 1663, 1669.
- [182] PEET M., SHAY J., HORRODIN D.(1998) Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cellmembranes of depressedpatients . J Affect Disorders, 48; 149, 55.
- [183] Hibbeln JR.Fish consumption and major depression; Lancet 1998; 351; 1213.
- [184] Bourre 2005-Food and Behaviour Research-Dietary Omega-3-Fatty Acid and Psychiatric Mood, Behaviour, Stress, Depression, Dementia and Aging.

- [185] Zanarini and Frankenburg (160-167) -American Journal of Psychiatry: Omega-3 Fatty Acid Treatment of women with Borderline Personality Disorder, a double-blind, placebo controlled pilot study.
- [186] Wurtman R.: the behavioural effect of nutrients. The Lancet I (may 21) 1145-1147 .1983.
- [187] WURTMAN.R. Les aliments qui modifient le fonctionnement du cerveau dans:"les hormones qui nous gouvernent".pour la science ,110-126,1987.
- [188] Anderson GH, Johnston JL: Nutrient control of brain neurotransmitter synthesis and function. Can J Physiol Pharmacol. 1983 Mar; 61 (3) : 271- 81.
- [189] Bourre J. M. La diététique du cerveau. Ed Odile Jacob 1990.
- [190] Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, et al. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. Lipids, 36, 937-944, 2001.
- [191] Haag M.: Essentiel fatty acids and the brain. Can J Psychiatry. 2003 Apr; 48 (3): 195-203.
- [192] 32 - Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, DuranG, Lafont H, Nalbone G, Piciotti M : Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993 Jan; 48 (1): 5-15.
- [193] Allain H.: Dopamine and aging: physiopathological basis of the neurobiological deficit in subjects over 50 years of age.Rev Prat 1988 Oct27; 38 (25 Suppl):25-8.
- [194] Sterue L. et coll : With a new population, why a new scale. Definition and measurement of a new syndrome: neurobiological deficit individuel over 50 years of age. Rev Prat 1988 Oct 27; 38(25 Suppl): 45-8e.
- [195] Vetel J.M.: The neurobiological deficit in subjects over 50 years of age, a new physiopathologic concept: hypothesis or reality? Rev Prat 1988 Oct 27; 38 (25 supp) : 29-31.
- [196] Sevestre M, Djian J. : neurobiological deficit in individuals over 50 years of age. From physiopathology to therapy. Rev prat 1988 Oct 27; 38 (25 Suppl) : 57-64.

- [197] Mouret J., Lemoine P., Minuit M.P., Robelin N. : L-tyrosine cures, immediat and long terme, dopaminedependant- depression. Clinical and polygraphic studies.CR Acad SCI III 306 (3) 93-98 (1988).
- [198] Roiser JP et al : The subjective and cognitive effects of acute phenylalanine and tyrosine depletion in patients recovered from depression. Neuropsychopharmacology. 2005 Apr; 30 (4) : 775-85.
- [199] NUTT.J.G. et al, The blood-brain -barriere and movement disorders,in Neuwelt E.A. implications of the bloodbrain-barrier and its manipulation, volume 2 ,Clinical Aspect , Plenum, New York,1999;;341-371.
- [200] Stiasny K, Wetter TC, Trenkwalder C et al : Restless legs syndrome and its traitement by dopamine agonists. Parkinsonism and related disorders.2001; 7,21-25.
- [201] HEROUX O. et al. A.G;: Different influences of two types of diets commonly used for a rats on a series of parameters related to the metabolism of central serotonin and noradrenaline. Can. J. Physiol. and Pharmacol. 1981, 59 5é: 108-112.
- [202] POULIOT T.,et al Impact of Dietary Protein Quality on the Resistance of Quality on the resistance of Rainbow trout to chronic Hypoxia stress; Hobart -6th international Symposium on fish nutrition and feeding Australia.
- [203] CARLSSON The dopamine theory revisited in Schizophrenia (eds. S.R; Hirsch and D.R. Weiberger). Blackwell Science, Oxford 1995, pp. 379-400.
- [204] Deana, Bharaj, Verjee, Galzigna: changes relevant to catecholamine metabolism in liver and brain of ascorbic acid deficient Guinea-pigs. Int J Nutr Res, 45: 175-182 1975.
- [205] Bell. K.M. et al: S-adenosylmethionine treatment of depression: controlled trial, A.M. J Psych 1988; 145: 1010- 1014.
- [206] Todd RD, Botteron KN : Is attention-deficit/ hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome, biol Psychiatry. 2001 Aug 1; 50 (3): 151-8.
- [207] Moller SE : Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. Psychiatric Scand Suppl 1985; 325: 3-31.

- [208] Dakshinamurti K. et al : Neurobiology of pyridoxine in Dakshinamurti K, vitamin B6, ann. N.Y.Acad.Sci.(1990) ; 585 : 128-144.
- [209] LECRUBIER Y. et al, Serotonine et dépression: Psychopathologie dimensionnelle, Psych Psychobiol, 1990; 5:219,223.
- [210] Heroux, O. and Roberge, A.G.: Different influences of two types of diets commonly used for a rats on a series of parameters related to the metabolism of central serotonin and noradrenaline. Can.J. physio. And pharmacol, 1981, 59 (2) ; 108- 112.
- [211] Goldsmith N.F. et Al. : magnesium and citrate during the menstrual cycle : effect of an oral contraceptive on serum magnesium. Fertil Steril (1970); 21 (4): 292-300
- [212] Miller: vitamine B6 metabolism in Women using oral Contraceptiv. Am J clin Nutr, 27: 797-805, 1974.
- [213] Adams P. W. et al: Effect of pyridoxin hydrochlorid (vitamine B6) upon depression associated with oral contraception. The Lancet (1973); april28: 897-904.
- [214] Hirsch M . et al : Lecithin consumption increases acetylcholine concentrations in rat brain and adrenal gland. Science, 1978; 202; 223-224.
- [215] Gibson G.E. et al : Brain acetylcholine synthesis declines with senescence, Science, 1981; 213: 674-676.
- [216] Monique FERRY, Anne-Marie ROUSSEL, La Revue de Gériatrie, Tome 32, N°4 AVRIL 2007.
- [217] Patrice Fardellone, Rev Rhum [Ed Fr] 2001; 68: 752-5.
- [218] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with AMI in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004;364:937–52.
- [219] Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. INTER-HEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin America study. Circulation 2007;115:1067–74.

- [220] Houston MC. The role of cellular micronutrient analysis, nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals in the prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4:165–83.
- [221] Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari ML, Lombardi S, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1267–71.
- [222] Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007;73:326–40.
- [223] Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis: an interpretive history of the cholesterol controversy. Part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2005;46:2037–51.
- [224] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317–25.
- [225] López-Jaramillo P. Cardiometabolic disease in Latin America: the role of fetal programming in response to maternal malnutrition. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:670–6.
- [226] Millen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005;85:571–633.
- [227] Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005;54:1899–906.
- [228] El Kochairi I, Montagner A, Rando G, Lohmann C, Matter CM, Wahli W. Beneficial effects of combinatorial micronutrition on body fat and atherosclerosis in mice. *Cardiovasc Res* 2011;91:732–41.
- [229] Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10(7 Suppl. 2):3–11.
- [230] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Br Med J* 2010;341:c3691.

- [231] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:d2040.
- [232] García Zozaya JL, Padilla Vilorio M. Alterations of calcium, magnesium, and zinc in essential hypertension: their relation to the renin-angiotensin- aldosterone system. *Invest Clin* 1997;38(Suppl. 2):27–40.
- [233] Houston MC. Treatment of hypertension with nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5: 681–91.
- [234] Ward NC, Wu JH, Clarke MW, Puddey IB, Burke V, Croft KD, et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2007;25:227–34.
- [235] Knekt P, Reunanen A, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180–9.
- [236] Karatzi KN, Papamichael CM, Karatzis EN, Papaioannou TG, Aznaouridis KA, Katsichti PP, et al. Red wine acutely induces favorable effects on wave reflections and central pressures in coronary artery disease patients. *Am J Hypertens* 2005;18(9 Pt 1):1161–7.
- [237] Reid K, Frank OR, Stocks NP. Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2009;9:22.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالشيء العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة الرباط

أطروحة رقم: 46

سنة: 2014

أطروحة التغذية الدقيقة الجوانب النظرية و التطبيقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : نصيرة عكرام

المزادة 31 يوليوز 1989 بجرسيف

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الرئيسية : التغذية الدقيقة، التغذية، فيتامينات، أملاح معدنية، بروبيوتيك،
أحماض أمينية، أحماض دهنية أساسية، ناقلات عصبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: مصطفى ضراوي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد: عبد القادر لعتريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية

السيدة: سعيده طلال

اعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة حمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة