

Université de Lille
Année Universitaire 2023/2024
UFR3S-Pharmacie

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

**Soutenue publiquement le 14 juin 2024
Par M.GNADO Florian**

**« Intérêt de la micronutrition dans la prise en charge des infections
ORL »**

Membres du jury :

Président : RIVIERE Céline, PU, Pharmacien, UFR3S-Pharmacie

Assesseur(s) : GERVOIS Philippe, MCU-HDR, pharmacien, UFR3S-Pharmacie

Membre(s) extérieur(s) : ASSEMAN, Gauthier, Pharmacien

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique – RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique – RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique – RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique – RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique – RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section VI. CNU
VII. M.	VIII. COUSEIN	IX. Etienne	X. Biopharmacie, Pharmacie	XI.
XII. Mme	XIII. CUCCHI	XIV. Malgorzata	XV. Biomathématiques	XVI. 85
XVII. M.	XVIII. DUFOSSEZ	XIX. François	XX. Biomathématiques	XXI. 85
XXII. M.	XXIII. FRIMAT	XXIV. Bruno	XXV. Pharmacologie,	XXVI. 85
XXVII. M.	XXVIII. GILLOT	XXIX. François	XXX. Droit et Economie	XXXI. 86
XXXII. M.	XXXIII. MITOUMBA	XXXIV. Fabrice	XXXV. Biopharmacie, Pharmacie	XXXVI. 86
XXXVII.M.	XXXVIII. PELLETIER	XXXIX. Franck	XL. Droit et Economie	XLI. 86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitolo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
XLII. M.	XLIII. MASCAUT	XLIV. Daniel	XLV. Pharmacologie,
XLVI. Mme	XLVII. NDIAYE-	XLVIII. Maguette	XLIX. Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements :

A mon jury de thèse,

A Monsieur Gervois Philippe,

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon sujet de thèse, merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance.

A Madame Rivière Céline,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Asseman Gauthier,

C'est un réel bonheur quotidien de travailler avec toi ainsi que toute ma merveilleuse équipe bien entendu à la pharmacie de la porte de Paris, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et je ne doute pas une seconde que tu prendras du plaisir à lire mon travail.

A ma famille,

A mon oncle Justin,

Je te dédie ce diplôme car je sais que tu en es fier de là-haut, j'aurais aimé que tu puisses être encore parmi nous pour célébrer ce moment important de ma vie, tu nous manques énormément.

Papa, merci pour la rigueur que tu m'as inculqué au cours de mes études secondaires, Maman, merci pour le soutien infaillible durant toutes ses années, venir me récupérer tous les soirs à 23h30 au métro pendant ma PACES pour ne citer que ça.

Mes grandes sœurs, Carole, Manue, merci pour votre éducation qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui également.

Tressy, la petite sœur que tout le monde rêve d'avoir, Chris, le petit frère un peu moins rêvé mais on fait avec.

Oli, heureux d'avoir pu vivre avec toi en colocation pendant mes années étudiantes, c'était incroyable.

Tantie Jeannine, merci de me faire toujours rire au téléphone à chaque fois tu me sermonnes de ne pas avancer sur ma thèse, la voilà finie enfin.

A mes proches,

Céline, ma marraine, merci pour le soutien important durant mes années de fac et je suis honoré que tu fasses le déplacement de Martinique pour ce jour.

Martine, Bernard qui m'ont vu grandir au fil des années j'espère encore partager beaucoup de moments comme celui-ci avec vous.

A mes touilles,

Pierre, mon frère depuis 23 ans désormais, on a grandi ensemble, on a tout vécu et pourtant, le meilleur reste à venir j'en suis persuadé. Karim, merci de m'avoir convaincu de faire le crabe, je n'en serai jamais là aujourd'hui sans toi. Caso, pour toutes nos discussions profondes et sincères, Siffe, ta mala, mais toujours avec grand cœur. Alex, Simon c'est également pour vous.

A mes amis de la Fac,

Je ne saurais exprimer en un paragraphe à quel point vous m'avez fait passer les plus belles années de ma vie j'ai la tête remplie de souvenirs incroyables entre : les journées en cafet', les « people », les pharmaski, les défaites au pharmafoot, l'Erasmus à Valencia, et autres aventures ou mésaventures. Les rencontres furent nombreuses, ayant traversé les promos, mais merci à vous : Dianou, Popette, Gêrôme, Brice, Banjo, Paul, Mitch, Jad, Saljo, Juanito, Laure, Eugé, Cricri, Charlie, Madmat, Polobench, Valou pour ne citer que vous.

A Estelle,

Merci à toi d'être ma partenaire de vie depuis bientôt 3ans, merci de me faire vivre des moments de bonheur uniques dans notre quotidien que ce soit devant un énième visionnage de Gossip Girl ou à travers nos voyages ensoleillés, mais surtout merci d'être capable de me soutenir dans mes moments difficiles ainsi je te dédie une partie spéciale de mes remerciements.

Liste des abréviations utilisées :

µg : microgramme

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AG : Acide Gras

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte

AGI : Acide Gras Insaturé

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé

AGS : Acide Gras Saturé

AGV : Acide Gras Volatile

ALA : Acide α-Linolénique

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique

ANR : Apports Nutritionnels Recommandés

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

ARA : Acide Arachidonique

ARN : Acide Ribonucléique

AS : Apports Suffisants

ATP : Adénosine Tri Phosphate

C : Carbone

CoV : Orthocoronavirus

COVID-19: Coronavirus Disease 19

CoX : Cyclooxygénases

Cu : Cuivre

DHA : Acide Déhydroascorbique

DHA : Acide docosahexaénoïque

DLUO: Date Limite d'Utilisation Optimum

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

Fe : Fer

FOS: Fructo Oligo- Saccharide

g : gramme

GLUT : Transporteur de glucose

GOS: Galacto Oligo- Saccharide

H: Hydrogène

HMO : Oligosaccharides dérivés du lait humain

IFN-γ : Interféron gamma

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

L : Litre

LA : Acide Linoléique

LoX : Lipoxygénase

LT : Leucotriènes

mg : milligramme

mL : millilitre

MPS : Médiateurs spécialisés pro-résolution

MSP : Muscle Salpingo-Pharyngien

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

ng : nanogramme

O : Oxygène

OMA : Otite Moyenne Aigue

OMS : Organisme Mondial de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngo-

OSM : Otite Séromuqueuse

PG : Prostaglandines

PGI : Prostacyclines

PGIYRP : Peptidoglycane Recognition Protein

pH : Potentiel hydrogène

PPM : Partie Par Million

QPS: Qualified Presumption of Safety

SARS : Syndrome Aigu Respiratoire Sévère

SGA : Streptocoque β -hémolytique du Groupe A

sIgA : Immunoglobuline sécrétoire de type A

SOD : Superoxyde dismutase

SVCT : Transporteur de vitamine C couplé au sodium

T : Tocophérol

T3 : Tocotriénol

TE : Trompe d'Eustache

TLR: Toll-Like Receptor

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

Treg : Cellules T régulatrices

TX : Thromboxanes

UFC : Unité Formant Colonie

UV : Ultraviolet

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

I. INTRODUCTION	17
II. PROBLEMATIQUE	18
III. ANATOMIE DE LA SPHERE ORL	18
A. Introduction à l'anatomie de la sphère ORL	18
B. Le nez et les cavités nasales	18
1. Les cavités nasales	18
C. Le pharynx	19
1. Les différentes parties du pharynx	19
2. Rôles et fonctions du pharynx	21
D. Les amygdales	22
1. Les amygdales palatines	24
E. Les trompes d'Eustache (TE)	25
1. Localisation et structure de la TE	25
2. Fonctions	27
F. La région laryngée	28
1. Le larynx	28
IV. PATHOLOGIES SPHERE ORL	29
A. Généralités	29
B. Rhinites aiguës	30
1. Rhinite aiguë infectieuse de l'adulte	30
2. Rhinite allergique	30
C. Sinusites aiguës	31
1. Définition	31
D. Sinusites chroniques	32
E. Rhinopharyngites	33
1. Généralités	33
2. Rhinopharyngite de l'enfant	34
F. Angines	35
G. Otites moyennes aiguës	35
1. Otites seromuqueuses (OSM)	35
2. Otites moyenne aiguës (OMA)	36
3. Facteurs de risques endogènes	36

H.	La grippe.....	37
I.	Coronavirus et syndromes respiratoires aigus sévères.....	38
V.	NUTRIMENTS	41
A.	Les macronutriments.....	41
1.	Les glucides	41
2.	Les lipides.....	43
3.	Les protéines.....	43
B.	Les micronutriments.....	43
C.	Les modulateurs du microbiote intestinal.....	43
1.	Les probiotiques	44
2.	Les prébiotiques.....	47
3.	Les régimes alimentaires	49
4.	Effets indésirables des probiotiques.....	51
VI.	MICRONUTRIMENTS	51
A.	Les Vitamines	52
1.	Les vitamines hydrosolubles.....	52
2.	Les vitamines liposolubles.....	55
3.	Les oligo-éléments	60
4.	Les polyphénols	60
5.	Acides gras.....	65
VII.	LES OLIGO-ELEMENTS	71
A.	Introduction	71
1.	Rappels physiologiques.....	71
2.	Définition	72
3.	Caractéristiques	72
4.	Mécanismes « d'essentialité » des oligo-éléments.....	73
B.	L'oligothérapie.....	74
1.	Définition	74
2.	Rappels historiques	74
3.	Les diathèses	75
C.	Toxicité des oligo-éléments.....	75
D.	Oligo-éléments aux propriétés anti infectieuses.....	76
1.	Cuivre	76
2.	Zinc	80
3.	Manganèse.....	82
4.	Sélénium.....	83

5. Argent colloïdal	84
VIII. ETUDE DE L'IMPACT DE LA MICRONUTRITION DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS ORL	85
A. Présentation de différentes études scientifiques et de leurs résultats.....	85
1. Etudes concernant la vitamine C.....	85
2. Etudes concernant la vitamine D.....	86
3. Etudes concernant le zinc	88
4. Etudes concernant les oligoéléments Cu/Mn/Ag/Au.....	89
5. Etudes concernant les probiotiques.....	90
6. Etudes concernant les polyphénols	92
7. Revue littéraire de Shaakor et al (2020) portant sur la vitamine D, C, E, le zinc, le sélénium, et les oméga 3. (110).....	96
IX. CONCLUSION	98
X. PERSPECTIVES	99
XI. ANNEXE	102
Annexe 1: Références nutritionnelles de la vitamine C (ANSES).....	102
XII. BIBLIOGRAPHIE	108

I. INTRODUCTION

Les infections des voies respiratoires supérieures, appelées infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologiques) représentent un problème de santé à l'échelle mondiale. On retrouve parmi ces infections des pathologies telles que les rhumes, les sinusites, les otites ou les angines, qui, affectent des millions de personnes chaque année avec une morbidité significative.

La prise en charge efficace de ces infections qui, aujourd'hui repose principalement sur l'utilisation d'antibiotiques et autres médicaments allopathiques, représente un défi majeur pour la population générale. Dans un tel contexte, la micronutrition est en train d'émerger comme une approche potentiellement complémentaire afin d'améliorer la prise en charge des infections ORL.

La micronutrition se concentre sur l'étude des micronutriments tels que les vitamines ou minéraux ainsi que leur rôle de prévention des maladies et donc un maintien de la santé.

Ces micronutriments jouent un rôle important dans le fonctionnement optimal du système immunitaire et la modulation de l'inflammation afin de combattre diverses agressions subies par notre organisme, ainsi, grâce aux données scientifiques existantes nous pourrions essayer de comprendre dans cette thèse comment certains micronutriments spécifiques pourraient atténuer la durée et/ou la gravité des infections ORL et ainsi juger de leur intérêt dans la prise en charge de ces affections.

II. PROBLEMATIQUE

Face à l'ampleur des infections ORL ainsi qu'à la nécessité d'améliorer leur prise en charge, il pourrait être intéressant de se pencher sur l'intérêt de la micronutrition comme approche thérapeutique complémentaire.

La problématique de cette thèse consiste donc à déterminer dans quelle mesure la micronutrition peut être bénéfique dans la prise en charge d'infections ORL ; quels sont les nutriments spécifiques qui pourraient jouer un rôle clé ? Quels sont les mécanismes d'action potentiels de ces nutriments dans le renforcement du système immunitaire et la modulation de l'inflammation ? Quelles sont les preuves scientifiques existantes quant à l'efficacité d'une supplémentation micronutritionnelle ? Quelles seraient les limites et contraintes d'une approche micronutritionnelle dans ce domaine ?

III. ANATOMIE DE LA SPHERE ORL

A. Introduction à l'anatomie de la sphère ORL

Il est essentiel de comprendre l'anatomie ainsi que le fonctionnement de la sphère ORL afin d'étudier les infections ORL et leur prise en charge. Cette introduction développera une brève description des structures anatomiques impliquées dans les infections ORL ainsi que leur rôle dans la fonctionnalité globale de la sphère ORL. (1)

B. Le nez et les cavités nasales

1. Les cavités nasales

Les cavités nasales ou fosses nasales sont situées au centre de la face sous la base du crâne. Elles sont ouvertes vers l'avant par les orifices piriformes (les narines) et à l'arrière au niveau du naso-pharynx par l'intermédiaire des choanes.

Elles sont séparées en deux couloirs aériens par une cloison verticale cartilagineuse appelée septum nasal ou plus communément cloison nasale. (2)

On distingue dans les cavités nasales : quatre parois, deux orifices ainsi que trois méats.

Les cavités nasales sont constituées de quatre parois : la **paroi supérieure** (divisée en plusieurs segments), la **paroi inférieure** ou plancher, la **paroi médiale** qui forme le septum nasal, une paroi intermédiaire qui sépare les cavités nasales en deux parties, la **paroi latérale**, qui comprend une partie ethmoïdale et une partie maxillaire.

Également appelée voute ou toit, la paroi supérieure est une longue gouttière étroite divisée en 4 segments : le segment antérieur formé par la face postérieure de l'os propre du nez ainsi que de l'épine nasale de l'os frontal.

Le segment moyen en rapport avec le bulbe nerveux olfactif est constitué par la lame criblée de l'éthmoïde et enfin deux segments postérieurs avec la face antérieure qui va présenter l'orifice d'ouverture du sinus sphénoïdal et la face inférieure du corps sphénoïde.

La paroi supérieure sépare fragilement les cavités nasales de la cavité crânienne.

Le septum nasal est constitué d'un squelette ostéo-cartilagineux. Il débute au niveau des narines et se prolonge jusqu'aux choanes (orifices situés en arrière des cavités nasales, qui rejoignent le pharynx).

La **paroi latérale** joue un rôle essentiel dans le processus respiratoire. Elle est composée de six os : le maxillaire (face médiale), le processus ptérygoïde (lame médiale), l'os lacrymal, le labyrinthe ethmoïdal, l'os palatin (au niveau de la lame perpendiculaire), et le cornet inférieur. (3)

C. Le pharynx

Le pharynx du grec « *pharugks* », gorge, est un carrefour dit aéro-digestif entre les voies aériennes (de la cavité nasale jusqu'au larynx) et les voies digestives (de la cavité buccale vers l'œsophage).

Il s'agit d'un conduit musculaire et membraneux en forme de demi-gouttière mesurant environ 13cm chez l'Homme. Le pharynx est constitué de **trois subdivisions**.

1. Les différentes parties du pharynx

- Le naso-pharynx

Le naso-pharynx (figure 1), rhinopharynx ou encore cavum correspond à la partie supérieure du pharynx, il est constitué de deux parois latérales qui débouchent en arrière sur les choanes et sur lesquelles se trouvent chacune l'orifice de la trompe d'Eustache, d'une paroi supérieure où se trouve le fornix pharyngien qui correspond aux amygdales pharyngiennes ou tonsilles

(lorsque celles-ci sont hypertrophiées chez l'enfant avec une gêne respiratoire occasionnée on parle de végétations adénoïdes).

Enfin le naso-pharynx est constitué d'une paroi postérieure au niveau de laquelle se trouve l'arc antérieur de la 1^{ère} vertèbre cervicale : l'atlas.

A noter que l'observation du rhinopharynx par l'ORL est possible en réalisant une rhinoscopie postérieure via un miroir au fond de la gorge tourné vers le haut ou par nasofibroskopie en faisant passer un fibroscope à travers les fosses nasales pour rejoindre le rhinopharynx par l'avant.

- **L'oropharynx**

L'oropharynx (figure 1) représente la partie antérieure centrale du pharynx s'étendant du palais mou jusqu'à l'os hyoïde en étant limité latéralement par les loges amygdaliennes. Il répond à la base de la langue et en bas avec le laryngopharynx.

- **Le laryngopharynx**

Également appelé hypopharynx, il représente la partie inférieure du pharynx et se situe en arrière du larynx et se rétrécit en bas pour se continuer par l'œsophage. Il est limité en haut par l'épiglotte (figure 1).

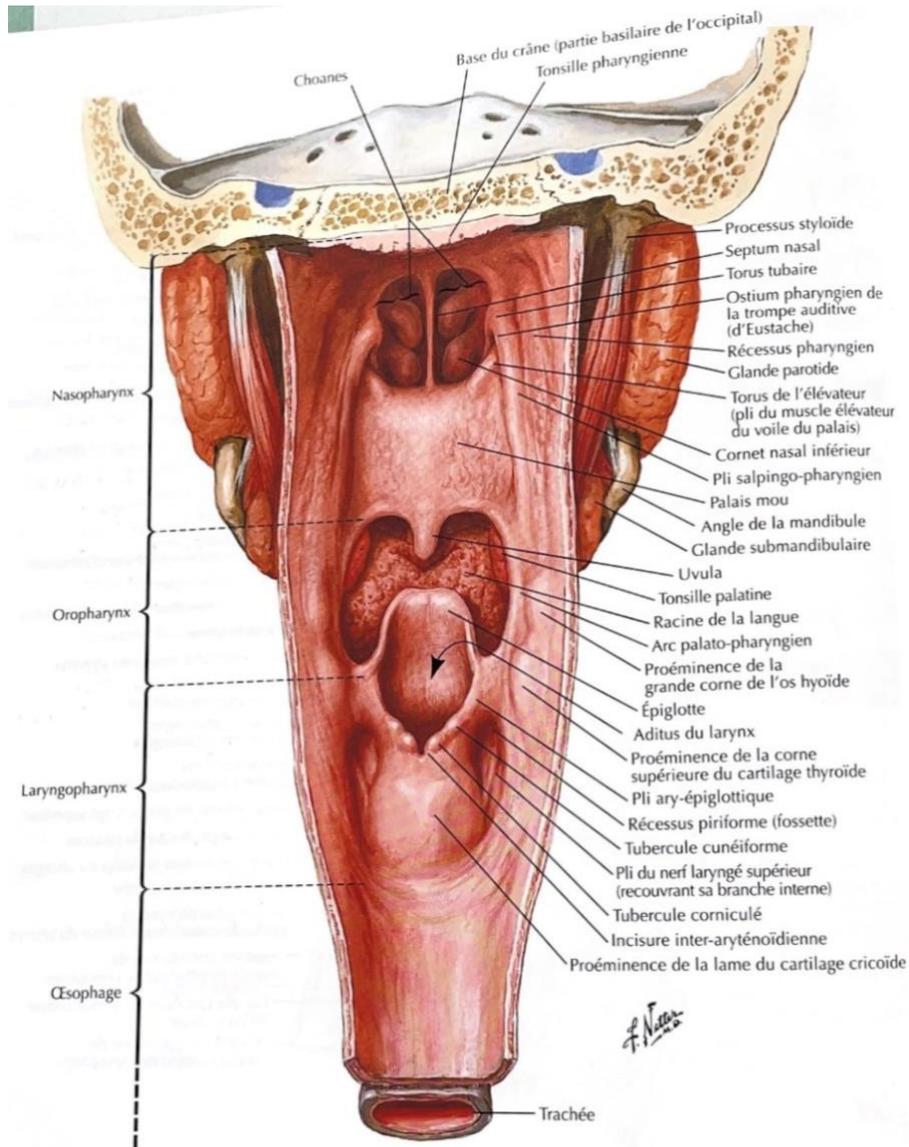


Figure 1: Vue postérieure du pharynx ouvert (3)

2. Rôles et fonctions du pharynx

- **Fonctions digestives**

Le pharynx joue un rôle important dans la déglutition. Par le biais de contractions musculaires de ses parois, il permet le passage du bol alimentaire ingéré de la bouche vers l'œsophage, tout en empêchant le passage par les voies aériennes grâce à deux valves : La luette au niveau des fosses nasales et l'épiglotte au niveau du larynx. Toutes deux répondent aux contractions venant du pharynx et se ferment si besoin pour éviter la fameuse « fausse route »

- **Fonctions respiratoires**

Le pharynx va permettre le passage de l'air inspiré par les conduits nasaux et par la bouche jusqu'au larynx puis jusqu'aux poumons.

- **Rôle dans la phonation**

Le pharynx possède un rôle d'amplification et de résonance sonore de l'émission de son vocal produit par les vibrations des cordes vocales situées au niveau du larynx. A noter que la cage thoracique, les cavités buccale et nasales jouent également ce rôle d'amplification et de résonance.

- **Rôle dans l'audition**

Le pharynx étant lié à la caisse du tympan via la trompe d'Eustache cela va permettre une ouverture rhinopharyngée qui s'ouvre et se ferme afin d'équilibrer la pression dans l'oreille moyenne et permettre la conduction des sons extérieurs correctement.

- **Fonctions immunitaires**

Le pharynx abrite les amygdales au niveau du rhinopharynx qui jouent un rôle clé dans la défense immunitaire (cf. Les amygdales).

D. Les amygdales

Le terme amygdale provient du grec ancien signifiant amande. Les amygdales également appelées tonsilles sont des organes lymphatiques situés de part et d'autre de l'oropharynx.

L'orifice du pharynx est entouré par un anneau lymphoïde appelé **anneau de Waldeyer**.

L'anneau de Waldeyer comprend notamment ces amygdales qui sont au nombre de cinq (figure 2) (figure 3) :

- Les **amygdales palatines** : que l'on peut observer au fond de la gorge et qu'on appelle communément amygdales.
- Les **amygdales linguales** de part et d'autre de la langue.
- Les **amygdales pharyngiennes** appelées végétations pharyngiennes.
- Les **amygdales vélo-palatines** situées derrière le voile du palais.
- Les **amygdales tubaires situées** à l'entrée des trompes d'Eustache.

Vue médiale
Coupe sagittale

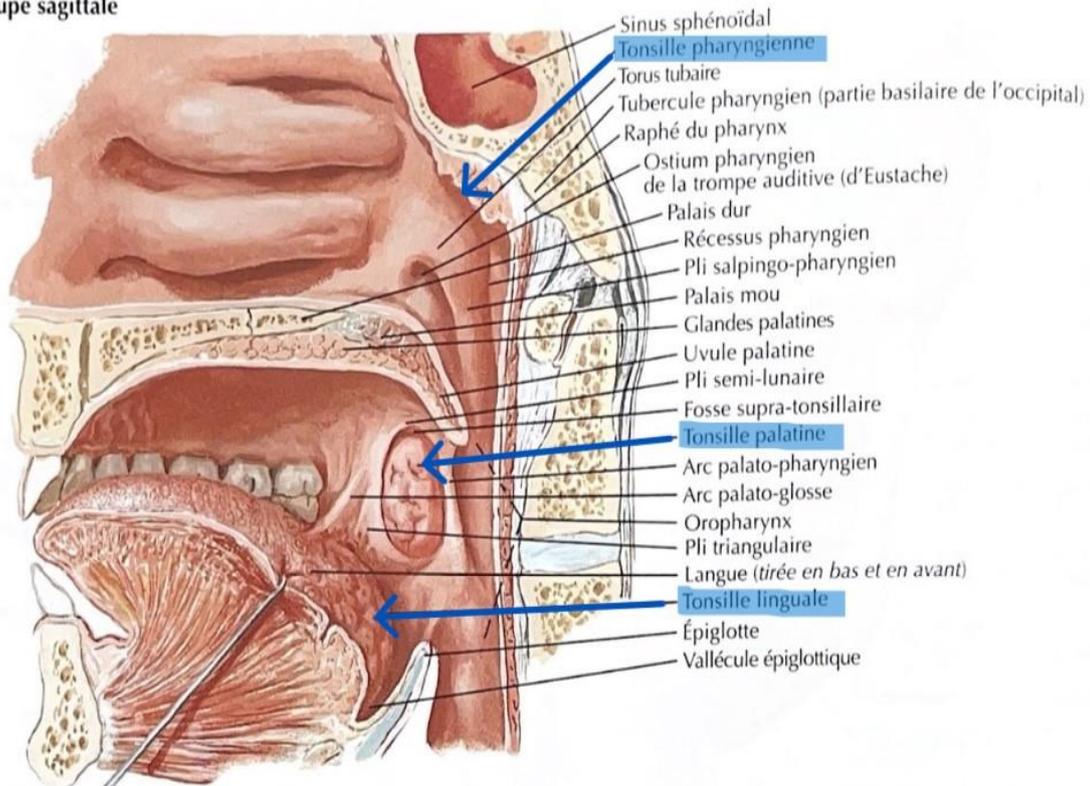


Figure 2 : Vue en coupe sagittale du gosier et des principales amygdales de l'anneau de Waldeyer. (3)

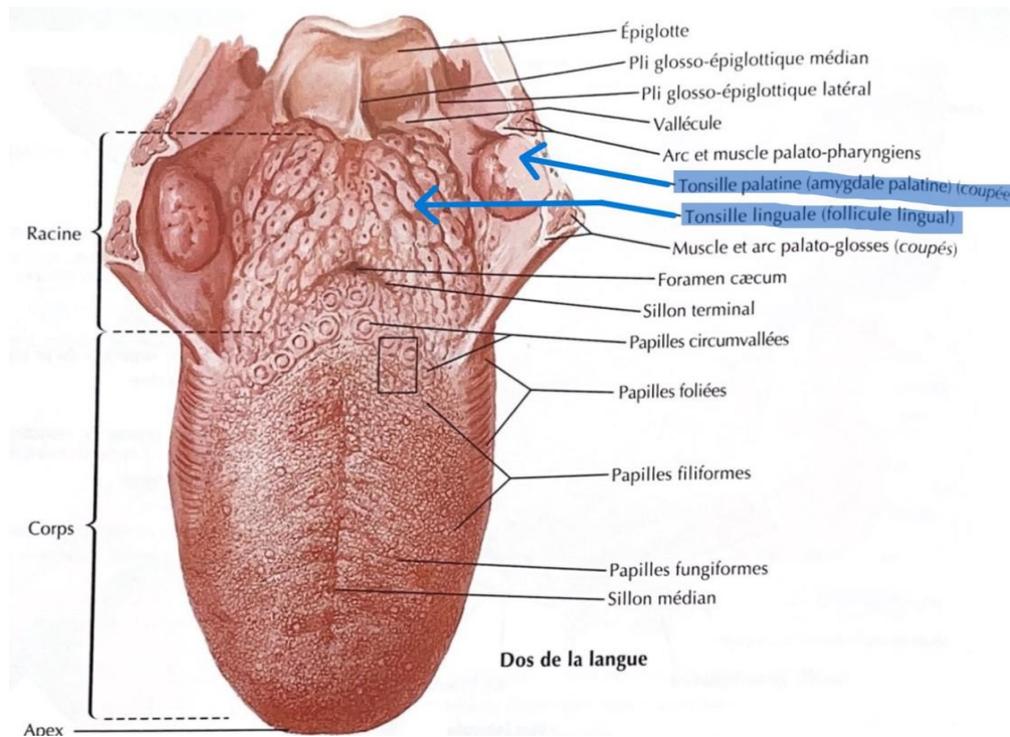


Figure 3 : Schéma du dos de la langue et les principales amygdales de l'anneau de Waldeyer. (3)

1. Les amygdales palatines

• Structure des amygdales palatines

Au niveau structural : les amygdales palatines ont la forme d'une amande (ovoïde aplati plus précisément) d'environ 14mm de haut et sont composées sur environ 2cm d'épaisseur de tissu lymphatique. Elles sont reliées à la paroi du pharynx via une capsule fibreuse appelée coque tonsillaire, cette coque est traversée par des trabécules contenant des vaisseaux sanguins, lymphatiques ainsi qu'un réseau nerveux. Les trabécules vont diviser les tonsilles en lobules.

Les amygdales palatines sont au niveau de leur surface médiale creusées de dépressions en forme de fentes ramifiées appelées cryptes, elles s'étendent en profondeur dans les amygdales en leur donnant un aspect irrégulier. Ces cryptes se comptent au nombre de 10 à 30 par tonsille ce qui va permettre une grande surface de contact entre l'environnement extérieur et les tissus lymphoïdes avec une aire moyenne de la surface épithéliale des cryptes estimée à 295cm².

• Rôle immunitaire

Les amygdales sont constituées de tissu lymphoïde qui contient des cellules de type B (lymphocytes B), des cellules de type T (lymphocytes T) ainsi que d'autres cellules immunitaires tels que des macrophages.

Du fait de leur localisation anatomique à l'entrée des voies respiratoires et digestives, les amygdales représentent la première ligne de défenses immunitaires en capturant et en aidant à détruire les agents pathogènes inhalés ou ingérés.

Vont donc s'accumuler dans les cryptes, des restes alimentaires ou cellulaires colonisées par des bactéries et former un mélange appelé détritus :

Les antigènes potentiels vont être captés par l'épithélium des cryptes, subir une phagocytose grâce aux cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) et migrer afin dans le chorion sous-jacent et présenter les antigènes aux cellules B et T.

Le maintien de ce contact immunitaire entre l'environnement extérieur et le corps humain va permettre un développement des tonsilles palatines au cours du vieillissement du sujet jusqu'à ses 16 ans, ce développement est donc lié à une mémoire immunitaire.

Les cellules B tonsillaires via l'immunité humorale induite peuvent donc murir et produire les cinq grandes classes d'immunoglobulines (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM) et combattre alors les infections survenues en se transformant en cellules plasmocytaires sécrétant des anticorps spécifiques à l'antigène.

Les lymphocytes T tonsillaires naïfs via l'immunité adaptative vont donc être activés lors de la stimulation antigénique par les cellules dendritiques et se différencier en cellules T effectrices afin d'éliminer les agents pathogènes.

Les amygdales palatines ont donc un rôle important à jouer dans la défense immunitaire de l'hôte contre les infections bactériennes et virales.

E. Les trompes d'Eustache (TE)

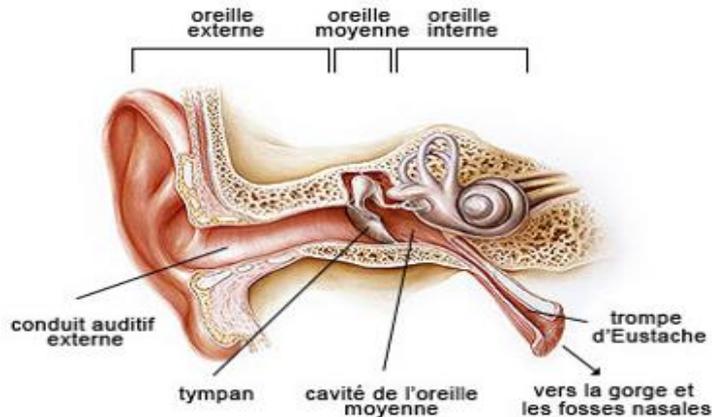


Figure 4: Coupe frontale de l'oreille et de la trompe d'Eustache. (4)

La trompe d'Eustache (TE) ou trompe auditive est un tuyau reliant l'oreille moyenne au nasopharynx (figure 4) agissant comme une valve qui ouvre et ferme son orifice pharyngé afin de contrôler la pression de part et d'autre de la membrane du tympan mais possède également d'autres fonctions physiologiques.

1. Localisation et structure de la TE

La trompe d'Eustache est composée en **deux structures** (figure 5) :

- **Une structure osseuse** : il s'agit du récessus antérieur de la caisse du tympan, l'origine de la trompe auditive s'y trouve et correspond à l'orifice tympanique du protympanum.

Le protympanum représente donc le canal osseux de la TE creusé dans l'os temporal avec un trajet court, oblique et pyramidal avec un rétrécissement appelé isthme tubaire qui est la partie la plus étroite de la TE (2mm de haut sur 1mm de large).

- **Une structure fibrocartilagineuse ou trompe fibrocartilagineuse** : elle démarre à partir de l'isthme tubaire pour s'achever au niveau de l'ostium pharyngien.

L'ostium pharyngien est un orifice en saillie situé sur la paroi latérale du rhinopharynx (8mm de haut sur 5mm de large), lors de la déglutition, l'ostium s'élargit et s'ouvre.

Il va également délimiter deux piliers couvrants le muscle salpingo-pharyngien (MSP) qui joue un rôle essentiel dans l'ouverture et la fermeture de la trompe d'Eustache. (5)

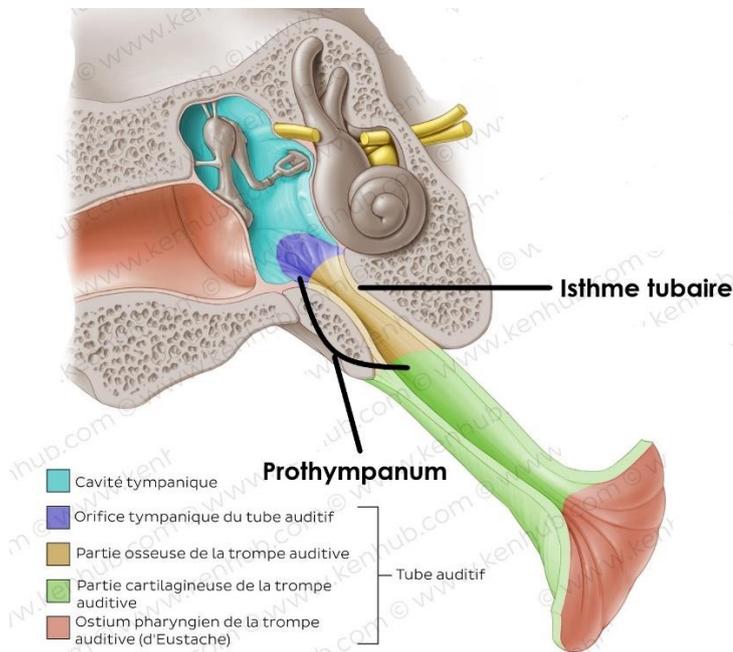


Figure 5: Structure de la trompe d'Eustache (6)

A noter que chez le nourrisson, la direction générale de la trompe d'Eustache est presque horizontale et non oblique, cette position rend l'oreille plus vulnérable aux otites moyennes en étant plus exposée aux reflux de sécrétions naso-pharyngiennes. (figure 6)



Figure 6: Trompe d'Eustache chez l'enfant et chez l'adulte. (3)

Ces infections ORL comme l'otite moyenne, la rhinite ou la bronchiolite provoquent inflammation et œdème ce qui va boucher l'ostium pharyngien et entraîner une dysfonction de la TE.

2. Fonctions

La trompe d'Eustache est bien plus qu'un simple tuyau de vidange, elle possède en réalité 3 fonctions essentielles :

- **Fonction de drainage :**

Le drainage de la TE va permettre d'éliminer les sécrétions, qu'elles soient physiologiques ou pathologiques de toutes les structures de l'oreille moyenne vers le cavum. Cette zone de drainage se trouve au niveau du plancher de la trompe (la région du toit de la trompe est plutôt impliquée dans la fonction ventilatoire).

Le drainage est réalisé grâce à différents éléments anatomiques à savoir la muqueuse tubaire composée d'un épithélium cilié de type respiratoire aux cellules caliciformes (le virus respiratoire syncytial ou VRS responsable de la bronchiolite attaque les cils vibratiles des cellules épithéliales et perturbe la fonction de drainage), les villosités qui augmentent la surface de la muqueuse ciliée (elles sont moins développées chez l'enfant par rapport à l'adulte, expliquant certaines physiopathologies des affections liées au dysfonctionnement tubaire).

Enfin le tissu graisseux d'Ostman qui possède un double rôle statique en favorisant la fonction muco-ciliaire et dynamique en empêchant l'ouverture de la partie basse du tube afin de protéger la fonction muco-ciliaire.

Le drainage est réalisé grâce à différents éléments anatomiques à savoir :

- La muqueuse tubaire qui est composée d'un épithélium cilié de type respiratoire aux cellules caliciformes. Le virus respiratoire syncytial ou VRS, responsable de la bronchiolite attaque les cils vibratiles des cellules épithéliales et perturbe la fonction de drainage.
- Les villosités, qui permettent d'augmenter la surface de la muqueuse ciliée (elles sont moins développées chez l'enfant par rapport à l'adulte, expliquant certaines physiopathologies des affections liées au dysfonctionnement tubaire).
- Le tissu graisseux d'Ostman qui possède un double rôle statique en favorisant la fonction muco-ciliaire et dynamique en empêchant l'ouverture de la partie basse du tube afin de protéger la fonction muco-ciliaire.

- **Fonction immunitaire :**

Au niveau du tissu conjonctif sous-épithélial on retrouve des cellules plasmatiques ainsi que des lymphocytes porteurs d'immunoglobulines sécrétoires.

- **Protection mécanique :**

La TE permet de freiner les reflux de liquide du nasopharynx dans l'oreille moyenne.

- **Fonction d'équipression :**

La TE se comporte telle une valve qui ouvre ou ferme son orifice pharyngé afin de garder une pression égale de part et d'autre de la membrane tympanique et possède donc un rôle de transfert de fluides. (7)

F. La région laryngée

1. Le larynx

Le larynx (du grec *larunx*, signifiant « gosier ») est un organe aérifère cartilagineux annexé à l'appareil respiratoire au niveau de la gorge. Il est localisé antérieurement au carrefour aéro-digestif que représente le pharynx à la hauteur des vertèbres cervicales C4 à C6.

Le larynx est l'intermédiaire entre le pharynx et la trachée et abrite les cordes vocales ou plis vocaux. (5)

Il est constitué par un squelette cartilagineux et les différents cartilages au nombre de 9 sont unis par des articulations, des ligaments, des membranes et des muscles pour former ce qu'on appelle la charpente laryngée. Le cartilage thyroïde est le plus notable d'entre eux, il forme le relief de la « pomme d'Adam » dans sa partie antérieure. (figure 7)

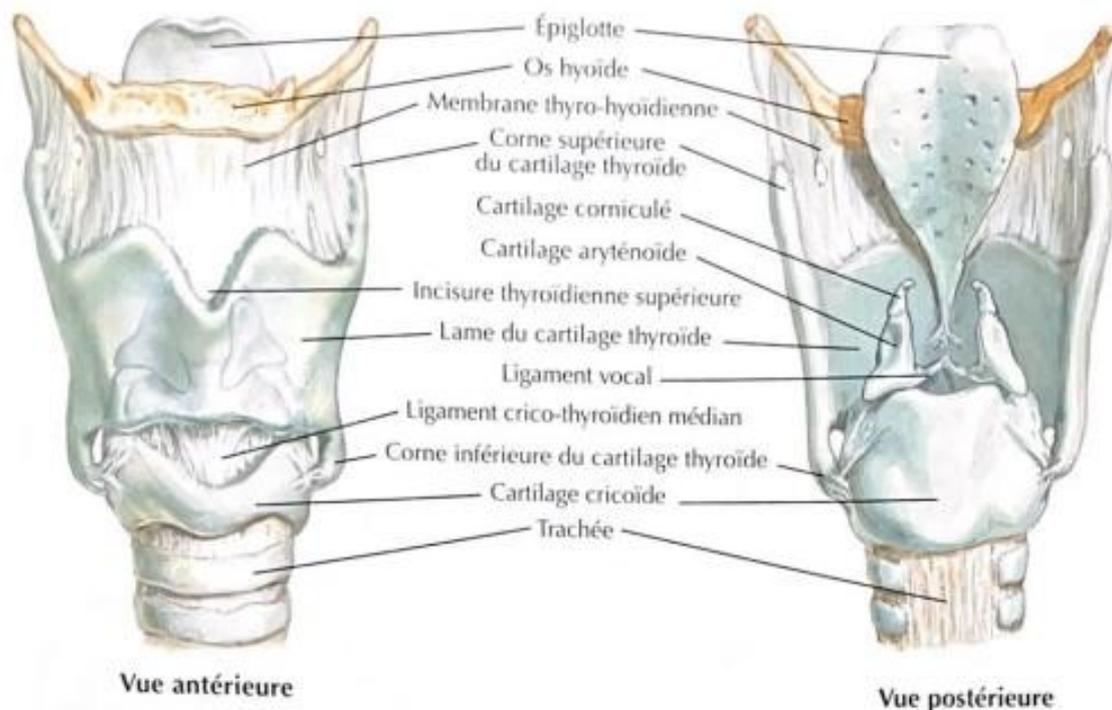


Figure 7: Vues antérieure et postérieure du larynx (3)

Il y a 3 fonctions essentielles des cavités aéro-digestives dans lesquelles le larynx va jouer un rôle clé :

- **La respiration :**

La respiration ne va être possible que lorsque les voies aériennes sont largement ouvertes, ainsi l'ouverture du larynx va reposer sur le caractère circulaire de l'un des 9 cartilages, le cartilage cricoïde au-dessus du premier anneau trachéal.

- **La déglutition :**

Le larynx a pour rôle de fermer l'arbre respiratoire lors de chaque mouvement de déglutition mais également au cours de régurgitations ou de vomissements, il s'agit d'une fonction essentielle car en absence de fermeture, il se produirait une fausse route potentiellement mortelle ou pouvant induire de graves complications pulmonaires.

- **La phonation :**

La phonation va solliciter le larynx, le pharynx, la cavité buccale ainsi que les cavités nasales. Le signal acoustique qu'est le son produit résulte de la mise en vibration d'un flux d'air expiratoire émis au niveau des poumons.

Cette mise en vibration est effectuée grâce aux plis vocaux : ils sont mis au contact de l'un et de l'autre par adduction afin de fermer la glotte dans un premier temps ce qui va entraîner une augmentation de la pression infra-glottique qui va dans un second temps écarter les plis vocaux afin de faire vibrer l'air.

Ces mouvements sont possibles grâce à la musculature pharyngée avec notamment les muscles crico-thyroïdiens qui ont pour rôle de tendre les cordes vocales contrairement aux muscles thyro-aryténoïdiens qui eux vont les détendre. Les cordes vocales sont attachées au niveau du cartilage aryténoïde.

IV. PATHOLOGIES SPHERE ORL

A. Généralités

Les pathologies de la sphère ORL ou infections respiratoires hautes représentent toutes les infections localisées au-dessus des cordes vocales du larynx. Elles comprennent les rhinites et rhinopharyngites, les otites moyennes aiguës (OMA), les angines et les rhino-sinusites (généralement maxillaires).

Les infections respiratoires hautes sont la 1^{ère} cause d'infections chez l'enfant et sont le plus souvent d'origine virale mais également bactérienne avec pour les deux types une guérison spontanée dans la plupart des cas.

B. Rhinites aiguës

1. Rhinite aiguë infectieuse de l'adulte

a) Définition

Communément connue comme le « rhume banal », il s'agit d'une **affection virale bénigne des voies aériennes supérieures**, elle peut néanmoins impacter sur la qualité de vie du sujet atteint.

La rhinite aiguë infectieuse est en général causée par des **rhinovirus**, des **coronavirus** ou le **virus influenzae** dans une moindre mesure avec une transmission par **contact direct ou via des gouttelettes respiratoires**.

Elle est une des maladies les plus courantes chez le sujet adulte, elle peut se déclarer en toute saison dès lors que les conditions climatiques sont mauvaises (froides en général) ou lors d'une baisse transitoire de l'immunité liée à une fatigue ou un stress quelconque avec 2 à 4 épisodes de rhumes contractés par un sujet en moyenne sur une année. (1)

b) Physiopathologie et clinique

L'infection débute dès lors que le virus pénètre les voies respiratoires supérieures avec notamment une réplication au niveau des cellules épithéliales. La réponse immunitaire du sujet atteint va entraîner une inflammation de la muqueuse nasale, ainsi d'un point de vue clinique cela va se manifester par : des rhinorrhées plus ou moins abondantes provoquant une obstruction nasale uni- ou bi-latérale associée ou non à un prurit des fosses nasales.

Il n'y a en général, peu ou pas de fièvre mais très souvent une sécheresse du rhinopharynx et de manière plus variable des frissonnements et courbatures.

La durée et intensité de la rhinite aiguë sont variables selon les sujets (5 à 20 jours) et un adulte est affecté naturellement par une rhinite aiguë infectieuse de 0 à 4 fois par an. (1)

2. Rhinite allergique

La rhinite allergique peut survenir soit de manière saisonnière causée par des allergènes végétaux (rhume des foins) ou tout au long de l'année consécutivement à une exposition constante face à des allergènes inhalés chez soi (rhinite persistante).

La rhinite allergique prédomine notamment au printemps. Elle est caractérisée par une triade clinique à savoir :

- Une obstruction nasale ou sinusienne pouvant induire une sinusite.
- Une rhinorrhée claire et abondante.
- Des éternuements en salves.

A cette triade est souvent associée une conjonctivite allergique ainsi qu'un prurit palatin. Il n'y a aucun facteur infectieux dans cette rhinite mais une exposition à un allergène, un terrain atopique à confirmer par des tests allergologiques cutanées.(1)

Concernant le rhume des foins, les allergènes végétaux en cause vont varier selon la saison et la géographie :

- Au printemps : ce sont les pollens d'arbres tels que le chêne ou le bouleau.
- En été : ce sont plutôt les pollens d'herbacées comme le plantain ou le chénopode.
- En automne : d'autres pollens d'herbacées comme l'ambroisie (*Ambrosia artemisifolia*).

La rhinite allergique persistante va plutôt être causée par des allergènes de la maison tels que des fragments de poils ou plumes d'animaux domestiques ou des fèces d'acariens. (8)

C. Sinusites aiguës

1. Définition

Il s'agit d'une **atteinte infectieuse aigue de la muqueuse d'une ou plusieurs cavités sinusiennes**, l'infection survient donc en général soit par : voie nasale rhinogène pour donner suite à une rhinite aigue d'origine bactérienne (pneumocoque, streptocoque, H. Influenzae) ou virale, également par les sinus maxillaires à la suite d'une infection dentaire du fait des rapports étroits entre le plancher du sinus et les racines dentaires.

La sinusite maxillaire aigue représente la forme la plus fréquente des sinusites aiguës dans la population générale, elle peut survenir à tout âge mais elle est plus fréquente chez le sujet adulte que chez l'enfant (1)

2. Physiopathologie et clinique

La sinusite maxillaire aigue implique un gonflement de la muqueuse qui va provoquer une obstruction de l'ostium maxillaire, voie de drainage du sinus maxillaire, ainsi cela va entraîner une accumulation du mucus et une pression accrue dans le sinus, créant un environnement propice à la croissance bactérienne.

Cela va se manifester au niveau clinique par une douleur unilatérale pulsatile liée à la pression maxillaire pouvant être accrue en fin de journée en s'allongeant ou se penchant en avant, une rhinorrhée purulente unilatérale ainsi qu'une fièvre persistante au-delà de 3 jours.(1)

Les formes frontales sphénoïdales et ethmoïdales, moins fréquentes, seront moins évidentes à prévenir et ne seront donc pas évoquées dans notre sujet.

D. Sinusites chroniques

Une sinusite non résolue au-delà de 12 semaines malgré un traitement curatif approprié définit une sinusite chronique (rhino-sinusite chronique). (1)

La physiopathologie de la sinusite chronique est complexe car pouvant être multifactorielle :

- Facteurs infectieux : infections bactériennes récidivantes avec possibilité de formations de biofilms bactériens comme *S.Aureus* ou *S.Pneumoniae*.
- Facteurs immunologiques : une réponse immunitaire inappropriée avec une inflammation allergique chronique comme pour le rhume des foins peut contribuer à la sinusite chronique.
- Facteurs anatomiques tels qu'une déviation septale chez le sujet ou des polypes naso-sinusiennes pouvant entraver la ventilation ainsi que le drainage des sinus.
- Facteurs environnementaux comme l'exposition à la pollution atmosphérique par des irritants chimiques, la fumée de cigarette ou tout simplement les conditions climatiques.(9)

Au vu de ces facteurs, certains sujets sont particulièrement touchés par les sinusites chroniques comme les cyclistes à cause du froid, du vent et de l'humidité ce qui peut fragiliser la muqueuse nasale. Particulièrement pour ceux évoluant en milieu urbain qui sont en plus exposés à des niveaux élevés de polluants atmosphériques primaires (oxydes de carbone ou de soufre) et secondaires (l'ozone). Sans oublier qu'en réalisant un effort physique plus ou moins intense, cela augmente la ventilation et donc l'inhalation de polluants.

D'un point de vue clinique, le diagnostic est souvent compliqué car les symptômes sont variés et souvent non spécifiques néanmoins, la mise en évidence de polypes naso-sinusiennes, signes d'inflammation chronique de la muqueuse nasale en plus d'épisodes fréquents de sinusite aigue aide à orienter le diagnostic vers une sinusite chronique.(1)

E. Rhinopharyngites

1. Généralités

Les rhinopharyngites ou adénoïdites sont les manifestations réactionnelles infectieuses situées au niveau du grand cercle lymphatique de Waldeyer évoquée plus haut (cf. amygdales).

Elle est caractérisée par une **atteinte inflammatoire du rhinopharynx, une atteinte donc du pharynx et des fosses nasales.**

La rhinopharyngite constitue la première cause de consultation en médecine pédiatrique car elle est la première pathologie infectieuse de l'enfant.

a) Physiopathologie

On considère comme normal une fréquence de quatre à cinq rhinopharyngites non compliquées annuelles chez l'enfant jusqu'à l'âge de six/sept ans, en effet l'enfant constitue son capital immunitaire au cours de cette période via ce qu'on appelle le tissu lymphoïde ; ce tissu est synthétisé grâce aux antigènes viraux ou bactériens qui pénètrent l'organisme par les fosses nasales et qui entrent en contact avec la muqueuse du rhinopharynx.

Ces antigènes seront captés et menés par les macrophages aux centres germinatifs qui sont les centres de synthèse immunitaires du tissu lymphoïde. Ils se multiplient au cours de ces sept années pour permettre le développement de l'amygdale pharyngée, puis des amygdales palatines de l'oropharynx et enfin des plaques de Peyer le long du tube digestif.

Une rhinopharyngite donc dès lors qu'elle n'est ni compliquée ni trop répétitive, est une manifestation normale et une adaptation naturelle d'un organisme en voie de maturation immunitaire et ne sera considérée comme pathologique que dans le cas contraire.

Les virus sont clairement les principaux agents pathogènes responsables des rhinopharyngites : plus de 200 virus sont susceptibles d'induire une rhinopharyngite qu'elle soit bénigne ou compliquée avec notamment les familles des rhinovirus, coronavirus, virus influenzae et para influenzae, adénovirus, entérovirus...

A noter que ces virus non seulement ont une grande contagiosité mais n'induisent qu'une immunité locale de courte durée qui ne protège pas contre les types hétérologues ce qui permet les réinfections possiblement récurrentes.(1)

2. Rhinopharyngite de l'enfant

a) Généralités

La rhinopharyngite est une pathologie aiguë des voies respiratoires supérieures affectant principalement le nez et la gorge. Elle touche majoritairement l'enfant de plus de 6 mois qui acquiert à cet âge, la capacité d'une respiration mixte nasale et buccale et est l'une des principales raisons de consultation en pédiatrie à raison de 6 à 8 épisodes par an en moyenne voire plus chez les enfants en collectivités.

La rhinopharyngite est principalement causée par des **rhinovirus** mais également le **VRS (Virus Respiratoire Syncytial)** ainsi que des **adénovirus** avec une **transmission par contact direct ou gouttelettes aériennes**.(1)

b) Clinique

D'un point de vue clinique, le diagnostic est facilement établi chez l'enfant âgé de 6 mois à 8 ans présentant un syndrome infectieux brutal associant :

- Une fièvre à 38,5-39°C ; voire 40 parfois avec agitation, nausées, diarrhées.
- Une obstruction nasale avec rhinorrhées mucopurulentes.
- Des adénopathies cervicales bilatérales douloureuses.
- Une obstruction aiguë du tube auditif avec surdité de transmission légère. (1)

c) Complications

La rhinopharyngite est donc principalement d'origine virale d'évolution spontanément favorable environ en 7 à 10 jours. Ce qui a pour conséquence que beaucoup de patients/parents ne consultent pas face au caractère bénin de la pathologie néanmoins, il sera nécessaire de consulter un praticien en cas de complication de type :

- Fièvre persistante de plus de 3 jours
- Persistance des symptômes
- Otagies, otorrhées, conjonctivites purulentes
- Changement comportemental de l'enfant : anorexie, irritabilité, réveils nocturnes(1)

F. Angines

a) Définition

L'angine ou amygdalite est une inflammation aigue des amygdales palatines et/ou du pharynx.

C'est une affection qui survient surtout à partir de 3 ans avec un pic d'incidence entre 5 et 15 ans mais plutôt rare chez l'adulte.

Son étiologie varie selon l'âge : l'infection est souvent d'origine virale dans 60 à 90% des cas (adénovirus, virus influenzae, VRS). Mais elle peut être d'origine bactérienne avec le plus fréquemment le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) qui est responsable de 25 à 40% des angines de l'enfant et de 10 à 25% des angines de l'adulte avec notamment un caractère épidémique surtout en hiver et au début du printemps.(1)

b) Clinique

D'un point de vue clinique l'angine constitue un syndrome associant :

- Une fièvre > 38°C
- Une odynophagie (gêne plus ou moins douloureuse à la déglutition)
- Une inflammation de l'oropharynx (1)

G. Otites moyennes aigues

1. Otites seromuqueuses (OSM)

a) Définition

Une OSM est définie par un épanchement inflammatoire de l'oreille moyenne évoluant pendant plus de 3 mois. Il s'agit d'un phénomène multifactoriel expliqué notamment par la théorie inflammatoire qui justifie l'épanchement par des agressions virales ou bactériennes de la muqueuse ce qui va générer un exsudat. (1)

b) Physiopathologie

La contamination des cavités de l'oreille moyenne se fait via la trompe d'Eustache, à partir du rinopharynx au niveau duquel les végétations adénoïdiennes vont se comporter comme des éponges infectieuses recouvertes de biofilms les mettant à l'abri d'agressions extérieures comme les anticorps, macrophages ou antibiotiques. (1)

2. Otitis moyenne aigues (OMA)

a) Définition

Il s'agit d'une inflammation aigüe d'origine infectieuse de la muqueuse de l'oreille moyenne dont la contamination provient du rhinopharynx et des cavités nasales via la trompe d'Eustache.

C'est l'infection la plus fréquente chez l'enfant avec une incidence maximale chez le nourrisson entre 6 et 24 mois. (1)

b) Physiopathologie

Les altérations de l'épithélium du tapis mucociliaire de la trompe d'Eustache par les virus respiratoires lors d'infections intercurrentes vont favoriser l'adhésion et la multiplication de bactéries normalement présentes dans le rhinopharynx (notamment ***Streptococcus pneumoniae***, ***Haemophilus influenzae*** et ***Moraxella catarrhalis*** qui sont les 3 principaux germes responsables des OMA de l'enfant de plus de 3 mois). Ces bactéries colonisent donc l'oreille moyenne via la trompe d'Eustache. (1)

3. Facteurs de risques endogènes

Parmi les facteurs de risques endogènes favorisant la survenue d'OMA ou OSM on retrouve notamment :

- L'hérédité (antécédents familiaux d'OMA ou OSM au cours de la petite enfance)
- Des terrains particuliers tels que des déficits immunitaires ou des pathologies ciliaires (syndrome de Kartagener qui entraîne un fort ralentissement du battement des cils associés à un situs inversus)
- Les facteurs de risques exogènes seront plus intéressants pour le sujet traité ici :
- L'absence d'allaitement maternel
- Un tabagisme passif qui aura la triple conséquence d'irriter la muqueuse, paralyser les cils via un effet nicotinique ainsi que modifier la flore habituelle du rhinopharynx
- La pollution atmosphérique
- La saison automne-hiver et ses épidémies d'infections virales
- Les collectivités comme les crèches qui favorisent un brassage infectiologique (1)

H. La grippe

a) Définition

La grippe est une pathologie infectieuse virale, saisonnière touchant des millions de personnes dans le monde. Elle est généralement d'évolution bénigne mais peut entraîner des complications mortelles chez certaines personnes à risques.

Les virus de la grippe sont des virus enveloppés à **ARN** de la famille des Orthomyxoviridae du genre Influenzavirus : il en existe quatre types : A, B, C et D. Seuls les virus A et B provoquent des épidémies saisonnières.

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types selon leurs glycoprotéines de surface que sont les hémagglutinines (H) et neuraminidases (N). A ce jour, seuls les virus grippaux de type A ont provoqué des pandémies comme la grippe espagnole entre 1918 et 1919, pandémie la plus sévère de l'histoire qui a fait entre 20 et 50 millions de morts ou la pandémie de 2009 (toutes deux causés par le sous type H1N1).

Les virus grippaux de type B possédant également des glycoprotéines de surface ne sont pas classés en sous-types mais subdivisés en lignées : soit affiliés à la lignée B/Yamagata (qui semble disparue à ce jour) ou à la lignée B/Victoria.

Les virus de la grippe C sont plutôt rares et n'entraînent que de légères infections bénignes et les virus du groupe D ne touchent que les bovins et n'entraînent aucune pathologie chez l'Homme. (10)

b) Épidémiologie

La grippe peut toucher des personnes de toutes tranches d'âge confondues néanmoins certains groupes de personnes sont plus à risque d'y être exposés comme les personnes âgées (>65ans), les enfants de moins de 5ans, les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés ou atteints de pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires ou rénales par exemple, sans oublier le personnel de santé fortement exposé aux patients.

Selon l'OMS : environ un milliard de cas de grippe saisonnières sont diagnostiqués chaque année dans le monde dont 3 à 5 millions de cas sévères.

Parmi ces cas, chaque année la maladie entraîne de 290 000 à 650 000 décès à la suite de troubles respiratoires pour la plupart de personnes âgées dans les pays industrialisés, alors que dans les pays en développement : les infections respiratoires liées à la grippe sont imputées dans 99% des décès d'enfants de moins de 5 ans. (11) (12)

c) Transmission

La grippe se transmet par voie aérienne via des microgouttelettes dispersées dans l'air lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou se mouche par exemple et pouvant alors infecter des personnes à proximité. Ainsi le virus de la grippe se propage assez facilement dans les espaces à forte densité comme des établissements scolaires ou des transports publics.

Les virus grippaux ont tendance à survivre plus facilement lors de températures froides ce qui peut expliquer que les épidémies surviennent plutôt en hiver dans les climats tempérés. (10)

d) Clinique

Après environ 2-3 jours d'incubation après infection par un sujet porteur du virus de la grippe, la pathologie se manifeste par un ensemble de symptômes que l'on appelle syndrome grippal, à savoir :

- Une fièvre d'apparition brutale
- Une toux généralement sèche
- Des douleurs musculaires et articulaires
- Maux de gorge et maux de tête
- Écoulement nasal
- Malaise sévère

Les symptômes disparaissent en général en une semaine avec une résolution naturelle sans traitement médical néanmoins, la toux peut être sévère et durer plus de 2 semaines et chez les sujets à risques évoqués plus haut, des formes graves sont à surveiller avec des risques pneumonies ou de sepsis pouvant entraîner des hospitalisations ou un décès. (13)

I. Coronavirus et syndromes respiratoires aigus sévères

a) Généralités

Les orthocoronavirus (CoV) ou coronavirus sont des virus enveloppés à ARN de la famille des *coronaviridae* pouvant provoquer des pathologies respiratoires de sévérité variable allant du simple rhume à une pneumonie mortelle.

A ce jour, seuls 7 coronavirus connus peuvent provoquer ces pathologies respiratoires chez l'Homme et parmi ces 7, quatre d'entre eux (229 E, OC43, NL63 et HKU1) ne provoquent simplement que des rhumes : ces 4 souches sont responsables d'environ 15 à 30% des cas de rhume banal mais peuvent provoquer chez certains sujets sensibles des bronchiolites chez le nourrisson ou des pneumonies chez le sujet âgé ou immunodéprimé.

Les 3 autres coronavirus sont responsables d'infections respiratoires beaucoup plus sévères voire mortelles chez l'Homme et ont provoqué des épidémies majeures de pneumonies au cours du 21^{ème} siècle. (14)

b) Coronavirus du Moyen-Orient : MERS-CoV

Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou « Middle East Respiratory Syndrome » (MERS), identifié en 2012 en Arabie Saoudite puis plus tard en Jordanie, fut causé par la souche de coronavirus nommée alors MERS-CoV.

Selon l'OMS, elle a surtout touché des sujets de sexe masculin d'un âge médian de 50 ans avec une sévérité accrue pour ceux d'entre eux ayant des troubles préexistants tel qu'un diabète de type 2, ou des pathologies cardiaques, rénales.

Le MERS-CoV semble prendre source de réservoir viral chez les dromadaires néanmoins l'épidémie s'est propagée par transmission interhumaine directe via des gouttelettes respiratoires ou par aérosols dans les établissements de soins.

Concernant les signes cliniques : 21% des sujets positifs n'ayant aucun facteur aggravant, n'ont développé que des symptômes bénins, parfois un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies, toux) mais également pour certains des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, douleurs abdominales, vomissements). (15)

c) Coronavirus à syndrome respiratoire aigu sévère (SARS)

Les infections à coronavirus SARS (SARS-CoV) entraînent des pathologies beaucoup plus sévères avec une symptomatologie semblable à la grippe (syndrome pseudo-grippal) pouvant aller jusqu'à une insuffisance respiratoire évolutive sévère.

Ces SARS-CoV sont des agents pathogènes zoonotiques, c'est-à-dire qu'ils débutent chez des animaux infectés qui sont des réservoirs de virus sains et sont ensuite transmis des animaux à l'Homme par contact rapproché ou par consommation alimentaire.

Leur capacité de transmission interhumaine peut être très importante (ex : SARS-CoV-2). (16)

• SARS-CoV

Le coronavirus SARS-CoV fut identifié fin 2002 dans la ville de Guangdong en Chine pour ensuite déclencher une pandémie avec plus de 8000 cas dans le monde dont 774 décès selon l'OMS.

Le point de départ de cette pandémie est la chauve-souris qui est un hôte réservoir de coronavirus, cette dernière est mangée par des civettes elles même consommées comme aliments par l'Homme sur des marchés chinois.

Ensuite comme pour le MERS-CoV, la transmission interhumaine se fait par contact direct via les gouttelettes respiratoires d'un sujet infecté.

- **SARS-CoV-2**

Le SARS-CoV-2 est un coronavirus SARS responsable de la maladie à coronavirus de 2019 ou « coronavirus disease 2019 » (COVID-19) qui a démarré à Wuhan, en Chine, fin 2019 et qui a entraîné une pandémie mondiale avec plus de 770 millions de cas déclarés dans le monde à la date du 7 janvier 2024 selon l'OMS dont environ 7 millions de décès. (17)

Ayant à ce jour une faible immunité collective en plus d'une capacité de transmission interhumaine très élevée, le SARS-CoV-2 peut alors circuler presque toute l'année sans forcément suivre un mode épidémique plus saisonnier comme les coronavirus responsables de simples rhumes.

- Transmission :

La transmission du SARS-CoV-2 se fait également par contact interhumain direct via des microgouttelettes et aérosols propulsées par le sujet atteint de la COVID-19 qui tousse, éternue ou se mouche dans des espaces à forte densité humaine mais également par contact indirect avec des objets contaminés comme une poignée de porte ou des couverts de table. (18)

- Clinique :

Cliniquement, les premiers symptômes de la COVID-19 apparaissent après une période d'incubation variable allant de deux à quatorze jours (médiane de 5 jours, et toujours moins de 11,5 jours pour les sujets développant une symptomatologie). (19)

Des symptômes peu spécifiques comme une fièvre, toux, fatigue, maux de tête se manifestent alors durant 5 à 6 jours.

Le SARS-CoV-2 a un tropisme particulier pour le système respiratoire supérieur : nez et larynx notamment et inférieur au niveau des poumons et des bronches pouvant entraîner des signes graves tels que des difficultés respiratoires, confusion, et de fortes douleurs thoraciques, mais également un tropisme digestif avec une réplication virale qui va entraîner parfois des signes tels que des diarrhées et enfin une dissémination au niveau du système nerveux central pouvant entraîner une perte de goût (agueusie) ou de l'odorat (anosmie). (20)

Ainsi la COVID-19 peut évoluer vers des formes graves avec des atteintes respiratoires sévères pouvant nécessiter une hospitalisation voire une admission en service de réanimation.

Néanmoins, les formes les plus graves sont plutôt observées chez une population ciblée à risque comme les personnes âgées ou en situation d'obésité modérée, sévère ou morbide, sujets hypertendus ou encore diabétiques. (21)

La réponse immunitaire face à une infection au SARS-CoV-2 varie donc d'un sujet à un autre.

Environ 40% des patients atteints sont asymptomatiques, 40% ne développent qu'une forme légère de COVID-19 alors que 15% font face à une forme modérée pouvant évoluer en COVID-19 dit « long » avec une fatigue chronique et des difficultés respiratoires pouvant durer plusieurs semaines à quelques mois et seulement 5% des sujets sont touchés par une forme sévère pouvant nécessiter des soins de réanimation. (22)

V. NUTRIMENTS

L'alimentation de l'Homme et donc les aliments qu'il consomme sont globalement constitués de trois éléments clés :

A. Les macronutriments

Les macronutriments sont des éléments essentiels pour le bon fonctionnement du corps humain, et se trouvent dans les aliments que nous consommons. Les trois principaux macronutriments sont les glucides, les lipides et les protéines.

1. Les glucides

Les glucides représentent une source importante d'énergie pour le corps humain en particulier au niveau cérébral et musculaire.

- Structure

D'un point de vue biochimique, les glucides appartiennent à une classe de composés organiques formés d'une unité structurale de base appelée « ose » ou sucre simple, non hydrolysable, possédant un groupe carbonyle (aldéhyde ou cétone) et au minimum deux groupes hydroxyle (-OH) : les oses possédant un groupe cétone sur le 2^{ème} carbone sont appelés cétooses alors que les oses possédant un groupe aldéhyde sur le 1^{er} carbone sont appelés aldoses. Ces oses sont caractérisés par leur nombre d'atomes de carbone toujours supérieur à trois.

Parmi les hexoses possédant 6 atomes de carbones, on retrouve notamment le glucose, le galactose qui ne sont que rarement apportés sous forme libre mais grâce à des osides. Le fructose est retrouvé sous forme libre des certains fruits mais également lié à des osides.

Les osides ou glucides complexes sont eux des polymères d'oses hydrolysables reliés par une liaison covalente osidique entre un groupe hémiacétalique et un hydrogène libre d'une autre molécule.

Parmi les osides on retrouve d'un côté les oligosaccharides possédant un nombre déterminé d'oses comme les disaccharides avec par exemple le saccharose composé d'un glucose et d'un fructose que l'on retrouve dans le sucre de table ou le lactose, le glucide des produits laitiers est composé d'un glucose et d'un galactose. De l'autre côté on retrouve les polysaccharides ou polyosides composés d'un nombre indéterminé d'oses avec parmi eux : l'amidon d'origine végétale que l'on retrouve dans les céréales, les légumineuses ou les tubercules composés de molécules de glucose liées en quantité indéfinie (toujours plus de dix oses) et le glycogène possédant la même structure que l'amidon à base de glucoses mais provenant d'origine animale. (23)

- **Les fibres alimentaires**

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides d'origine exclusivement végétale comme la cellulose (constitutif des parois végétales), l'inuline, les gommages végétales agar-agar ou des amidons dits résistants.

Elles ne sont pas hydrolysables par les enzymes humaines (amylases) au cours du transit alimentaire et ne sont donc ni absorbées ni digérées dans l'intestin grêle.

On distingue deux groupes de fibres alimentaires :

- les fibres solubles ou fibres prébiotiques qui peuvent se dissoudre dans l'eau et qui sont fermentées par les bactéries commensales de la flore intestinale produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC). Elles possèdent des propriétés que l'on développera plus tard, on y retrouve l'inuline et ses polymères de fructose appelés fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS).
- Les fibres insolubles quant à elles sont en général volumineuses et résistantes aux enzymes bactériennes, elles absorbent l'eau afin de faciliter le transit intestinal et la défécation, on y retrouve la cellulose ou la lignine. (24)

- **Sources nutritionnelles**

L'apport énergétique total est estimé à environ 2000 calories par jour. Cet apport peut varier en fonction de l'âge, du sexe et du mode de vie notamment selon l'activité physique en effet, chez l'homme adulte l'apport conseillé est en moyenne à 2400-2600 calories par jour alors que pour la femme adulte il est estimé à 1800-2200 calories par jour.(25)

Les recommandations de l'ANSES concernant les apports en glucides sont souvent exprimées en pourcentage de l'apport calorique total quotidien. Environ 55% des calories ingérées quotidiennement doivent provenir des glucides (2/3 issus de l'amidon et 1/3 du saccharose).(25)

On retrouve des glucides dans beaucoup d'aliments : les glucides simples sont retrouvés dans les fruits frais ou secs mais également dans les légumes et produits laitiers (sous forme de lactose) mais surtout en grande quantité dans les sodas et autres sucreries alors que, les glucides complexes sont plutôt retrouvés dans les féculents comme les céréales de riz, de blé, les légumineuses comme les lentilles ou haricots secs et les tubercules comme la pomme de terre ou le manioc. (26)

2. Les lipides

Les lipides, également connus sous le nom de graisses, sont une source d'énergie importante pour le corps et aident à la formation de membranes cellulaires et à la production d'hormones que nous étudierons plus tard dans le sujet. Les aliments riches en lipides comprennent les huiles, les noix, les graines et les produits laitiers.

Des apports excessifs en lipides peuvent bien entendus être néfastes pour la santé notamment avec des risques de pathologies cardiovasculaires ainsi l'apport énergétique quotidien recommandé en lipides est de 35 à 40%, fourchette qui permet d'assurer la couverture des besoins en acides gras indispensables et essentiels mais surtout prendre en compte l'aspect préventif des pathologies.(27)

3. Les protéines

Les protéines sont importantes pour la construction et la réparation des tissus corporels, mais aussi pour la production d'enzymes et d'hormones. Les aliments riches en protéines comprennent la viande, la volaille, le poisson, les œufs, les noix et les légumineuses.

L'ANSES considère qu'un apport journalier d'environ 0,83-2,2g/kg/j de protéines soit (10 à 27% de l'apport énergétique total) peut être considéré comme satisfaisant pour un adulte de moins de 60ans.(28)

B. Les micronutriments

Cf chapitre VIII

C. Les modulateurs du microbiote intestinal

On retrouve des bactéries dans de nombreuses niches du corps humain formant plusieurs microbiotes : au niveau de la peau, du vagin, de la bouche et surtout dans le tube digestif.

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes vivants que l'on retrouve dans le tube digestif, il est estimé à hauteur de 10^5 milliards de micro-organismes, parmi eux, des microbes, des levures ou des champignons représentants au total quasiment 1,5kg de poids corporel.

Le microbiote est souvent comparé à une empreinte digitale car il est spécifique à chaque individu néanmoins, on y retrouve une uniformité fonctionnelle avec en moyenne 500 espèces de bactéries et une prédominance de deux grandes familles : les ***Bacteroidota*** et les ***Bacillota***.

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans la digestion des aliments, la régulation de l'immunité et la protection contre les agents pathogènes. Les modulateurs du microbiote intestinal sont des substances ou des interventions qui peuvent modifier la composition ou l'activité du microbiote. (29)

Voici quelques exemples de modulateurs du microbiote intestinal :

1. Les probiotiques

a) Définition

Probiotique provient du grec *probios* : « favorable à la vie » et a connu plusieurs définitions qui ont évoluées et se sont précisées au cours du temps pour aboutir celle de l'OMS en 2001 :

« Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. »

Les probiotiques peuvent améliorer la fonction de barrière de la muqueuse intestinale et globalement le microbiote intestinal en le diversifiant, l'objectif étant de limiter le plus possible la colonisation de substances pathogènes et de réguler le système immunitaire ce qui peut aider à prévenir ou à traiter certaines maladies.

Pour pouvoir être qualifié de probiotique, celui-ci doit répondre à plusieurs caractéristiques :

- **Une innocuité totale envers l'organisme** : selon l'approche QPS (Qualified Presumption of Safety) elle est évaluée selon 4 critères à savoir : l'identification du groupe taxonomique, une éventuelle résistance aux antibiotiques (évaluée grâce aux connaissances scientifiques disponibles), une potentielle pathogénicité pour écarter tout risque infectieux et enfin une innocuité selon l'utilisation prévue.

- **Respecter la DLUO (date limite d'utilisation optimum)** : c'est-à-dire que les probiotiques doivent être vivants jusqu'à cette date, ce qui implique des méthodes assurant leur protection et leur stabilité pendant le stockage.
- **Avoir un effet bénéfique sur l'hôte** : L'effet en lien avec une souche donnée doit être prouvé scientifiquement.
- **Être ingéré en quantité suffisante** : à savoir 10^9 à 10^{11} UFC/jour pour assurer une survie lors du passage gastrique ainsi qu'une bonne colonisation intestinale, en effet selon le rapport de l'AFSSA en 2005 (actuellement ANSES depuis 2010) les concentrations en probiotiques doivent être au moins égales à 10^6 UFC/ml dans l'intestin grêle et à 10^8 UFC/ml dans le côlon pour avoir un effet sur l'organisme.

Les probiotiques sont classifiés en respectant une nomenclature précise : genre, espèce, souche.

Par exemple : « *Lactobacillus plantarum* BG 112 » : *Lactobacillus* (**genre**) ,*plantarum* (**espèce**), BG 112 (**souche**). (30)

Les souches les plus utilisées proviennent de la levure *Saccharomyces Boulardii*, certaines souches de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacterium*. Leurs caractéristiques spécifiques telles que leur résistance au pH gastrique ainsi que leur capacité d'adhérence à la muqueuse intestinale sont importantes pour leur efficacité. (31)

b) Mécanismes d'action potentiels des probiotiques

Les mécanismes d'actions des probiotiques sont complexes du fait qu'ils présentent tous un point commun : les effets d'un probiotique sont propres à une souche bactérienne. Ce qui va rendre les mécanismes d'actions variés et surtout multifactoriels avec une liste d'effets non exhaustive au vu du nombre d'études en cours en ajoutant que selon une récente d'entre elles, le transcriptome de l'appareil digestif dépend de la souche bactérienne administrée. (32)

Néanmoins on peut citer ces mécanismes d'actions connus :

- **Phénomène de nutrition** :

Le microbiote intestinal ne contient qu'une quantité limitée de substrats exploitables par les bactéries. Les probiotiques possèdent la capacité de consommer les nutriments que les bactéries pathogènes utilisent comme substrat et par conséquence, dès lors qu'on absorbe des probiotiques ceux-ci entrent en concurrence avec bactéries pathogènes et les privent de leur source d'énergie et donc de leur capacité de multiplication.

- Acidification du milieu :

Les probiotiques sont capables de fermenter les matières alimentaires non digérées comme les oligosaccharides par un processus appelé fermentation saccharolytique. Les lactobacilles notamment vont alors produire de l'acide lactique à la suite de cette fermentation ce qui aura pour conséquence d'abaisser le pH intestinal (physiologiquement égal à 6 dans le duodénum et à 7,4 dans l'iléon terminal) afin d'atteindre un pH acide, environnement hostile à de nombreux pathogènes proliférant dans un milieu neutre ou plutôt alcalin

Une étude de *Corsetti et Settani* en 2007 a démontré que la production d'acide par *Lactobacillus sanfranciscensis* dans du pain fermenté avait pour effet d'inhiber la croissance de bactéries non désirées. (33)

- Phénomène de compétition

Au sein de la niche écologique qu'est donc le système digestif, il est important de comprendre que chaque micro-organisme du microbiote intestinal y possède un endroit où les conditions lui seront le plus favorables pour proliférer.

Grace à un mécanisme dit « d'exclusion compétitive » ou encore de « résistance à la colonisation », les probiotiques intestinaux sont capables de concurrencer les autres micro-organismes au niveau de l'occupation des sites de fixations aux cellules épithéliales.

Ainsi l'administration de probiotiques permet de limiter voire empêcher les agents pathogènes de se fixer facilement et potentiellement provoquer des infections aiguës ou chroniques en effet, après une cure d'antibiotiques par exemple, les places qu'occupaient les bactéries commensales sur les sites spécifiques de la paroi intestinale sont alors libres d'accès à certains agents pathogènes comme *Clostridium difficile*. (32)

- Phénomène de renforcement de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal humain ne contient qu'une seule couche de cellules épithéliales séparant la lumière intestinale de la lamina propria sous-jacente, cet espace entre elles est relié par un réseau protéique complexe qu'on appelle « jonctions serrées » à base notamment de protéines transmembranaires : les occludines et les claudines. L'objectif principal des jonctions serrées est de réguler la perméabilité membranaire intestinale.

Une activité sportive intensive entraîne la perte des jonctions serrées et donc perméabilise l'intestin ou « leaky gut » en anglais, cela ouvre la possibilité aux micro-organismes pathogènes mais également des molécules plus volumineuses comme des protéines de pénétrer l'intestin.

Ces jonctions serrées peuvent être renforcées grâce aux probiotiques qui peuvent augmenter et modifier l'expression et la localisation des protéines transmembranaires et donc réguler la perméabilité épithéliale.

Les probiotiques peuvent donc prévenir voire annuler les effets néfastes des micro-organismes pathogènes sur la barrière intestinale. (34)

c) Effets des probiotiques sur le système immunitaire

Les probiotiques, notamment *Lactobacillus casei*, ont la capacité de réguler le système immunitaire afin de réduire et prévenir les potentielles infections ; pour ce faire ils vont jouer un rôle dans le développement et le bon fonctionnement de l'immunité innée et de l'immunité acquise.

Ils vont favoriser la différenciation des cellules B immunitaires en plasmocytes qui eux vont produire des immunoglobulines sécrétoires de type A (sIgA).

Les IgA sont qualifiées de « tolérogéniques », c'est-à-dire qu'elles ont la capacité de neutraliser des micro-organismes nocifs ou pathogènes sans entraîner de réaction inflammatoire importante, en effet les IgA n'activent que très peu le système du complément de l'immunité innée. (35)

Les micro-organismes recouverts par les sIgA ne peuvent plus rejoindre la lamina propria et sont amenés dans la lumière intestinale avec d'être éliminés progressivement par péristaltisme. (36)

Les probiotiques peuvent également moduler la réponse inflammatoire dans le cadre d'une réaction immunitaire : selon l'étude Kok (2023) *Lactobacillus spp* et *Rhodopseudomonas palustris* seraient capable d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 8 (IL-8), l'interféron gamma (IFN- γ) ainsi que le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et à contrario de stimuler la production de cytokines anti-inflammatoire interleukine 10 (IL-10) en favorisant son expression. (37)

Enfin, les probiotiques sont capables de stimuler les cellules T-régulatrices (Treg), qui atténuent les réactions excessives du système immunitaire. (32)

2. Les prébiotiques

a) Définition

Les prébiotiques sont définis selon un rapport de l'ANSES comme étant « des ingrédients alimentaires non digestibles stimulant de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte ».

b) Critères d'inclusions

Pour ce faire ils doivent répondre à certaines obligations physico-chimiques à savoir ne pas être hydrolysé ni absorbé dans le tractus gastro intestinal supérieur ainsi qu'être capable ne pas être altéré en milieu acide gastrique.

Il est important de préciser que les prébiotiques ne sont pas des micro-organismes vivants mais des fibres alimentaires solubles jouant le rôle de substrats consommés par les probiotiques.

c) Composition chimique

Les prébiotiques sont principalement constitués d'oligosaccharides complexes non digestibles par les enzymes humaines, on peut citer notamment les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS), et les oligosaccharides dérivés du lait humain (HMO) ainsi que d'autres fibres alimentaires comme l'inuline, les bêta-glucanes et les pectines.

d) Mécanismes d'action

Les prébiotiques sont capables d'agir sur le microbiote, les muqueuses ainsi que le système immunitaire via différents moyens :

- Modulation du microbiote intestinal :

Une ingestion suffisante de prébiotiques va entraîner en conséquence une croissance de la population de probiotiques au sein du microbiote et donc par corrélation une diminution de la population de micro-organismes pathogènes.

- Interactions avec les cellules épithéliales :

Lorsque les oligo- saccharides ingérés entrent en contact avec les cellules épithéliales intestinales vont être capable de se fixer à des récepteurs « peptidoglycane recognition protein » (PGIYRP) et cette liaison inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

Il arrive que certains prébiotiques absorbés au niveau de la barrière intestinale entrent en contact avec des cellules immunitaires circulantes.

Les cellules dendritiques au contact des prébiotiques vont également stimuler les lymphocytes T CD4+, ainsi les GOS sont capables d'augmenter la sécrétion d'IL-10 par les T régulateurs. (38)

- Les Acides gras à chaîne courte (AGCC) :

Les prébiotiques peuvent agir de manière indirecte également : en étant utilisés comme substrats par les micro-organismes commensaux, la fermentation microbienne des prébiotiques aboutit à des AGCC, notamment le butyrate, le pyruvate, l'acétate et le propionate qui peuvent entrer en contact avec les cellules épithéliales intestinales ainsi que les cellules immunitaires innées ou adaptatives et ainsi stimuler certaines voies de signalisation. (39)

Autre terme important à connaître est « symbiotique », qui consiste en des produits combinant les prébiotiques et les probiotiques. Cette association bénéfique va permettre d'augmenter l'efficacité des bactéries probiotiques parce qu'en partie les prébiotiques augmentent leur survie.

3. Les régimes alimentaires

Le régime alimentaire est un facteur important qui peut moduler la composition et la fonction du microbiote intestinal :

a) Aliments favorisant les bactéries commensales :

Les aliments riches en fibres ainsi qu'en composés polyphénoliques ont pour bénéfices de favoriser la croissance des *Bifidobacterias* et des *Lactobacilli*.

On retrouve notamment une haute teneur de fibres et en polyphénols dans les fruits et légumes comme les figues, pruneaux, framboises, choux ou artichauts, également dans des légumineuses comme les lentilles ou haricots blancs, dans des céréales notamment les complètes comme l'avoine et enfin les fruits à coques ou graines comme les sons de blé ou d'avoine et les noix.

Une étude en 2016 a mis en évidence les bienfaits d'un régime méditerranéen riche en fibres sur le microbiote intestinal. (40)

Les aliments riches en prébiotiques évoqués plus haut vont également représenter des alliés de poids pour les bactéries commensales : la chicorée est très riche en inuline, l'ail, les oignons sont riches en FOS et en inuline tous comme les légumineuses également, les bananes sont riches en amidon résistant, une forme d'amidon pouvant atteindre le côlon sans être hydrolysé et enfin les pommes sont riches en pectine.

Ces fibres évoquées plus haut vont donc être fermentées par les bactéries commensales et produire des AGCC bénéfiques pour la santé intestinale. (41)

b) Aliments favorisant les bactéries pathogènes :

A contrario, un régime alimentaire à base de produits riches en acide gras saturés qu'on retrouve dans le beurre, en sucres raffinés comme les sodas, en viandes rouges et alcool vont favoriser la colonisation de bactéries potentiellement pathogènes comme les Bacillota (*Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*). (42)

Les régimes riches en fibres et en nutriments adéquats peuvent favoriser la croissance de bactéries bénéfiques, tandis que les régimes riches en graisses et en sucres peuvent favoriser la croissance de bactéries nuisibles.

On peut également présenter la notion de lactofermentation et donc les aliments lactofermentés dans les régimes alimentaires pouvant moduler le microbiote intestinal :

c) Aliments lactofermentés

La lactofermentation est une technique ancestrale déjà utilisée en Mésopotamie en -3000 avant JC qui avant tout a une utilité de conservation longue durée des aliments pour pallier les techniques de stérilisation qui n'existaient pas à cette époque néanmoins les aliments lactofermentés ont également des bienfaits nutritifs et des bienfaits pour le microbiote intestinal :

La lactofermentation est une réaction qui se réalise strictement en milieu anaérobie, à la surface des aliments à fermenter se trouvent divers micro-organismes dont les bactéries lactiques, celles-ci vont prendre le dessus en l'absence d'air sur les autres bactéries et vont consommer le glucose des aliments présents comme substrat pour le transformer en acide lactique.

Le milieu va alors s'acidifier progressivement pour aboutir au même résultat que la fermentation saccharolytique évoquée plus haut : le milieu acide va être hostile aux autres micro-organismes potentiellement néfastes qui vont être éliminés au profit des bactéries lactiques qui vont-elles proliférer.

Lorsque le milieu atteint environ le pH de 4, les bactéries lactiques s'inhibent et le produit fini devient stable et propice à la conservation : l'acidité et l'absence d'air empêchent toute putréfaction.

La lactofermentation va avoir la capacité d'augmenter la biodisponibilité des nutriments présents dans les aliments fermentés en effet les bactéries lactiques vont casser certaines macromolécules afin de rendre accessible certains nutriments tel que le fer ou le zinc notamment qui possèdent des propriétés intéressantes pour les défenses immunitaires que nous développerons plus tard. (43,44)

Les aliments lactofermentés sont une importante source de prébiotiques mais également de probiotiques grâce à cette importante source de bactérie lactiques qui va pouvoir coloniser et renforcer le microbiote intestinal. (45)

Parmi les aliments lactofermentés les plus courants on retrouve notamment : la choucroute qui n'est rien d'autre que du chou lactofermenté, des produits à base de lait fermenté comme les yaourts ou le fromage, le pain au levain, les cornichons et olives et enfin certaines boissons comme les kéfirs de fruits par exemple.

4. Effets indésirables des probiotiques

A ce jour, peu d'études ne se sont intéressées aux effets indésirables des probiotiques et ils sont considérés à tort comme n'ayant aucun effet néfaste, néanmoins on rapporte quelques cas dans la littérature d'effets indésirables observés :

Notamment des risques infectieux avec des translocations bactériennes vers des sites extra-intestinaux pouvant entraîner un passage vers la circulation générale et donc un risque de septicémie : en général les bactéries seront tuées dans les organes lymphoïdes bien avant mais chez des patients immunodéprimés, des cas d'endocardites ont été signalés à la suite de prises de lactobacilles. (46)

D'un point de vue métabolique, des cas d'acidose lactique ont été observés à la suite d'une trop forte consommation de probiotiques à base de lactobacilles entraînant une importante hausse de D-lactates se manifestant par de l'hyperventilation ou des encéphalites chez le sujet. (47)

L'efficacité des souches de probiotiques pourrait donc être variable selon le contexte physiopathologique d'un sujet et nécessiterait certaines précautions d'emploi malgré leurs vertus évidentes.

VI. MICRONUTRIMENTS

Un micronutriment est un nutriment qui va jouer un rôle fondamental pour le bon fonctionnement des métabolismes de l'organisme et son maintien en bonne santé.

Le micronutriment est, sauf quelques cas, obligatoirement apporté par l'alimentation contrairement à certains macronutriments notamment certaines protéines qui sont des enchainements d'acide aminés dont certains peuvent être produits par l'organisme. Son apport, nécessaire en petite quantité va donc apporter une valeur dite fonctionnelle à l'assiette de l'homme et non pas une valeur énergétique.

A. Les Vitamines

Les vitamines sont des composés organiques azotés divisés en deux classes : les vitamines hydrosolubles dont l'assimilation fait intervenir des mécanismes de transport et d'endocytose, ce sont les vitamines C ainsi que les 8 vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B4, B5, B6, B9, B12) alors que les vitamines liposolubles sont dépendantes de l'absorption et digestion lipidique, ce sont les vitamines A, D, E et K.

A noter également que les vitamines B5, B9, B12 et K peuvent également être synthétisées par le microbiote intestinal alors que la vitamine D, elle, est uniquement synthétisée à partir de l'ergocalciférol sous effet des UV de la lumière du soleil. (48)

1. Les vitamines hydrosolubles

a) Vitamine C

La vitamine C ou acide L-ascorbique de sa dénomination chimique est une vitamine hydrosoluble d'origine exogène pour l'espèce humaine donc obligatoirement apportée par l'alimentation.

L'acide ascorbique, de formule chimique $C_6H_8O_6$ est une lactone à 6 carbones avec une structure similaires aux hexoses (figure 8). D'un point de vue chimique, c'est un agent réducteur (un donneur d'électrons). Les électrons de l'acide ascorbique sont responsables de tous les effets physiologiques connus. (49)

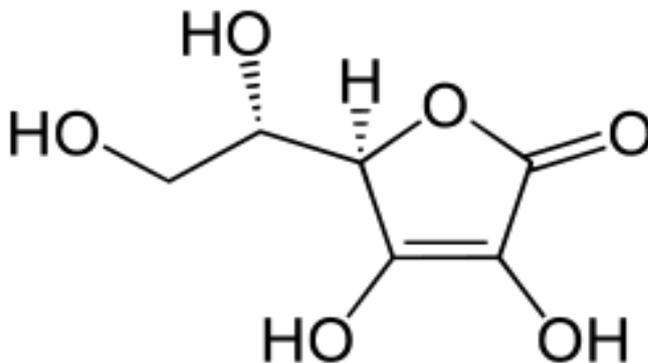


Figure 8: Structure de l'acide L-ascorbique (50).

- Métabolisme de la vitamine C

La vitamine C a la spécificité de pouvoir être absorbée sous deux formes à savoir l'acide ascorbique mais également l'acide déhydroascorbique (DHA), forme stable de la vitamine C après une perte de deux électrons (figure 9).

- **Propriétés biochimiques et physiologiques de la vitamine C**

- Rôle anti-oxydant

La vitamine C fait partie des anti-oxydants que l'on retrouve dans l'alimentation au même titre que la vitamine E, le zinc, le sélénium et le β -carotène. Ses propriétés réductrices puissantes lui sont conférées grâce à son groupement ène-diol.

La vitamine C va permettre la dégradation des radicaux libres oxygénés en piégeant les espèces dérivées de l'oxygène (ERO) comme le radical hydroxyle ou l'anion superoxyde afin de protéger les milieux intra- et extra-cellulaires.

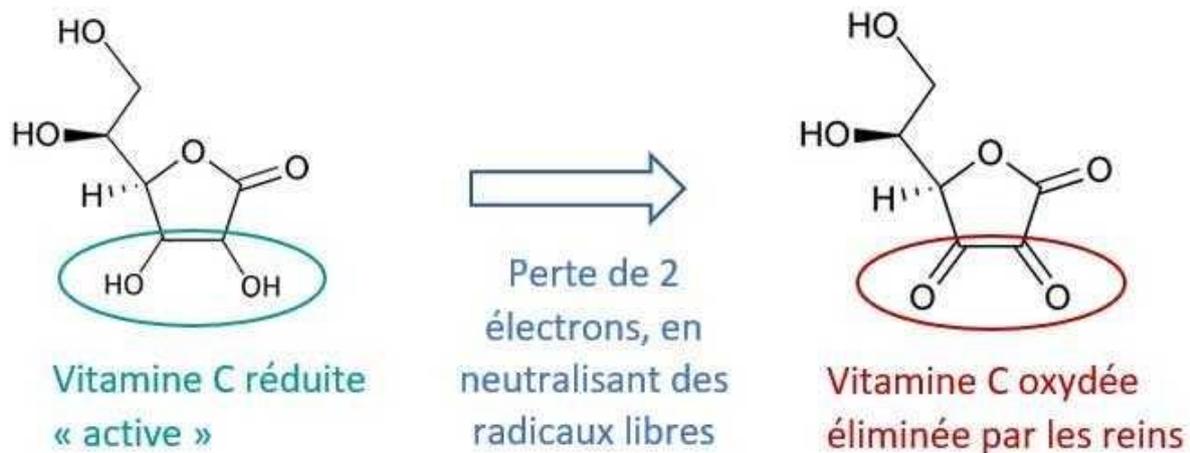


Figure 10: Activité antioxydante de la vitamine C (54).

L'activité antioxydante de l'acide ascorbique est inversement proportionnelle à sa concentration plasmatique.

- Métabolisme du fer

L'acide ascorbique permet de faciliter l'absorption du fer non hémérique via une réaction de réduction des ions ferriques Fe^{3+} en ions ferreux Fe^{2+} plus facilement absorbables ainsi que via une chélation des ions ferriques. Il existe de ce fait une relation dose-effet (pour des doses d'acide ascorbiques de 10 à 100 mg) entre la quantité d'acide ascorbique ingérée et le coefficient d'absorption intestinale du fer. (55)

- Rôle immunitaire

L'acide ascorbique possède un rôle immunitaire en augmentant la mobilité et le chimiotactisme des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, en favorisant la différenciation des lymphocytes et en protégeant les membranes de ces leucocytes de potentielles attaques oxydatives ce qui va favoriser l'activité bactéricide des polynucléaires. (56)

- Sources nutritionnelles

L'apport nutritionnel conseillé en vitamine C varie selon l'âge, l'état physiologique ainsi que selon le mode de vie du sujet : chez le nourrisson on estime un ANC à 40mg/j, chez l'enfant entre 60 et 100mg/j et à partir de l'âge adulte on considère que 110mg/j suffisent néanmoins des cas particuliers existent comme chez la femme enceinte dont les besoins sont accrus avec un ANC à 120mg et par exemple chez les patients fumeurs qui nécessitent au moins 130mg/j.(Annexe 1)

Parmi les sources alimentaires en vitamine C on retrouve notamment les fruits comme le cassis, les agrumes tels que l'orange ou pamplemousse ainsi que des légumes, en particulier les poivrons ou des herbes aromatiques comme le persil. (51)

Tableau 1 : Principales sources alimentaires en vitamine C (teneur en vitamine C pour 100g d'aliment) (47)

Nom (aliment)	Teneur moyenne en vitamine C (en mg/100g)
Cerise acérola	2850
Goyave	492
Cassis	181
Persil frais/Persil séché	177/137
Citron	129
Poivron jaune	126
Clémentine/Mandarine	49,2
Orange	47,5

2. Les vitamines liposolubles

a) Vitamine D

- Généralités

La vitamine D est une vitamine liposoluble possédant deux origines soit alimentaire ou endogène au niveau de la peau par action des rayons solaires ultraviolets qui photolysent le 7-déhydrocholesterol en pré-vitamine D₃ (cette synthèse se retrouve réduite chez les personnes âgées et chez les personnes à peau très pigmentée notamment noire).

Il existe également deux formes de vitamine D : la vitamine D₂ ou ergocalciférol d'origine végétale (champignons comme les cèpes ou chanterelles et levures) et la vitamine D₃ ou cholécalciférol d'origine animale que l'on retrouve dans des poissons gras le saumon ou hareng fumé, œufs, produits lactés enrichis tel que le beurre ou enfin dans des foies d'animaux comme le foie gras de canard.

Ces deux formes possèdent la même activité biologique à savoir maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphore ainsi que la minéralisation des tissus osseux et cartilagineux.

- **Structure**

La vitamine D possède une structure chimique de type stéroïdienne avec un noyau B du cycle cyclopentanophénantrénique ouvert (dit « sécostéroïde »).(figure 11)

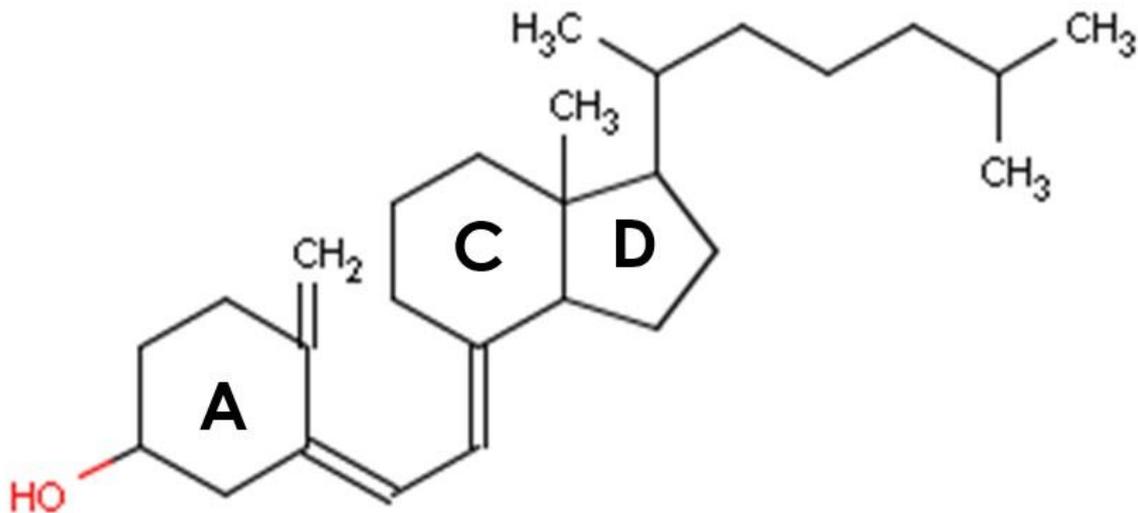


Figure 11: Structure chimique du cholécalférol vitamine D3

- **Métabolisme**

Afin d'exercer une action métabolique, la vitamine D subit successivement deux hydroxylations :

- 1^{ère} hydroxylation hépatique :

La 1^{ère} au niveau hépatique au sein des microsomes, la vitamine D va subir une hydroxylation via une 25-hydroxylase de la famille des cytochromes P450 au niveau du carbone 25 pour donner la **25(OH)D₃** ou calcifédol.

A noter que la 25-hydroxylase ne subit aucun rétrocontrôle négatif, de ce fait la quantité de **25(OH)D₃** est directement proportionnelle à la quantité ingérée et/ou synthétisée de vitamine D.

La **25(OH)D₃** représente la principale forme circulante de réserve en vitamine D et elle possède une longue demi-vie (20 à 29 jours).

- 2^{ème} hydroxylation rénale :

Le 2^{ème} hydroxylation a lieu au niveau rénal dans les mitochondries du tubule contourné distal toujours par une hydroxylase cytochrome P450 dépendante mais au niveau du carbone 1 cette fois pour donner le **1,25(OH)₂D₃** ou calcitriol.

La **1,25(OH)₂D₃** représente la forme biologiquement active de vitamine D, elle va agir comme une hormone stéroïdienne pouvant réguler le métabolisme phosphocalcique ainsi que la minéralisation osseuse et voit alors sa synthèse contrôlée par rapport à la **25(OH)D₃** : elle peut être stimulée par la parathormone ou par une hypo-calcémie, phosphorémie et être inhibée par elle-même via un auto-rétrocontrôle négatif ou encore par les corticoïdes.

La demi-vie de la **1,25(OH)₂D₃** est beaucoup plus courte (environ 12h). (48)

- **Equilibre phosphocalcique**

La vitamine D favorise la minéralisation osseuse et celle du cartilage de croissance en augmentant les concentrations extracellulaires en calcium et en phosphates grâce à une stimulation de l'absorption calcique duodénale au niveau gastrique par les canaux calciques membranaires et en stimulant également la réabsorption du calcium et du phosphore filtré au niveau rénal (à hauteur de 1%). (48)

Elle possède également une action locale sur les cellules osseuses en régulant la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes.(57)

- **Rôle immunitaire de la vitamine D**

La vitamine D possède également une fonction immunomodulatrice en activant les systèmes de différenciation et d'activité cytotoxique des macrophages et des monocytes et en modulant la prolifération et l'activité des lymphocytes T et B. (58)

La vitamine D possède la capacité de freiner les médiateurs pro-inflammatoires : lorsque les monocytes et macrophages sont activés, ceux-ci vont sur-exprimer la 1alpha hydroxylase ainsi que le récepteur de la vitamine D (VDR), récepteur de type Toll donc crucial dans la réponse immunitaire innée. L'activation du VDR va induire une diminution des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 ou l'IFN- γ ainsi qu'une augmentation des cytokines anti-inflammatoires notamment l'IL-10. La 1,25(OH)₂D produite localement va activer les mécanismes de phagocytose ainsi que la synthèse de peptides antimicrobiens notamment la cathélicidine, considérée comme un antibiotique naturel jouant un rôle important dans la défense de première ligne contre les agents infectieux. (59) (60)

- **Sources et apports de vitamine D**

Environ 30 à 40% des besoins quotidiens en vitamine D proviennent de sources alimentaires animales donc de cholécalférol avec comme sources principales : l'huile de foie de morue, les poissons gras comme le hareng ou saumon, les jaunes d'œuf ou encore les produits laitiers comme le beurre. (Cf.)

Mais la majorité des besoins de l'homme en vitamine D sont couverts par la synthèse de cholécalférol au niveau de la peau. (Environ 60-70%) (48)

Tableau 2: *Principales sources alimentaires en vitamine D (teneur en vitamine D pour 100g d'aliment).* (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne (en µg/100g)
Huile de foie de morue	250
Foie de morue	100
Hareng fumé	22
Truite arc-en-ciel	15
Jaune d'œuf	2,1

- **« Statut optimal » en vitamine D**

Il est difficile d'évaluer le statut vitaminique D normal (la concentration sérique de 25(OH)D) car il peut varier selon l'ensoleillement des différentes saisons ainsi que selon la latitude géographique.

Ainsi pour la vitamine D il est plus judicieux de parler de valeurs recommandées plutôt que de valeurs de références, néanmoins il a été déterminé un seuil à partir duquel des effets indésirables toxicologiques peuvent apparaître dû à une hypervitaminose D ainsi qu'un seuil de carence et de déficit donc d'hypovitaminose D :

La carence en vitamine D est définie par une concentration sérique **< 10ng/ml** mais le seuil de la population générale est plutôt estimé à **< 20ng/ml**. Cette carence se manifeste chez l'enfant par du rachitisme caractérisé par des déformations osseuses et des troubles de la marche, chez l'adulte cela peut se manifester par de l'ostéomalacie entraînant des douleurs osseuses ainsi que des risques de fissures ou par des myalgies des membres inférieurs.(62)

Le seuil de surdosage en vitamine D quant à lui est estimé à **50-60ng/ml** et celui de l'intoxication à **150ng/ml** et peut entraîner des signes digestifs et ostéoarticulaires assez graves ainsi qu'une atteinte rénale par formation de lithiases.(48)

b) **La vitamine E**

- **Généralités**

La vitamine E est une vitamine liposoluble de la famille des tocophérols : l' α -tocophérol est la forme que l'on appelle communément vitamine E mais il existe également 3 autres formes dans cette même famille qui sont le β -tocophérol, le γ -tocophérol et le δ -tocophérol. Ces tocophérols possèdent également beaucoup de similitudes avec une autre famille appelée tocotriénols (l' α -tocotriénol, β -tocotriénol, γ -tocotriénol et le δ -tocotriénol) et par conséquent d'un point de vue nomenclature biochimique on appelle vitamine E tous les dérivés tocophérols (T) et tocotriénols (T3).

Un tocophérol se compose d'un cycle chromanol mono-, di-, ou tri-méthylé et d'une chaîne carbonée latérale saturée de 16 carbones.

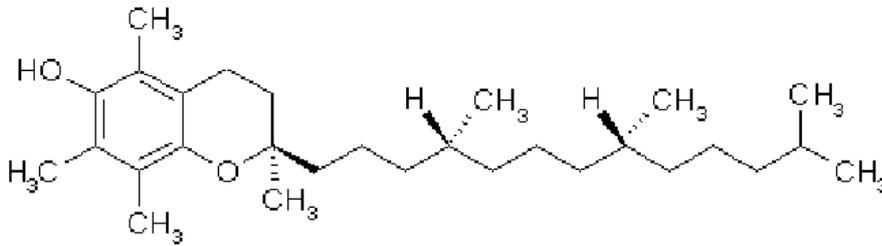


Figure 12: Structure chimique de la vitamine E α-tocophérol (63)

On ne retrouve pas de biosynthèse de vitamine E chez les animaux mais plutôt dans les algues, certaines plantes comme les épinards ou chez les champignons. (64)

- **Métabolisme**

Etant liposoluble, la vitamine E est absorbée au niveau intestinal en présence d'autres lipides avec un taux d'absorption variable entre 20 à 80% car il y a des mécanismes de compétition d'absorption entre la vitamine E et d'autres molécules comme l'acide rétinoïque, les phytostérols ou encore l'alcool éthylique.

Une malabsorption lipidique peut donc entraîner une carence en vitamine E.

- **Fonctions physiologiques de la vitamine E**

- **Action antioxydante de la vitamine E**

Tous les tocophérols et tocotriénols sont de puissants anti-oxydants via leur capacité à éliminer des radicaux peroxydes lipidiques en cédant de l'hydrogène du groupe phénolique du cycle chromanol.

L'alpha-tocophérol est néanmoins la forme la plus active et la seule reconnue pour répondre aux besoins physiologiques humains, elle joue un rôle essentiel dans la protection des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique. (65)

- **Rôle immunitaire de la vitamine E**

La membrane cellulaire joue un rôle clé dans la réponse immunitaire et il est constaté que la concentration intracellulaire en alpha tocophérol est plus élevée dans les cellules immunitaires que dans les autres cellules.(66) (67)

Le taux sérique d'alpha tocophérol diminue au cours de l'âge ainsi que les fonctions immunitaires cellulaires avec le vieillissement physiologique, une étude chez des sujets ayant reçu une dose de 800mg d'alpha tocophérol a montré qu'un apport plus élevé en vitamine E permet de maintenir les fonctions immunitaires du sujet âgé.

La vitamine E joue également un rôle dans la différenciation des lymphocytes T immatures du thymus. (67)

- **Sources alimentaires et apports**

On retrouve les tocophérols dans les produits d'origine animale notamment dans les graisses grâce à leur propriété lipophile ou d'origine végétale principalement dans les céréales comme le seigle, blé ou avoine et dans les huiles végétales comme l'huile d'olive, de tournesol ou d'arachide.

Les tocophérols d'origine végétale représentent les principales sources principales de vitamine E mais certains fruits et légumes en contiennent en faible quantité comme le melon, la banane, les épinards et les poireaux.

Tableau 3: Principales sources alimentaires en vitamine E (teneur moyenne en vitamine E pour 100g d'aliment) (61)

<i>Nom (aliment)</i>	<i>Teneur moyenne (mg/100g)</i>
Huile de tournesol	57,3
Huile d'avocat	45,3
Poivre de cayenne/Piment de cayenne	29,8
Paprika	29,1
Amande grillée	23,9
Huile d'olive vierge extra	22,3
Noisette	16,3

3. **Les oligo-éléments**

Cf VIII

4. **Les polyphénols**

a) **Généralités**

Les polyphénols ou composés phénoliques sont des molécules organiques appartenant au règne végétal, on peut donc les retrouver dans les différentes parties de certaines plantes que ce soit dans les feuilles, les racines ou leurs fruits, par suite du métabolisme secondaire de celle-ci (ils ne participent pas ni au développement ni à l'assimilation de nutriments de la plante).

Les polyphénols sont classés selon leur structure, leur nombre de noyaux aromatiques ainsi que les éléments structuraux qui vont lier ces noyaux : l'élément structural de base est un noyau phénolique à 6 carbones lié de façon directe à au moins un groupe hydroxyle OH libre ou engagé dans une autre fonction qui peut être un éther, un ester ou un hétéroside.

On distingue alors deux catégories de polyphénols : les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes.

- **Polyphénols simples**

- Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont donc des polyphénols simples avec au moins une fonction carboxyle et un hydroxyle phénolique et contenant deux sous classes :

les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique, on les retrouve dans pratiquement toutes les épices et certains fruits rouges.

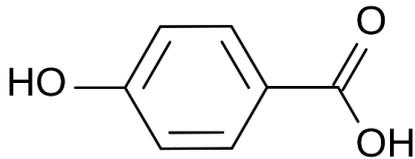


Figure 13: Structure chimique de l'acide parahydroxybenzoïque dérivé de l'acide hydroxybenzoïque.

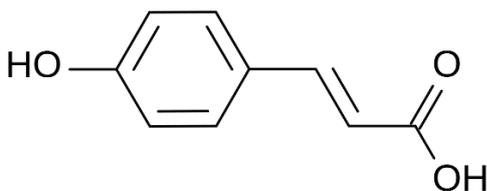


Figure 14: Structure de l'acide paracoumarique dérivé de l'acide hydroxycinnamique

- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques simples composés d'un squelette de 15 carbones constitués de deux noyaux aromatiques ainsi que d'un hétérocycle central pyranique.(figure 15)

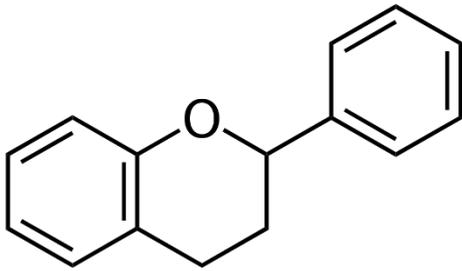


Figure 15: Squelette carboné de base d'un flavonoïde (2-phenylchromane).

Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants des polyphénols, ils jouent un rôle clé dans la pigmentation des fleurs, dans la défense des plantes contre les animaux herbivores et contre les agressions du rayonnement ultraviolet UV. On les retrouve notamment dans les myrtilles, le cassis mais également le thé ou le vin.

- Propriétés des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent notamment une puissante activité antioxydante en piégeant notamment les espèces réactives de l'oxygène comme les radicaux hydroxyles -OH ou les anions superoxydes ou par chélation des métaux de transitions tels que le fer Fe^{2+} ou le cuivre Cu^+ qui lorsqu'ils s'auto-oxydent vont produire des ERO, ainsi en bloquant leurs réactions redox, les flavonoïdes permettent une action antioxydante. (65)

Ils possèdent également une activité anti-allergique notamment la quercétine (que l'on retrouve dans les oignons rouges ou les pommes) via une inhibition de l'AMPc phosphodiesterase et de la Ca^{++} ATPase qui favorisent la libération d'histamine par les polynucléaires basophiles et les mastocytes. (68) (figure 16)

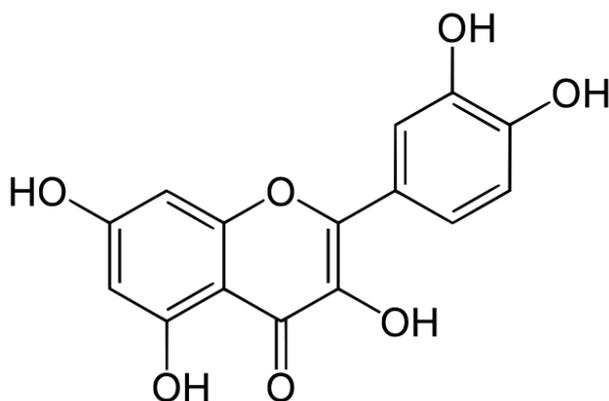


Figure 16: Structure de la quercétine.

L'action des flavonoïdes sur le système immunitaire semble encore complexe à élucider néanmoins il a été mis en évidence une capacité à diminuer l'activation du complément et donc la réponse inflammatoire mais également une activité antibactérienne et antivirale face à différentes souches notamment face au VRS. (67)

- Diarylheptanoïdes (Curcuminoïdes)

Les diarylheptanoïdes ou plus communément appelés curcuminoïdes, sont des polyphénols simples caractérisés par la présence de deux groupements aryles reliés par une chaîne linéaire de sept carbones (heptane) (figure 17).

Comme leur nom l'indique, on retrouve notamment les curcuminoïdes dans le curcuma :

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante herbacée vivace de la famille des Zingibéracées dont le rhizome est utilisé sous forme de poudre en médecine traditionnelle indienne et chinoise pour ses nombreuses propriétés thérapeutiques grâce à son principal composé bioactif : la curcumine.(69)

La curcumine ou diféruloylméthane est un polyphénol curcuminoïde que l'on retrouve principalement dans le rhizome du curcuma. Elle est également le pigment naturel responsable de la couleur jaune caractéristique de la plante.

Structurellement, la curcumine comprend deux unités phénoliques liées par une chaîne de sept carbones contenant des groupes β -dicétoniques (figure 17).

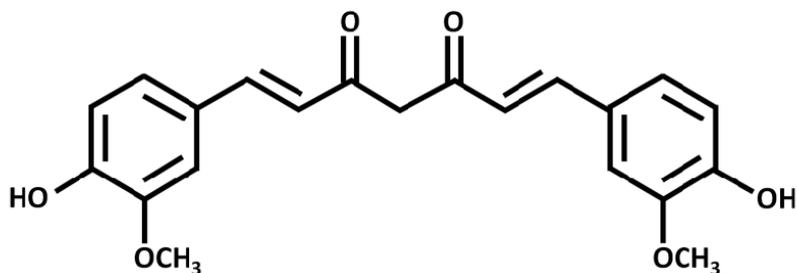


Figure 17: Structure de la curcumine (polyphénol curcuminoïde).

La curcumine possède diverses propriétés pharmacologiques notamment anti-inflammatoires via une inhibition des cyclooxygénases-2 (COX-2) et lipoxygénases (LOX), réduisant ainsi la production de prostaglandines pro-inflammatoires, également des propriétés antioxydantes grâce aux groupes β -dicétoniques en piégeant les radicaux libres et en stimulant l'activité d'enzymes antioxydantes endogènes comme la superoxyde dismutase (SOD).(70)

La curcumine possède aussi un rôle immunomodulateur en étant capable d'inhiber la production de cytokines pro inflammatoires comme IL-1 et IL-6 ainsi que moduler les tempêtes cytokiniques observées chez les patients COVID-19. (71)

Elle possède également un rôle neuroprotecteur contre certaines affections neurodégénératives, un rôle hépato protecteur ainsi qu'une activité antitumorale.(70)

De nature hydrophobe, la curcumine est pratiquement insoluble dans l'eau et subit un métabolisme très rapide avec une importante clairance hépatique. Tout ceci entraîne une biodisponibilité très faible de la curcumine après ingestion de curcuma base par voie orale.

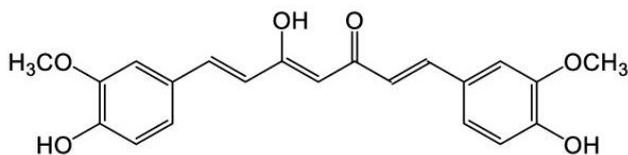
Ainsi plusieurs formulations ont été développées afin d'améliorer sa biodisponibilité et ainsi son efficacité thérapeutique :

- Curcuma + Pipérine :

La pipérine est un alcaloïde retrouvé dans les graines de poivre noir de Kâmpôt. Elle possède des propriétés communes avec la curcumine grâce à une structure moléculaire similaire (notamment l'activité antioxydante) (figure 18).

L'intérêt de la pipérine réside surtout dans sa capacité à inhiber les enzymes clés des voies métaboliques de la curcumine comme l'arylhydrocarbone hydroxylase (AHH) ou le cytochrome P450. L'inhibition de ces enzymes par la pipérine permet une franche augmentation de la concentration en curcumine active. L'administration de curcumine associée à la pipérine multiplie sa biodisponibilité par 20.

(A) Curcumine



(B) Pipérine

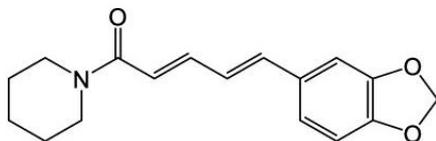


Figure 18: Structure de la Curcumine (A) et de la Pipérine (B).

- Curcuma + Phospholipides :

Grace a son caractère hydrophobe et donc lipophile, l'association de la curcumine avec des phospholipides comme les lécithines de soja ou de colza améliorent globalement son absorption par l'organisme.

L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) a fixé la dose journalière admissible (DJA) à 180mg de curcumine par jour pour un adulte de 60kg. (72)

Le curcuma et la curcumine sont bien tolérés à doses modérées mais dans les formulations améliorant la biodisponibilité, la dose ingérée peut facilement dépasser la DJA et ainsi la curcumine peut induire des troubles gastro-intestinaux comme des nausées ou diarrhées ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses comme une potentialisation d'effet en cas de prise d'anticoagulants par exemple.(73)

- **Polyphénols complexes**

- Les tanins

Les tanins sont des acides phénoliques complexes que l'on retrouve en général dans les vacuoles des cellules végétales. D'un point de vue anecdotique les tanins portent ce nom car ils sont capables de tanner le cuir en se combinant à certaines protéines.

On distingue deux groupes de tanins : les tanins hydrolysables, sont des esters de D-glucose et d'acide gallique, ils sont facilement hydrolysables par voie chimique ou via des tannases (voie enzymatique) et les tanins condensés ou encore proanthocyanidines, sont des polymères d'unités flavanes liées entre les carbones C4 et C6 ou C8.

5. **Acides gras**

- **Rappels**

Les acides gras (**AG**) sont des molécules que l'on retrouve dans les matières grasses mais rarement sous forme libre. Ce sont en général des acides monocarboxyliques de structure **R-COOH** avec le radical **R** étant une chaîne aliphatique hydrocarbonée de longueur qui variable de 2 à 32 carbones, leur conférant leur caractère hydrophobe (figure 19).

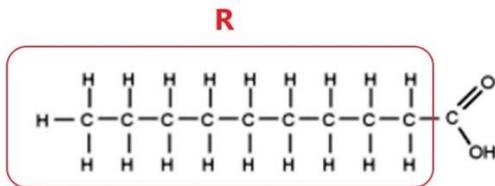


Figure 19: Formule développée d'un acide gras saturé avec sa chaîne hydrocarbonée R et son groupement carboxylique.

Cette chaîne peut contenir ou non des doubles liaisons qui classeront l'AG d'acide gras saturé (**AGS**) s'il n'en possède aucune ou d'insaturé (**AGI**) ou polyinsaturé (**AGPI**) selon le nombre de doubles liaisons qu'il possède (entre 1 et 6) comme illustré ci-dessous (figure 20). Un AG possède toujours une extrémité carboxyle ainsi qu'une extrémité méthyle (figure 20).

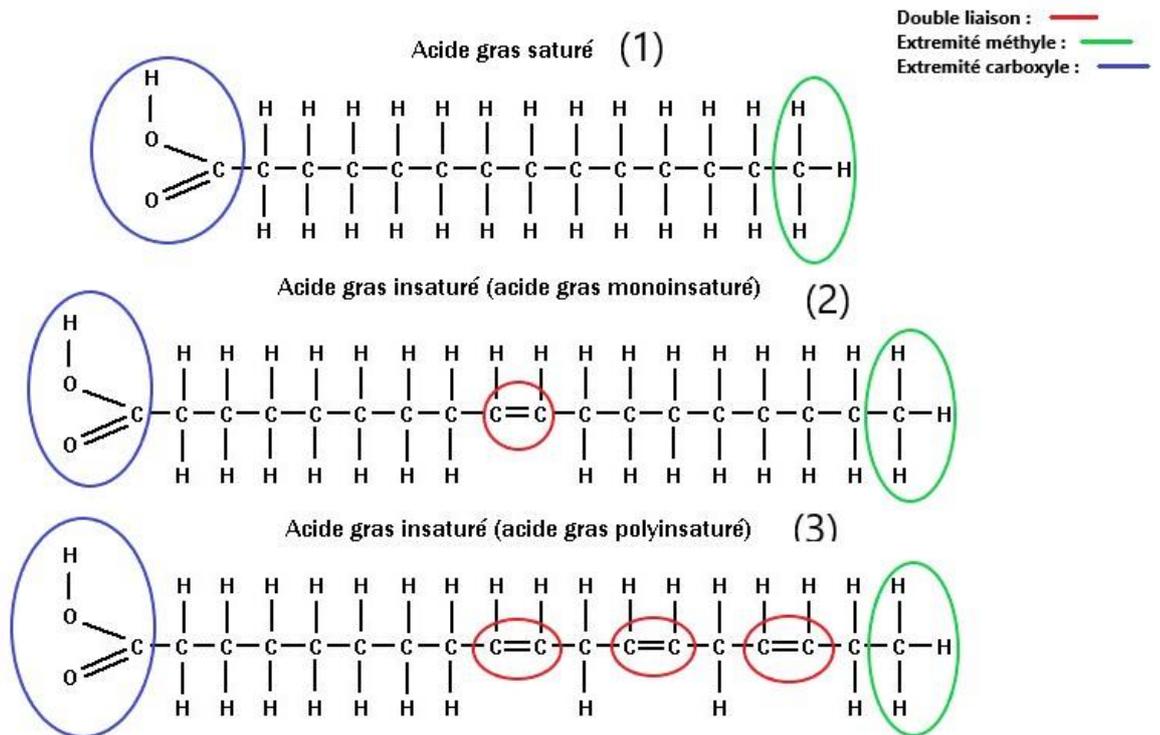


Figure 20: Schéma de formules développées d'acide gras saturé, insaturé et polyinsaturé.

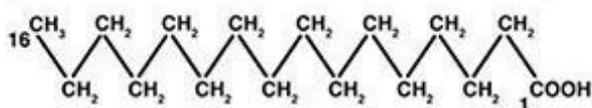
La longueur de la chaîne carbonée va également permettre de classer les AG en différentes catégories : les acides gras volatiles (**AGV**) possèdent 2 à 4 carbones, les acides gras à chaîne courte (**AGCC**) possèdent au maximum 10 carbones et enfin les acides gras à chaîne moyenne et longues de 12 à plus de 16 carbones.

- **Nomenclature des AG**

Selon l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée), les acides gras sont notés par la nomenclature suivante : « **n:m** », avec **n** représentant le nombre d'atomes de carbone et **m** le nombre de double liaison.

Ils possèdent également un nom d'usage non systématique pour les plus courant que l'on retrouve dans la littérature en plus de leur dénomination chimique contenant leur nombre de carbones ainsi que le suffixe -oïque.

Par exemple : l'acide palmitique (nom d'usage) que l'on retrouve notamment dans l'huile de palme est un acide gras saturé nommé acide hexadécanoïque (16 carbones) de nomenclature internationale (16:0) car ne possédant aucune double liaison (figure 21).



Acide palmitique

16:0

Figure 21: Formule semi développée de l'acide palmitique (16:0).

Pour les **AGI** ou **AGPI**, on distingue deux nomenclatures : une nomenclature internationale normalisée où la chaîne aliphatique est numérotée en démarrant du carbone du groupement carboxylique et on utilise alors le symbole delta (**δ**) dans la formule suivante **Cn :x**, delta avec **n** représentant toujours le nombre de carbones, **x** le nombre de double liaison et le delta précise la position des doubles liaisons en partant du carboxyle. Cette nomenclature prend également en compte la configuration dans l'espace des acides gras, ainsi elle précisera si les groupes fonctionnels sont du même côté de la double liaison (Cis) ou s'ils sont de part et d'autre de la double liaison (Trans).

La deuxième nomenclature, dite physiologique ou nomenclature « oméga » va elle plutôt numéroter la position de la double liaison en démarrant du carbone méthyle cette fois et le préciser avec le symbole oméga (**ω**).

Prenons l'exemple de l'acide linoléique que l'on retrouve notamment dans le lin cultivé ; c'est un acide gras polyinsaturé appelé acide octadéca-9,12-diénoïque de formule C18 :2, donc possédant deux doubles liaisons au 9^{ème} et 12^{ème} carbone avec des groupes fonctionnels en cis donc un tout-cis δ 9,12 selon la nomenclature internationale mais en se basant sur la nomenclature oméga à partir de l'extrémité

méthyle, la 1^{ère} double liaison est au carbone 6, il s'agit donc d'un oméga 6 (figure 15).

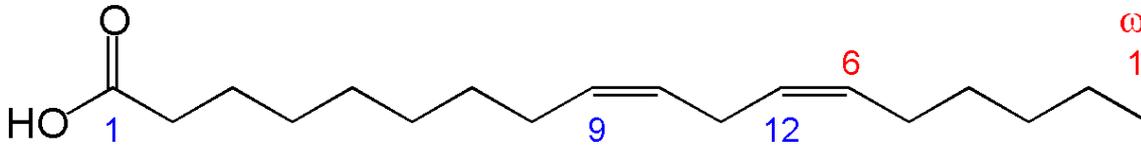


Figure 22: Formule semi développée de l'acide linoléique (C18:2)(74).

- **Acides gras indispensables**

L'organisme humain est incapable de synthétiser des acides gras à 18 carbones possédant plusieurs doubles liaisons, seules certaines bactéries ou végétaux en sont capables, ainsi l'Homme ne peut s'en apporter que via l'alimentation : on les appelle les acides gras indispensables.

On va pouvoir distinguer **3 types d'acides gras** d'un point de vue physiologique :

- Les acides gras indispensables au bon fonctionnement physiologique du corps humain mais que nous sommes incapables de produire.
- Les acides gras conditionnellement indispensables, qui peuvent être produits à partir d'un précurseur apporté par l'alimentation. Leur apport reste tout de même crucial pour les fonctions physiologiques humaines.

Les AG **indispensables** et **conditionnellement indispensables** constituent les acides gras « **essentiels** ».

Tous les autres acides gras appartiennent au 3^{ème} type et sont qualifiés de « **non essentiels** ». (27)

Parmi les acides gras essentiels on y retrouve :

Les acides gras polyinsaturés de type **ω6** dont le précurseur est l'acide linoléique (**LA**), acide gras indispensable qui est le plus **ω6** c'est-à-dire que tous les autres **ω6** peuvent être synthétisés à partir du LA notamment l'acide arachidonique qui possède un rôle physiologique important est classé conditionnellement indispensable sinon on le retrouve au niveau alimentaire dans les chairs animales.

Les acides gras polyinsaturés de type **ω3** dont le précurseur est l'acide alpha-linolénique (**ALA**), acide indispensable qui est également le plus petit **ω3** à partir duquel sont synthétisés tous les autres **ω3** notamment l'acide eicosapentaénoïque (**EPA**) et l'acide docosahexaénoïque (**DHA**), acide gras également indispensable car

non synthétisable en quantité suffisante à partir de l'ALA pour couvrir les besoins physiologiques humains alors que l'EPA est lui conditionnellement indispensable.

- **Action biochimique des ω 3 et ω 6**

Les AGPI ω 3 et ω 6 possèdent un rôle indispensable de synthèse d'eicosanoïdes qui sont des dérivés d'oxydation d'AGPI à 20 carbones, leur précurseur principal est l'acide arachidonique ou ARA (C20 :4 (ω 6)) qui va permettre la production, via une oxydation catalytique par des enzymes de type cyclooxygénases (COX), de prostanoides : les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX) et les prostacyclines (PGI) ou par action d'enzymes de type lipoxygénase (LOX) à des leucotriènes (LT). L'acide eicosapentaénoïque ou EPA (C20:5 ω 3) est également précurseur des eicosanoïdes.

Ces eicosanoïdes LT, PG, TX et PGI agissent telles des hormones autocrines qui jouent un rôle clé dans les mécanismes inflammatoires, dans la contraction des muscles lisses ainsi que dans l'agrégation plaquettaire et donc avec un impact majeur sur les maladies cardio-vasculaires.

- **Rôle immunitaire des oméga 3**

L'EPA et l'DHA agissent sur le système immunitaire via plusieurs mécanismes :

Les ω 3 vont entrer en compétition avec les ω 6 pour la production de prostaglandines et de leucotriènes qui sont pro-inflammatoires lorsqu'elles sont produites à partir des ω 6 (prostaglandines de la série 2 PGE2) et vont ensuite moduler la réponse des cellules immunitaires en favorisant l'expression de cytokines anti-inflammatoires comme l'**IL-10** au détriment de cytokines pro-inflammatoires comme l'**IL-6** ou le **TNF- α** .

Les ω 3 peuvent, grâce à leur capacité à fluidifier les membranes cellulaires, améliorer le mécanisme de phagocytose des macrophages en facilitant la formation de pseudopodes qui ont pour rôle de déplacement du macrophage ainsi que d'engloutir les agents pathogènes. En plus de cela, les ω 3 renforcent la capacité des cellules phagocytaires à cibler les agents pathogènes en augmentant l'expression des récepteurs de surface impliqués dans leur reconnaissance. Ces mécanismes renforcent la première ligne de défense immunitaire contre notamment des infections respiratoires aiguës.

Enfin les ω 3 peuvent être également précurseurs de « médiateurs spécialisés pro-résolution » (MPS), ce sont les résolvines, les marésines et protectines capables de résoudre l'inflammation causée par une réaction immunitaire ainsi que restaurer les tissus cellulaires endommagés.

- **Rapport ω 3/ ω 6**

L'EPA et l'ARA entrent en compétition au niveau des CoX et LoX pour la synthèse de ces molécules, et leurs métabolismes utilisent les mêmes enzymes ($\delta 6$ et $\delta 5$ désaturases) ainsi un excès en $\omega 6$ empêchera un métabolisme optimal des $\omega 3$.

Les eicosanoïdes dérivés des AGPI $\omega 3/\omega 6$ sont des régulateurs de l'inflammation : ceux dérivés de l'ARA ($\omega 6$) sont plutôt pro-inflammatoires et pro-thrombotiques alors que ceux dérivés de l'EPA ($\omega 3$) sont plutôt anti-inflammatoires et antithrombotiques, ainsi les $\omega 3$ et $\omega 6$ agissent globalement de manière opposée.

Par conséquent un excès d'apport alimentaire d'oméga 6 au détriment d'oméga 3 peut entraîner à long terme des pathologies chroniques cardiovasculaires, inflammatoires ainsi qu'une défaillance des défenses immunitaires. (75)

Ainsi l'ANSES a mis en place cette notion de ratio $\omega 3/\omega 6$ afin de déterminer un seuil pour lequel l'alimentation serait suffisamment équilibrée pour éviter la survenue de déséquilibres physiologiques qui peuvent entraîner l'apparition de pathologies inflammatoires chroniques. En effet l'alimentation occidentale est à ce jour beaucoup trop riche en oméga 6 par rapport à la quantité journalière recommandée par l'ANSES (environ 10 à 30 fois).

Depuis 2010, l'ANSES recommande un ratio de 1/5 c'est-à-dire une molécule d'oméga 3 ingérée pour cinq molécules d'oméga 6, l'objectif idéal est bien entendu d'augmenter une consommation en oméga 3 sans forcément réduire son apport en oméga 6.

- **Sources alimentaires en $\omega 3/\omega 6$**

Les sources alimentaires riches en $\omega 3$ sont issues de végétaux terrestres riches en ALA avec notamment le lin sous forme de graines mais également d'huile, tout comme l'huile de colza. On retrouve également les fruits à coques comme les noix, pistaches, noisettes (Tableau 4). Les aliments riches en EPA sont plutôt des animaux marins avec beaucoup de poissons gras comme le hareng, le maquereau, ou le saumon (Tableau 5). (61)

Tableau 4: Principales sources alimentaires d'Acide alpha linoléique (ALA) (teneur en ALA pour 100g d'aliment). (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne en ALA (g/100g)
Huile de lin	53,3
Graine de chia	17,8
Huile de noix	11,9
Huile de colza	7,54
Noix en cerneaux	7,5

Tableau 5: Principales sources alimentaires d'Acide Eicosapentaénoïque (EPA) (teneur en EPA pour 100g d'aliment). (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne en EPA (g/100g)
Huile de foie de morue	8,39
Hareng fumé	3,03
Maquereau fumé	1,48
Saumon fumé	0,63
Truite fumée	0,38

Les oméga 6 sont plutôt retrouvés dans les huiles alimentaires comme l'huile de pépins de raisins, l'huile de tournesol mais également dans les noix de pécan pour les sources végétales et dans la volaille ou les œufs pour les sources alimentaires animales (Tableau 6). (61)

Tableau 6: Principales sources alimentaires en oméga-6 (teneur en ω -6 pour 100g d'aliment). (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne (mg/100g)
Huile de pépins de raisin	63,7
Huile de tournesol	56,3
Noix de pécan	22,1
Graines de sésame	21,2
Amande grillée	12,9
Poulet	3,47
Jaune d'œuf	3,28

VII. LES OLIGO-ELEMENTS

A. Introduction

1. Rappels physiologiques

Le corps humain est constitué de trois groupes d'éléments chimiques à savoir :

- Les éléments dits de structure qui vont composer la masse tissulaire : le carbone (**C**), l'azote (**N**), et l'hydrogène (**H**).
- Les macro-éléments ou éléments minéraux qu'on retrouve dans l'organisme sous forme soit d'électrolytes, d'oxydes ou de sels minéraux : le calcium (**Ca**), le magnésium (**Mg**), le phosphore (**P**), le potassium (**K**), le sodium (**Na**) et le soufre (**S**).
- Les oligo-éléments, présents en très faible quantité dans l'organisme (< 1mg/kg de poids corporel). (76,77)

La distinction entre macro et oligo-éléments va simplement se baser sur un critère quantitatif, à savoir que les éléments minéraux sont quantifiables de manière abondante de l'ordre de la centaine de grammes dans l'organisme contrairement aux oligo-éléments comme mentionné ci-dessus ne sont présents qu'en quantité très faible de l'ordre du milligramme (78)

Et ainsi les éléments structuraux vont constituer à eux seuls plus de 99% des éléments chimiques de l'organisme. (79)

2. Définition

Les oligo-éléments sont des corps simples, inorganiques qui appartiennent à la classe des métaux ou des métalloïdes et pour lesquels il a été démontré qu'ils sont indispensables à la vie humaine et malheureusement ils ne sont pas synthétisés par le corps humain par conséquent ils devront obligatoirement être apportés par l'alimentation.(80,81)

Les oligo-éléments appartiennent à une classe de nutriments répondant à une définition analytique qu'on oppose aux éléments chimiques majeurs du corps humain et donc un oligo-élément est défini par une présence à une teneur inférieure à 1mg/kg de poids corporel.

3. Caractéristiques

Un oligo-élément va être caractérisé comme essentiel selon des critères fixés par Cotzias en 1967 :

- Être présent dans les tissus vivants à une concentration relativement constante
- Entraîner des anomalies structurelles et physiologiques par leur retrait dans plusieurs espèces
- Prévenir ou guérir ces troubles par l'apport du seul élément.

Ces oligo-éléments possèdent une propriété cruciale dans leur rôle « essentiel » au sein de l'organisme en effet : ils ont la faculté de modifier la forme et les propriétés de protéines sur lesquels ils vont se fixer.

Ces oligo-éléments dits essentiels sont au nombre de quinze aujourd'hui, il s'agit : du chrome (**Cr**), le cobalt (**Co**), le cuivre (**Cu**), l'étain (**Sn**), le fer (**Fe**), le fluor (**F**), l'iode (**I**), le lithium (**Li**), le manganèse (**Mn**), le molybdène (**Mo**), le nickel (**Ni**), le sélénium (**Se**), le silicium (**Si**), le vanadium (**V**) et enfin le zinc (**Zn**) (79)

On les oppose aux oligo-éléments dits donc « non-essentiels » auxquels on n'attribue aucune action physiologique, ils ne sont également pas présents dans l'organisme dans un contexte d'homéostasie mais ils possèdent tout de même des propriétés pharmacologiques avérées et vont pouvoir être utilisés dans le cadre de diverses prises en charge thérapeutiques.

Dans ce groupe d'oligo-éléments « non-essentiels » on y retrouve : l'aluminium (**Al**), l'argent colloïdal (**Ag**) qui est notamment utilisé dans le cadre d'états grippaux ainsi que d'infections ORL, le bismuth (**Bi**) qui est à ce jour un oligo-élément spécifique des affections de la sphère ORL qu'elles soient inflammatoires ou infectieuses et enfin l'or (**Au**). (79,80)

4. Mécanismes « d'essentialité » des oligo-éléments

- Liaison métal-protéine

Les métaux n'apparaissent quasiment jamais à l'état d'ions libres dans l'organisme.

Les oligo-éléments vont pouvoir former des complexes avec les protéines du fait qu'ils sont en majorité des éléments de transition avec des orbitales incomplètes à l'état ionisé et vont donc former des orbitales d'hybridation avec des atomes voisins (des protéines) appelés ligands qui vont fournir par coordinance les deux électrons occupant la nouvelle orbitale.

Les métaux vont donc présenter deux types de liaisons avec les protéines :

Des liaisons de coordination : ces liaisons sont celles de tous les oligo-éléments métalliques avec les protéines et peuvent former ce qu'on appelle des métalloprotéines si le complexe formé est difficilement dissociable

Des liaisons ioniques : cela va être le cas pour les métaux alcalins ou alcalino-terreux (annexe 5) (Na, K, Ca) de charge positive et qui vont former des protéinates avec les groupements acides de protéines chargées négativement. Ce sont des liaisons cependant facilement dissociables.

- Oligo-éléments : cofacteurs d'enzymes

Certains oligo-éléments, métaux de transitions (annexe 5) vont pouvoir se lier à des enzymes et en changeant leur forme spatiale vont modifier leur vitesse de réaction. La liaison d'un métal pour une enzyme donnée va en général être très spécifique et le métal va se comporter comme un cofacteur indispensable à l'activité enzymatique de la même manière qu'un cofacteur organique issu des vitamines.

- Oligo-éléments : défense de l'organisme

Quelques oligo-éléments jouent un rôle dans la défense immunitaire et leur mécanisme d'action va s'expliquer soit par des enzymes soit par des molécules cruciales dans l'expression et la transformation des cellules lymphoïdes grâce à des récepteurs membranaires

Par exemple : la thymuline est une hormone qui ne devient active que si complexée par du zinc qui va entraîner un changement de structure spatiale et permettre une prolifération des lymphocytes facilitée. (82)

Les oligo-éléments participent également à la lutte contre les radicaux libres de l'oxygène en se comportant comme des cofacteurs enzymatiques des superoxydes dismutases dépendantes soit de Zinc cuivre manganèse sélénium

B. L'oligothérapie

1. Définition

L'oligothérapie va donc consister en une thérapie basée sur l'administration à faibles doses d'oligo-éléments selon trois tendances distinctes :

- L'oligothérapie dite « catalytique » qui est l'approche clé des bases de l'oligothérapie
- L'oligothérapie dite « nutritionnelle » qui découle de l'approche catalytique
- L'oligothérapie dite « pharmacologique » qui contrairement aux deux précédentes ne respecte pas le principe de faibles doses

Nous allons nous pencher sur l'oligothérapie catalytique qui est une approche cruciale dans la compréhension du rôle possible de l'oligothérapie dans notre sujet :

2. Rappels historiques

Le Dr Jacques Ménétrier, dès 1932, a effectué des travaux de recherche clinique sur les oligo-éléments sur des milliers de patients ce qui lui a permis de poser certaines bases de la médecine fonctionnelle que l'on retrouve dans son ouvrage « La médecine des fonctions ». (81)

De ces travaux il a pu présenter un intérêt des oligo-éléments dans la médecine tout en distinguant leurs indications propres à chacun d'eux et ainsi est née l'oligothérapie catalytique également appelée oligothérapie fonctionnelle.

Durant ses recherches le Dr Ménétrier est arrivé au constat que l'organisme humain est traversé par un flux continu d'énergie et de matière. Les réactions chimiques qui vont se produire entre énergie et matière au niveau cellulaire vont être exclusivement sous contrôle de systèmes enzymatiques.

Ainsi, un éventuel blocage de ces systèmes enzymatiques pourrait engendrer des pathologies en entravant d'autres voies métaboliques avec donc des altérations cliniques fonctionnelles et potentiellement des lésions biologiques.

Les oligo-éléments alors administrés joueraient un rôle de biocatalyseurs ; avec une activité optimale à des doses de l'ordre du millionième de gramme afin de lever un potentiel blocage métabolique et ainsi rétablir l'homéostasie, cela explique leur action qualitative et non quantitative face à des manifestations fonctionnelles. (79,81)

3. Les diathèses

Le Dr Ménétrier a ensuite regroupé ces manifestations fonctionnelles selon quatre modes réactionnels appelés « diathèses » ainsi que deux syndromes dits de « désadaptation » et « actuel ».

Chaque diathèse va correspondre à un terrain prenant en compte les caractéristiques cliniques, biologiques d'un individu ainsi que le comportement physique et psychique de ce dernier et par conséquent chaque individu aura un terrain propre à lui qui le prédisposera à certaines maladies (voir annexe 4).

Ainsi, ces prédispositions vont être susceptibles de déterminer un déséquilibre à l'origine d'un trouble fonctionnel qui peut évoluer vers une pathologie et chaque symptomatologie est associée à une diathèse dominante ce qui permet de déterminer le traitement à base d'oligo-éléments adapté. (83–85)

Dans le cadre de notre sujet nous n'allons-nous intéresser qu'à la diathèse II dite « hyposthénique »

- **Diathèse II « hyposthénique » :**

La diathèse hyposthénique va regrouper des manifestations pathologiques à tendance chroniques.

Le patient en général de moins de 35 ans subissant régulièrement des infections microbiennes va présenter une fragilité, une instabilité psychologique traduite par des difficultés d'attention, ainsi qu'une difficulté de résistance aux efforts physiques qui entraîne une asthénie le soir ainsi qu'un important besoin de sommeil

Tout ceci va entraîner des manifestations morbides correspondant essentiellement à des infections récidivantes notamment de la sphère ORL, au cœur de notre sujet, comme des rhinites, pharyngites, angines, otites, sinusites ou encore des bronchites.

La thérapie catalytique va être basée sur l'administration du complexe manganèse-cuivre avec l'utilisation du cuivre comme un oligo-élément complémentaire. (79,81)

C. Toxicité des oligo-éléments

L'effet de l'apport d'un oligo-élément va être dose dépendant en effet ils peuvent tous provoquer des désordres importants lorsqu'ils sont apportés à de trop hauts taux dans l'alimentation et donc dans l'organisme humain donc pour un oligo-élément essentiel une absence dans l'organisme ainsi qu'un apport trop massif seront tous deux létaux.

Les oligo-éléments essentiels à risque de carence démontrée chez l'homme sont : l'Iode (I), le Fer (Fe), le Cuivre (Cu), le Zinc (Zn), le Sélénium (Se), le Chrome (Cr) et le Molybdène (Mo).

D. Oligo-éléments aux propriétés anti infectieuses

1. Cuivre

a) Généralités

Le cuivre est un métal qui fut découvert sur l'île de Chypre au cours de l'Antiquité d'où l'étymologie de son nom provenant du grec ancien « *kupros* » et du latin également « *cyprium* ».

Oligo-élément essentiel, il est donc présent dans l'organisme humain via des apports alimentaires suffisants. Il est donc indispensable à de nombreux processus vitaux et le cuivre est utilisé depuis l'antiquité pour ses propriétés anti bactériennes. Les bases moléculaires de sa toxicité sont encore mal connues mais le cuivre semble être un puissant agent déstructurant lié au stress oxydant. (86)

b) Métabolisme

Le cuivre ingéré dans le bol alimentaire est majoritairement absorbé au niveau duodénal et dans de faibles proportions au niveau gastrique. Les mécanismes d'absorption du cuivre ne sont pas encore parfaitement connus à ce jour néanmoins on sait qu'elle n'est pas complète, de l'ordre de 30% en moyenne et qu'elle est inversement proportionnelle aux apports nutritifs. (86,87)

Le cuivre entre dans l'entérocyte duodénal grâce à l'histidine qui possède un fort pouvoir chélateur du cuivre puis une fois entré, le cuivre se fixe à une protéine dite chaperonne nommée ATOX-1 qui la transporte jusqu'à une protéine de transport ATPase de type P nommée ATP7A ou protéine de Menkès.

La protéine de Menkès aura pour rôle de transporter non seulement le cuivre dans l'entérocyte au niveau de son appareil de Golgi mais également assurer son passage du cytosol vers la circulation générale.

Au cours de ce transport, des protéines possédant des groupements thiols appelées métallothionéines fixent le cuivre et jouent un rôle dans sa régulation homéostatique au niveau de la muqueuse intestinale en agissant tel un tampon, en effet en cas d'apport excessif de cuivre : les métallothionéines vont le lier et le stocker afin de protéger l'entérocyte de la toxicité du cuivre libre. A l'inverse, si les concentrations en cuivre sont trop faibles, les métallothionéines vont libérer le cuivre fixé et lui permettre de sortir vers la veine porte. (88) (89)

c) Propriétés biochimiques

Le cuivre possède des propriétés oxydo-réductrices c'est-à-dire oxyder un substrat en lui arrachant un électron afin de le réduire transitoirement à l'état de valence inférieure.

Ainsi le cuivre est un oligo-élément essentiel au métabolisme cellulaire car il va intervenir dans des nombreuses réactions enzymatiques impliquant une oxydo-

réduction en jouant le rôle soit de constituant de l'enzyme (formant des structures moléculaires d'enzymes appelées cupro-enzymes avec une liaison cuivre-enzyme très forte et très stable) soit comme cofacteur enzymatique. (Au cours de ces réactions, le cuivre va permettre de lier ou d'activer de l'oxygène moléculaire.) (87)

Il y a donc beaucoup d'enzymes dépendantes du cuivre, les plus importantes de l'organisme humain sont :

- La cytochrome C-oxydase

Il s'agit d'une enzyme de type oxydase de la chaîne respiratoire située dans la membrane interne des mitochondries, son rôle est de réduire l'oxygène moléculaire en eau.

- La superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (Cu/Zn-SOD)

La Cu/Zn-SOD est un des systèmes de défense contre les radicaux libres de l'oxygène, son rôle est de catalyser la conversion d'anions superoxydes en dioxygène et en peroxyde d'hydrogène via une réaction de dismutation.

La Cu/Zn-SOD est présente dans toutes les cellules avec notamment une activité importante dans les hématies (sous le nom d'érythrocupréines), dans les cellules hépatiques (hépatocupréines) ou dans les cellules cérébrales (cérébrocupréines).

Il existe deux types de Cu/Zn-SOD dans l'organisme :

La **SOD-1** intracellulaire, présente dans le cytoplasme ainsi que dans l'espace intermembranaire mitochondrial qui a pour rôle de lutter contre la peroxydation des lipides membranaires à l'origine de troubles cellulaires de type altération de la perméabilité membranaire ou encore le déclenchement de l'apoptose. La **SOD-3** quant à elle, est extracellulaire au niveau de la matrice des tissus majoritairement et en faible proportion dans le plasma et la lymphe.

Elle a pour rôle de protéger les surfaces cellulaires et les protéines de la matrice extracellulaire comme le collagène des attaques radicalaires des anions superoxydes en transformant ces anions en O_2 et H_2O_2 . (87) (90)

On pourra également citer comme enzymes dépendantes du cuivre : la tyrosinase jouant un rôle dans la mélanogénèse et la dopamine- β -hydroxylase au niveau cérébral catalysant l'hydroxylation de la dopamine en noradrénaline.

d) Rôle physiologique du cuivre

Le rôle physiologique du cuivre va donc être implicitement lié aux systèmes enzymatiques cupro-dépendants et ainsi va permettre :

- La respiration cellulaire :

Grace à sa présence dans la structure moléculaire de la cytochrome-C-oxydase, le cuivre contribue à la libération d'énergie nécessaire au développement et à l'activité des cellules.

- Les mécanismes de défense anti-radicalaire :

Il va permettre en tant que constituant de la Cu/Zn-SOD de participer dans la lutte contre le phénomène de peroxydation lipidique et des mécanismes de défense anti-radicalaire de l'organisme.

Cuivre et stress oxydant

Le stress oxydant est défini par une situation dans laquelle les cellules perdent le contrôle sur la présence excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les radicaux oxygénés toxiques peuvent ainsi engendrer divers dommages oxydatifs au niveau cellulaire.

Il est important de préciser qu'en conditions physiologiques, un équilibre existe entre le métabolisme de la cellule, générateur d'espèces réactives de l'oxygène à dose raisonnable et en contre balance l'organisme, équipé de systèmes antioxydants qui permettent de neutraliser ces ERO et éviter tout dommage oxydatif.

De nombreux facteurs environnementaux tels que le Soleil, la pollution atmosphérique, des modes de vie (tabac, alcool) ou encore des facteurs pathologiques (infections ou inflammation) souvent combinés entraînent un excès de radicaux libres. Ces ERO s'accumulent alors dans l'organisme et brisent l'équilibre pro/anti-oxydant en faveur de l'état pro-oxydant et les cellules se retrouvent donc dans un état de stress oxydatif.(91)

Prenons exemple avec les anions superoxydes pour illustrer cet équilibre :

Les anions superoxydes sont des radicaux libres de l'oxygène formés lors du métabolisme normal de la cellule via différentes sources :

- La chaîne respiratoire de la mitochondrie : qui représente le site majeur de production d'anions superoxydes des cellules non phagocytaires à hauteur de 80%. Cette production physiologique peut s'intensifier lorsque la respiration s'intensifie par exemple lors d'efforts physiques intenses ou lors de désordres inflammatoires. (92)
- La NAD(P)H oxydase, complexe enzymatique ubiquitaire et qui catalyse la réaction suivante : $\text{NAD(P)H} + 2 \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD(P)}^+ + \text{H}^+ + 2 \text{O}_2^-$

Le NAD (Nicotinamide adénine dinucléotide) et le NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) sont deux cofacteurs de nombreuses réactions d'oxydoréduction du métabolisme cellulaire agissant comme des transporteurs d'électrons. (93)

A côté de ça les anions superoxydes peuvent également être produits au cours de processus pathologiques conduisant les cellules à l'état de stress oxydatif :

- Explosion oxydative :

Il s'agit d'un phénomène se produisant sur un site inflammatoire ou infectieux à la suite de la pénétration d'un agent pathogène dans l'organisme.

Ce phénomène a lieu au sein des cellules phagocytaires activées et repose sur l'action de la NADPH oxydase : l'enzyme va utiliser l'oxygène moléculaire afin de produire d'importantes quantités d'anions superoxydes au niveau cytomembranaire.

- Stress oxydant et immunité :

La NADPH oxydase est cruciale dans la lutte anti-infectieuse, elle représente un des éléments clés du mécanisme de défense du système immunitaire innée étant donné que lorsque ce mécanisme de production d'anions superoxydes est contrôlé, il intervient dans la phagocytose des bactéries et autres corps étrangers. (94)

Les cellules de l'organisme sont équipées de différents systèmes anti-oxydants afin de limiter la concentration intracellulaire en anion superoxyde et donc freiner la formation d'ERO ainsi que leurs dommages oxydatifs :

- Des antioxydants non enzymatiques : vitamine E, C, caroténoïdes et polyphénols qui vont agir en piégeant les radicaux soit en captant leur électron célibataire soit en les transformant en molécules ou ions stables.
- Des systèmes enzymatiques : comme la SOD à Cu/Zn.

Le cuivre est donc indispensable dans la lutte contre les ERO mais à l'inverse il peut être inducteur du stress oxydatif lorsqu'il est apporté en excès, en effet étant un métal de transition (annexe 5), le cuivre possède deux états d'oxydoréduction (Cu^+ et Cu^{2+}) et donc la possibilité de donner ou recevoir des électrons et cela va jouer un rôle clé dans les réactions produisant des ERO notamment les réactions d'Haber-Weiss et de Fenton. (95)

Le cuivre possède donc un rôle paradoxal dans l'organisme : il joue un rôle clé dans les systèmes de défense anti-oxydants lorsqu'il est apporté à des doses physiologiques et à l'inverse en cas d'excès il est inducteur du stress oxydant.

e) Besoins, sources et apports recommandés

Le corps humain adulte contient environ 100mg de cuivre en moyenne en fonction des sujets (cela peut varier alors entre 75 et 150mg) avec des pertes quotidiennes

estimées entre 400 et 500 µg par jour en majorité par élimination dans les sécrétions biliaires puis dans les selles (à hauteur de 300-400 µg/j) et plus faiblement dans la sueur (50-100 µg/j) et dans les urines (25-50 µg/j).

Ce sont donc des pertes inévitables qui doivent être compensées par un apport alimentaire conséquent en fonction du taux d'absorption de cuivre du sujet et l'apport nutritionnel recommandé (ANR) est en général estimé à 900 µg/j chez l'adulte.

Les besoins en cuivre sont augmentés à 1mg/j au cours de la grossesse afin de pallier les besoins de la femme enceinte ainsi qu'à développement du fœtus (environ 200 µg de cuivre maternel sont délivrés quotidiennement au fœtus) (Annexe 3).(96)

La teneur en cuivre est très variable selon les aliments, on retrouve parmi les principales sources d'apport en cuivre : le foie de veau, le cacao, le crabe, les escargots ainsi que les fruits secs oléagineux (Tableau 7). (61)

Tableau 7: Principales sources alimentaires en cuivre (teneur moyenne en cuivre pour 100g d'aliment). (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne (mg/100g)
Foie de veau cuit	20,1
Spiruline	6,1
Cacao en poudre	3,9
Escargots	2,8
Noix de cajou	2,2
Calamar frit	2,1

2. Zinc

a) Généralités

Le zinc fut découvert pour la première fois en Inde au 18^{ème} siècle bien que les alliages de zinc notamment le laiton (combinaison de cuivre et de zinc) sont utilisés depuis l'Antiquité.

Le zinc (Zn) est dans l'organisme humain le 2^{ème} élément trace le plus important qu'un point de vue quantitatif juste après le fer : on y retrouve près de 2,5g dont environ 85% dans les os et les muscles et 11% dans la peau et le foie.

Parmi les tissus les plus riches en zinc, on retrouve notamment les organes de reproduction masculine, la prostate ainsi que les yeux notamment la rétine et l'iris. (97)

Il joue un rôle clé dans la fonction des macromolécules, dans l'expression de nombreux gènes ainsi qu'un rôle majeur dans d'importantes réactions enzymatiques comme la détoxification des radicaux libres via la Cu/Zn SOD, la synthèse des

acides nucléiques par les ribonucléases ou encore un rôle dans le métabolisme des alcools par l'alcool déshydrogénase. (87)

b) Métabolisme

Le zinc du bol alimentaire est très bien absorbé au niveau du jéjunum et selon les concentrations alimentaires, l'absorption intestinale s'adapte pour conserver un excellent rendement.

Dans la circulation sanguine, le zinc se fixe à des protéines de petit poids moléculaires non spécifiques appelées métallothionéines pour aboutir à la forme de stockage du zinc qui représente un excellent reflet des réserves en zinc de l'organisme.

Il existe de nombreux facteurs pouvant modifier l'absorption intestinale du zinc : le glucose, le vin ainsi que les AGI/AGPI peuvent augmenter l'absorption du zinc alors que les protéines de soja, l'aspirine, l'alcool, les vitamines B9 (folates) ou d'autres oligoéléments comme le cuivre ou des doses élevées en fer inhibent l'absorption du zinc. (82)

c) Rôle immunitaire du zinc

Le zinc est un acteur important du bon fonctionnement du système immunitaire via la thymuline.

La thymuline ou facteur thymique sérique (FTS) est un oligopeptide hormonal synthétisé par les cellules épithéliales du thymus, sa sécrétion est dépendante du zinc, ainsi celui-ci est un régulateur clé de l'activité de la thymuline.

La thymuline est capable de réguler la différenciation des LT naïfs dans le thymus en LT matures aptes à reconnaître spécifiquement des antigènes grâce aux complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) ainsi que de réguler la sélection négative des LT afin d'éliminer les cellules auto-réactives et empêcher des mécanismes auto-immuns.

La thymuline peut également moduler et orienter la réponse immunitaire selon le contexte en influençant sur la balance **Th1/Th2** :

Les **Th1 (Lymphocytes T helper 1)** sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire contre les agents pathogènes intracellulaires comme les virus et certaines bactéries, ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (**IL-2, TNF- α , IFN- γ**) qui favorisent la phagocytose par les macrophages notamment.

Les **Th2 (Lymphocytes T helper 2)** eux participent à la réponse immunitaire humorale contre les parasites extracellulaires comme les helminthes et favorisent plutôt une réponse allergique et sécrètent plutôt des cytokines comme l'**IL-13** qui favorise la production d'anticorps par les LB notamment l'immunoglobuline de type E (IgE).

Ainsi un déséquilibre vers **Th1** peut entraîner des pathologies auto-immunes et inflammatoires alors qu'un déséquilibre vers **Th2** favorisera un terrain allergique ainsi que des réactions hypersensibles, d'où le rôle crucial de la thymuline ; Le zinc est un

cofacteur essentiel pour l'activité de la thymuline et donc un déficit en zinc chez un sujet peut affecter gravement la réponse immunitaire globale du sujet.

d) Sources alimentaires

Dans les pays occidentaux, un régime alimentaire équilibré suffit à couvrir les besoins en zinc.

On le retrouve notamment en grande quantité dans les huîtres mais également dans le bœuf, surtout les parties mijotées en cuisine (jarret ou paleron), dans des crustacés comme le crabe ou la langouste ou enfin dans des graines comme le pavot ou le sésame.

Tableau 8: Principales sources alimentaires en Zinc(61).

<i>Nom (Aliment)</i>	<i>Teneur moyenne (mg/100g)</i>
Huître plate/creuse	45/21,8
Crabe décortiqué	11,9
Jarret de bœuf	11
Graine de sésame	10,2
Graine de pavot	9
Langouste	7,3

3. Manganèse

Le manganèse (Mn) est un oligo-élément essentiel découvert et isolé par Gahni et Sheele en 1774.

a) Propriétés physiologiques

En tant que cofacteur d'une grande variété d'enzymes (oxydases, décarboxylases, kinases...), le manganèse possède un rôle essentiel dans de nombreux processus physiologiques comme la réparation de l'ADN, le métabolisme glucidique ou lipidique et également la détoxification des radicaux libres. (98)

Ainsi, le manganèse est un composant de la superoxyde dismutase mitochondriale (MnSOD) et joue un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif lors de réponses inflammatoires ou de réponse immunitaire innée : les macrophages et les polynucléaires neutrophiles utilisent le manganèse pour produire la MnSOD afin de minimiser les dommages oxydatifs, le manganèse favorise également le bon fonctionnement des TLR des cellules immunitaires ainsi que la production de cytokines pro -inflammatoires (IL-1, IL-6). (99)

b) Sources alimentaires

Il est présent dans de nombreux aliments, ce qui rend sa carence rare. Les végétaux sont généralement plus riches en manganèse que les produits animaux, de ce fait on va retrouver du manganèse notamment dans le thé, les céréales (blé complet, orge,

seigle, sarrasin), les fruits oléagineux (noix de pécan, noix de cajou, amandes, noix) et les légumineuses (pois cassés) (Tableau 9). (61)

Tableau 9: Principales sources alimentaires en Manganèse (teneur moyenne en Mn pour 100g d'aliment). (61)

Nom (aliment)	Teneur moyenne (mg/100g)
Thé en feuilles	71
Clou de girofle	60,1
Son de blé	13,3
Noisette	5,5
Noix de pécan	4,27
Pois chiche	2,2

4. Sélénium

Le sélénium est un oligo-élément essentiel aux propriétés antioxydantes qui permettent la protection des cellules contre l'oxydation lié au métabolisme.

On peut le retrouver sous forme organique associé à un acide aminé soufré comme la cystéine ou la méthionine mais également sous forme alimentaire notamment dans les noix du Brésil, les poissons et fruits de mer.

Le sélénium possède selon l'EFSA des propriétés immunostimulantes sous réserve que la source contient 8,25 µg de sélénium pour 100 g ou 100 ml de source néanmoins une étude montre également que le sélénium ingéré en quantité importante augmenterait le risque de développer un cancer de la prostate chez l'homme surtout s'il est associé à une consommation de vitamine E (100)

Ainsi : les apports nutritionnels conseillés sont de 55 µg par jour chez les personnes de plus de quatorze ans, et de 60 à 70 µg chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

On préconise en administration continue une consommation maximale estimée à 400 µg par jour pour les adultes et à 280 µg par jour pour les adolescents. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent limiter leur consommation de sélénium à 70 µg par jour.

(Une noix du Brésil couvre les besoins journaliers, trois noix équivalent à un apport de 200 µg de sélénium).

On déconseillera également une supplémentation en sélénium à tout homme en âge de développer un cancer de la prostate ainsi qu'aux personnes ayant des troubles thyroïdiens. (101)

5. Argent colloïdal

a) Généralités

L'argent colloïdal correspond à la forme liquide du « nano-argent » qui est un assemblage de nano particules d'argent à ne pas confondre avec l'argent massif.

b) Caractéristiques d'un colloïde

L'argent colloïdal est un oligo-élément sous forme colloïde ; un colloïde est défini par plusieurs caractéristiques :

Hétérogène : un colloïde est constitué de deux composants qui ne se mélangeront jamais à savoir dans ce cas précis : l'eau et l'argent

Multiphasique : Les colloïdes vont être phases non exclusives. Ils se trouvent toujours dans une zone de transition entre solide et liquide, ou entre liquide et gaz par exemple.

Insoluble : les colloïdes ne peuvent se dissoudre dans aucun type de solution. (102)

L'argent colloïdal n'est donc pas retrouvé naturellement dans l'alimentation animale ou végétale mais est produit par un procédé d'électrolyse via des électrodes d'argent afin de créer des colloïdes d'argent grâce au courant électrique ainsi qu'à une force motrice empêchant l'agglomération des particules entre elles

c) Propriétés physiologiques

L'argent colloïdal possède une activité antibactérienne et antivirale dès lors une administration dans une solution en concentration maîtrisée entre 5 et 20 ppm (partie par million) en dessous de cela l'effet semble minimisé et au-delà on risque une agglutination des nanoparticules. (102) (103)

Le mécanisme d'action antibactérien est encore en cours d'étude néanmoins les points qui semblent clairs jusqu'à aujourd'hui sont que :

- Les colloïdes d'argent vont cibler et attaquer quasi immédiatement la membrane bactérienne et la pénétrer peu de temps après son contact (103)
- Les bactéries vont alors subir un stress oxydatif intense dès lors de la pénétration intracellulaire (104)
- Les enzymes antioxydantes qui jusque-là protégeaient les bactéries vont être détruites ce qui va entraîner l'arrêt de la croissance et de la reproduction bactérienne et donc l'effet cytotoxique et génotoxique des particules d'argent provoque la mort des bactéries. (105)

VIII. ETUDE DE L'IMPACT DE LA MICRONUTRITION DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS ORL

A. Présentation de différentes études scientifiques et de leurs résultats.

Ce travail de recherche propose d'explorer différentes études scientifiques (essais cliniques, revues systématiques) qui évaluent cliniquement les propriétés physiologiques de plusieurs micronutriments que l'on a développé dans ce sujet.

L'objectif est de discuter si leurs propriétés immunitaires, antioxydantes ou anti-inflammatoires peuvent être efficacement appliquées dans un cadre thérapeutique préventif ou curatif face à certaines pathologies de la sphère ORL.

Cette étude globale vise donc à évaluer non seulement l'efficacité de ces micronutriments sur l'amélioration de la réponse immunitaire chez les patients, mais également à déterminer leur rôle potentiel ainsi que leurs limites en tant qu'adjuvants dans les stratégies de traitement conventionnelles de ces infections ORL.

1. Etudes concernant la vitamine C

a) Hemila, H & Chalker, (2013) : « La Vitamine C dans la prévention et le traitement du rhume ».

L'objectif de cette étude a été d'évaluer la capacité de la vitamine C à réduire l'incidence, la durée ou la gravité d'une rhinite aiguë infectieuse lorsqu'elle est utilisée régulièrement de manière préventive ou comme traitement curatif après l'apparition des symptômes.

• Description méthodologique :

La recherche documentaire a été réalisée par les auteurs à partir de 6 bases de données (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS et Web of Sciences) jusqu'à novembre 2012.

La méthode de recherche a inclus les essais cliniques randomisés (ECR) contrôlés en double aveugle mais a exclu les essais sans placebo, ceux utilisant moins de 0,2g/j de vitamine C et ceux utilisant des combinaisons de substances ne permettant plus d'évaluer de manière isolée l'efficacité de la vitamine C.

Cela a abouti à la méta-analyse d'une sélection de 29 études cliniques randomisées contrôlées totalisant 11 306 participants notamment séparés entre population générale et un groupe spécifique de sportifs à haute intensité.

- **Résultats :**

Au sein de la population générale : le risque relatif (RR) de développer un rhume parmi ceux prenant régulièrement de la vitamine C était de 0,97 (IC 95% 0,94-1,00) donc la prise régulière de vitamine C ne réduit pas significativement le risque de développer un rhume (RR proche de 1).

Le RR de développer un rhume dans le groupe spécifique incluant des coureurs marathoniens, des skieurs et des soldats subarctiques, en revanche était de 0,48 (IC 95% 0,35-0,64) soit une réduction significative du risque de développer une rhinite aiguë infectieuse de plus de 50% parmi ceux qui prenaient de la vitamine C en condition d'exercice physique intense par rapport à ceux qui n'en prenaient pas.

Concernant la durée des symptômes : il a été constaté une réduction de 8% chez les participants adultes des essais et de 14% chez les enfants, à noter que pour les enfants une dose de 1 à 2g/j a été utilisée pour réduire plus significativement la durée du rhume à 18%.

La sévérité du rhume a été évaluée de deux manières : via un score de sévérité des symptômes ainsi que par le nombre de jours de confinement à domicile ou d'absence au travail. (106)

- **Discussion :**

L'étude confirme une réduction significative de la sévérité des rhumes à la suite d'une prise régulière de vitamine C parmi les participants sans préciser de chiffres précis néanmoins il n'est mentionné des bénéfices que peu significatifs dans la réduction de la durée des symptômes et de leur sévérité avec de fortes doses de vitamine C.

Il est conclu dans cette étude qu'une supplémentation en vitamine C n'était pas particulièrement justifiée dans la prévention de rhinite aiguë infectieuse au sein de la population générale. Néanmoins chez des individus soumis à un stress physique intense notamment chez des athlètes marathoniens, la vitamine C a réduit de moitié le risque de développer un rhume.

Cette étude apporte une contribution significative en faveur du débat sur l'utilité de la vitamine C dans la prise en charge de la rhinite aiguë infectieuse avec toute de même une nécessité de poursuivre les recherches afin d'explorer l'effet curatif assez limité dans le nombre d'essais réalisés voire nul chez l'enfant.

2. Etudes concernant la vitamine D

a) Etude de Martinou et al (2019) : Supplémentation en vitamine D dans la prévention des infections respiratoires aiguës .(107)

Cette étude cherche à constater une réduction significative du risque de survenue d'infections respiratoires aiguës par suite d'une supplémentation en vitamine D2 ou vitamine D3 chez des sujets enfants et adultes.

- **Description méthodologique :**

La recherche documentaire pour cette étude a été réalisée à partir des bases de données suivantes : MEDLINE, EMBASE, Web of Science jusqu'en 2015.

Les critères d'éligibilité pour cette revue incluaient les essais contrôlés randomisés en double aveugle avec placebo de supplémentation en vitamine D3 ou D2 de n'importe quelle durée et ayant pour résultat d'efficacité l'incidence des infections respiratoires aiguës.

Une analyse de sous-groupes pré spécifiée a également été réalisée afin d'explorer les causes d'hétérogénéité et déterminer les facteurs pouvant modifier les effets d'une supplémentation en vitamine D : ces sous-groupes ont été définis selon le statut en vitamine D de base, la dose, l'âge, l'IMC, la présence ou non d'asthme/BPCO et de vaccination antérieure contre la grippe

- **Résultats :**

25 ECR ont été sélectionnés par la revue totalisant 11 321 participants âgés de 0 à 95 ans de tout sexe dans 15 pays différents avec des sujets a un taux sérique moyen en 25(OH)D basique de 18,9 nmol/l à 88,9 nmol/l.

L'étude a mis en évidence qu'une supplémentation en vitamine D entraînait une légère réduction statistiquement significative du risque d'infection respiratoire aiguë (Odds Ratio OR=0,88).

Pour les sous-groupes l'analyse a révélé des effets protecteurs plus marqués chez les individus recevant de la vitamine D de manière quotidienne ou hebdomadaire sans bolus supplémentaires (OR=0,81) par rapport à ceux ayant reçu en plus des bolus de vitamine D (OR= 0,97) , ainsi le mode de supplémentation en vitamine D pourrait influencer son efficacité.

Enfin, les effets protecteurs de la vitamine D en prévention des infections respiratoires aiguës étaient plus marqués chez les sujets présentant une concentration basale faible en 25(OH)D < 25nmol/l ce qui pourrait souligner l'importance d'une supplémentation chez les individus carencés.

- **Discussion :**

Les résultats de cette étude nous offrent des perspectives prometteuses pour la prévention des infections respiratoires aiguës notamment pour les populations déficientes en vitamine D néanmoins il faut prendre en compte l'importance d'une approche personnalisée en tenant compte des niveaux basaux de 25(OH)D afin de déterminer un mode de supplémentation optimal.

3. Etudes concernant le zinc

a) Etude de Gulani et Sachdev (2014) : Supplémentation en zinc dans la prévention des otites moyennes. (108)

Cette revue systématique est la 2^{ème} mise à jour d'une première version de 2010 puis 2012 qui examine l'efficacité d'une supplémentation en zinc dans la prévention de l'otite moyenne chez l'adulte ou l'enfant en se focalisant sur les populations provenant de pays en voie de développement où les carences en zinc sont bien plus fréquentes.

- **Description méthodologique :**

La revue a effectué ses recherches dans 3 bases de données : CENTRAL (2014), MEDLINE (1950 à février 2014) et EMBASE (1974 à mars 2014)

Ont été inclus des ECR comparant des suppléments en zinc à raison d'au moins une dose par semaine durant au moins un mois, à un placebo dans le but de prévenir l'otite moyenne.

Les participants peuvent être de tout âge, hommes ou femmes.

12 essais ont été sélectionnés totalisant 6820 participants.

Les résultats ont été mesurés selon le nombre de participants présentant au moins un épisode d'OMA, le nombre d'épisode d'OMA par participant par an de suivi et le nombre de jours avec otite moyenne (aiguë ou chronique).

- **Résultats :**

Aucune nouvelle étude n'a été incluse dans la mise à jour de 2014 malgré une identification de 980 nouveaux titres, aucun n'a répondu aux critères d'inclusion.

Dans deux essais incluant 3191 participants en milieu communautaire, aucun bénéfice significatif du zinc par rapport au placebo n'a pu être observé concernant le nombre d'enfants ayant eu au moins un épisode d'OMA durant le suivi.

Dans un autre essai incluant 2482 participants ayant connu plus d'un épisode d'OMA, aucune différence significative n'a été constatée.

Il est seulement relaté un bénéfice significatif dans un petit essai impliquant 39 nourrissons souffrant de marasme (forme très grave de dénutrition infantile) avec une différence de -1,12 épisodes d'OMA.

Les résultats suggèrent que la supplémentation en zinc n'a pas d'effet significatif sur la prévention de l'otite moyenne chez les enfants dans les contextes évalués. Cela inclut à la fois l'incidence de nouveaux cas d'otite moyenne et le nombre d'épisodes d'otite moyenne aiguë.

- **Discussion** :

La revue semble manquer de preuves suffisantes pour soutenir l'utilité d'une supplémentation en zinc dans la prévention de l'otite moyenne.

Bien que le zinc soit crucial dans le bon fonctionnement du système immunitaire, les essais inclus n'ont pas démontré une réduction significative de l'incidence de l'OMA.

Des recherches supplémentaires explorant d'autres stratégies préventives efficaces à base de zinc sont nécessaires. Elles devront se baser sur une approche multifactorielle pour prendre en compte les différents facteurs de risques complexes pouvant provoquer une OMA.

4. **Etudes concernant les oligoéléments Cu/Mn/Ag/Au**

a) **Etude de Wayoff et Daïeff (1988) : Etude comparative contre placebo du Cuivre-Or-Argent (Oligosol) associé au Manganèse-Cuivre (Oligosol) dans la prévention des infections ORL récidivantes.** (109)

Cette étude explore une thérapie catalytique d'association d'oligoéléments dans le but de prendre en charge un terrain de diathèse de type 2 dite hyposthénique selon le Dr Ménétrier.

- **Description méthodologique** :

L'étude assez ancienne a duré 6 mois entre septembre 1986 et mai 1987.

Il s'agit d'un ECR en double aveugle incluant 114 patients avec deux sous populations déterminées :

- un 1^{er} groupe d'enfants de 1 à 3 mois.
- un 2^{ème} groupe d'enfants de 3 à 7 ans avec pour antécédents au moins 4 épisodes avérés d'infections de la sphère ORL sur l'année précédant leur inclusion dans l'essai.

L'essai consiste en une dose de Cu/Au/Ag + une dose de Mn/Cu le matin tous les jours pendant le 1^{er} mois puis un traitement d'une dose de Mn/Cu tous les matins en discontinu à M2, M4, M6 mais pas de traitement à M3 et M5.

L'étude prenait pour critères de jugement : la fréquence des épisodes infectieux de la sphère ORL sur les 6 mois de traitement avec une évaluation à M3 et M6 ainsi que la nature de l'infection s'il y a eu cours des 6 mois, sa gravité et sa prise en charge éventuelle par des antibiotiques.

- **Résultats :**

A l'issu de ces 6 mois de traitement, l'efficacité de l'association Cu/Au/Ag + Mn/Cu s'est avérée significativement supérieure au placebo concernant le nombre moyen d'infections de la sphère ORL avec notamment une plus grande efficacité sur la sous population d'enfants âgés de 1 à 3 ans.

A noter que 6 sujets participant à l'étude ont été perdu de vue parmi les 114 enfants ramenant le nombre a 108.

- **Discussions :**

L'étude porte sur une association d'oligoéléments d'une spécialité commercialisée par le laboratoire Labcatal (Oligosol), très certainement en faveur du laboratoire Labcatal, par conséquent on peut mettre un biais évident concernant un conflit d'intérêt mettant plutôt en avant les résultats positifs sans avancer l'effet placebo lié au traitement.

Ensuite, l'effectif de l'étude est assez faible d'autant plus que 6 sujets ont été perdus de vue ce qui peut entrainer une surestimation des résultats.

La qualité des preuves en faveur d'un intérêt thérapeutique ici semble assez faible sachant que l'étude ne fait l'objet que d'un seul essai uniquement datant des années 80 de source tertiaire.

Cette association oligothérapeutique nécessite d'avantage d'investigations plus récentes et plus fiables scientifiquement parlant afin de valider définitivement leur intérêt thérapeutique dans la prise en charge d'infections ORL.

5. Etudes concernant les probiotiques

a) Etude de King,S et al (2014) Efficacité des probiotiques sur la durée de maladie chez les enfants et adultes en bonne santé développant des infections respiratoires aigües courantes. (110)

- **Description méthodologique :**

L'objectif de cette étude systématique et méta-analyse est d'évaluer l'efficacité des probiotiques en l'occurrence les souches *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sur la durée d'infections respiratoires aigües chez des sujets sains adultes et enfants.

La recherche documentaire a été réalisée à partir de 8 bases de données dont MEDLINE, Embase, OAISTER, DARE et HTA jusqu'au 20 juillet 2012.

Ont été uniquement inclus des études réalisées en essai clinique randomisé (ECR) chez des enfants (1 à 18ans) et des adultes développant une infection respiratoire aiguë pendant l'étude.

Les sujets de l'ECR sont comparés selon qu'ils aient consommé des souches de lactobacillus et/ou bifidobacterium par voie orale à n'importe quelle dose et peu importe si combinaison avec d'autres souches soit des doses de placebo ou une absence de traitement. A noter que parmi les essais évaluant des souches de lactobacillus, sept d'entre eux ont étudié l'utilisation de la boisson lactée fermentée « Actimel » de chez Danone.

Parmi les résultats de la recherche documentaire : seuls 20 ECR ont été retenus par la revue (dix chez des enfants âgés de 12 mois à 12 ans et dix chez des adultes) dont 12 jugés à faible risque de biais.

La durée du traitement probiotique variait de 3 semaines à 7 mois avec une majorité d'essais d'une durée de 3 mois pendant la saison hivernale. (3 essais n'ont pas précisé la saison durant laquelle l'étude a été menée).

- **Résultats :**

Les résultats de l'étude ont été mesurés selon les critères : durée de l'épisode de maladie (un épisode de maladie correspond à la durée d'une maladie depuis le 1^{er} contact avec un médecin jusqu'à la fin déterminée par le médecin et le patient), le nombre de jour de maladie par personne ainsi que le nombre de jours d'absence de la garderie/école/travail ou de temps sans infection.

Les essais ont conclu à une réduction significative de près d'un jour de la durée des épisodes de maladie ainsi qu'une réduction également significative du nombre de jours de maladie par personne et des jours d'absence en garderie/école/travail.

- **Discussion :**

Il est indéniable que l'amélioration des infections respiratoires aiguës même d'une journée par la prise de probiotiques aurait un impact très bénéfique non seulement pour l'individu malade mais également en termes de santé publique et d'économie de santé surtout que la majorité des essais inclus étaient de bonne qualité ce qui renforce la fiabilité des résultats obtenus.

Néanmoins, la revue a décelé une hétérogénéité statistique significative notamment entre les études se basant sur la durée des épisodes de maladies et celles se basant sur l'absentéisme mais pas sur celles se basant sur le nombre de jours de maladie, ainsi cela signifie que l'ampleur de l'effet des probiotiques peut varier entre les différents groupes de populations.

Enfin la revue a inclus des essais évaluant les rhumes, les infections gastro-intestinales ainsi que les maladies infectieuses courantes sans exclusion particulière,

par conséquent certaines analyses incluront des patients souffrant d'infections gastro-intestinales. (110)

6. Etudes concernant les polyphénols

a) Etude de Wang et Yang (2023) : Le potentiel thérapeutique des flavonoïdes alimentaires naturels contre l'infection par le SARS-CoV-2.

Cette revue explore des études qui se sont spécifiquement focalisées sur des flavonoïdes diététiques naturels comme l'épigallocatechine 3-gallate (EGCG) principal polyphénol que l'on retrouve dans le thé vert (*Camellia Sinensis*) et la myricétine, flavonol que l'on retrouve dans le raisin, les baies ou le thé de vigne notamment (*Ampelopsis grossdentata*). Ces études se sont intéressées à leur potentiel thérapeutique dans la prise en charge des infections par SARS-CoV-2 notamment dans leurs mécanismes d'action et les stratégies d'optimisation de ces propriétés.

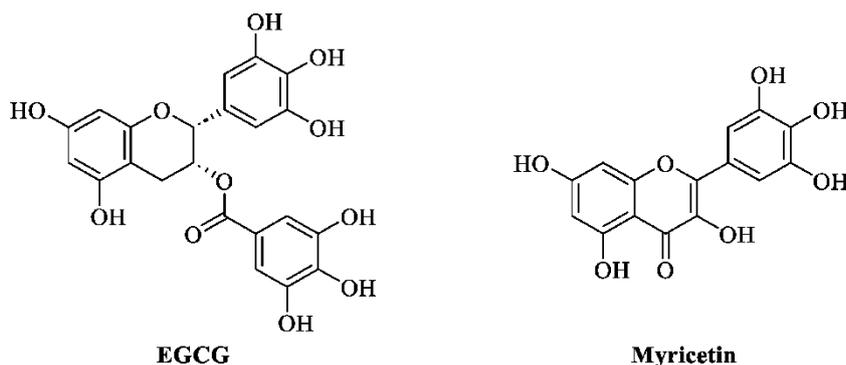


Figure 23: Structures chimiques de l'épigallocatechine 3-gallate (EGCG) et de la myricétine (111)

Ces études ont mesuré in vitro plusieurs paramètres pharmacodynamiques pour appuyer leur travail comme l'efficacité mi maximale 50 (EC50), la concentration inhibitrice mi maximale (IC50), la concentration à demi-effet neutralisant (PRNT50) ou encore l'indice de sélectivité (IS).

• Résultats :

Concernant l'EGCG : les études réalisées ont mis en évidence de manière significative plusieurs mécanismes d'action antivirale efficace contre le SARS-CoV-2 in vitro : une inhibition de la protéase virale **Mpro**, enzyme essentielle à la réplication virale de SARS-CoV-2 et une interférence bloquant l'interaction entre la protéine Spike virale et le récepteur à l'angiotensine 2 **ACE2** des cellules hôtes ce qui a pour conséquence de bloquer l'entrée virale de SARS-CoV-2 dans les cellules.

L'EGCG possède également une faible toxicité ce qui laisse des perspectives intéressantes d'un point de vue diététique.

Néanmoins selon les études réalisées, la biodisponibilité orale de l'EGCG est faible due à un métabolisme rapide et une dégradation importante dans le tractus gastro-intestinal donc une perspective thérapeutique sous forme alimentaire serait d'une efficacité limitée.

Concernant la myricétine, la revue a également plusieurs de ses mécanismes d'action anti-SARS-CoV-2 étudiés dans différents articles : elle possède également la capacité d'inhiber efficacement Mpro mais également l'hélicase **NSP13** du SARS-CoV-2 suggérant ainsi une double voie d'action contre la réplication virale. La myricétine possède aussi des propriétés anti-inflammatoires pouvant atténuer la tempête cytokinique ayant lieu au cours d'une maladie à COVID-19 et donc limiter les symptômes sévères de la COVID-19.

La myricétine est un flavonol présent dans diverses plantes et fruits. Elle est étudiée pour ses propriétés pharmacologiques, y compris son activité antivirale potentiellement utile contre le SARS-CoV-2.

Elle possède le même problème de biodisponibilité orale que l'EGCG limitant son potentiel d'efficacité en tant que traitement oral sans modifications chimiques ou formulation améliorant sa pharmacocinétique.

- **Discussion :**

Cette revue scientifique sur l'EGCG et la myricétine semble mettre en évidence une base très prometteuse dans la prise en charge des infections à SARS-Cov-2 mais également une nécessité de mise en place de stratégies d'optimisation pharmacocinétiques afin d'améliorer la biodisponibilité de ces flavonoïdes via un développement de formulations novatrices comme des formes liposomales, des sprays d'administration locale ou encore des thérapies combinatoires avec d'autres agents antiviraux mais qui nous éloignerait de notre sujet de micronutrition.

Enfin des études cliniques contrôlées sont indispensables pour valider l'efficacité ainsi que la sécurité de ces molécules dans le cadre de la COVID-19 afin de déterminer des voies d'administration préférentielles, des doses optimales ainsi que des populations cibles.

b) Etude de J.General Viroi (2021) L'épigallocatechine 3-gallate du thé vert inhibe l'infection par le SRAS-CoV-2 (112)

Cette étude explore les potentiels effets inhibiteurs de l'EGCG, polyphénol principal du thé vert sur l'infection par SARS-CoV-2 mais également d'autres catéchines présentes dans le thé vert comme l'épicatéchine de gallate (ECG) ou l'épicatéchine (EC) possédant tous une structure de base flavan-3-ol.

L'EGCG possède à ce jour une activité antivirale contre une variété de virus comme le VIH ou le virus de l'hépatite C (HCV) ainsi que des effets inhibiteurs sur la transcription virale du virus de l'hépatite B (HBV) et des herpèsvirus.

- **Méthodes :**

Pour réaliser cette étude, les chercheurs ont utilisé des cellules nommées **HEK293T**, **h-ACE2** et **Vero** pour la culture virale in vitro ainsi que différents essais pour mettre en évidence une neutralisation du SARS-CoV-2 par l'EGCG :

Un essai de neutralisation dite pseudotypée c'est-à-dire en utilisant des vecteurs lentiviraux dans les cellules HEK293T par transduction, exprimant la protéine spike du SARS-CoV-2, le tout mis en présence de différentes concentrations d'EGCG ou d'EC.

Un essai de réduction des plaques qui consiste à évaluer la capacité d'inhibition de l'EGCG en utilisant des dilutions en série composées de SARS-Cov-2 sur les cellules Vero.

Un test de neutralisation du substitut (sVNT) qui consiste à mesurer l'inhibition de l'interaction entre le domaine de liaison au récepteur de la protéine spike du SARS-CoV-2 et le récepteur à l'angiotensine 2 ACE2 humain (via les cellules h-ACE2).

- **Résultats :**

Les résultats appuient après 48h d'incubation, une nette activité antivirale de l'EGCG contre le SARS-CoV-2 avec une inhibition importante du récepteur à ACE2 et donc de l'entrée du virus dans les cellules hôtes alors qu'aucun effet significatif n'a été décelé pour l'EC.

On observe également non seulement une importante activité inhibitrice sur la réplication virale de SARS-CoV-2 mais également une efficacité accrue lorsque l'EGCG est ajouté aux cellules infectées dès le début de l'infection plutôt qu'après un délai plus long mais pas de manière statistiquement suffisante dans cette étude.

- **Discussion :**

Le composé le plus biologiquement actif de l'extrait de thé vert, l'EGCG possède donc une activité inhibitrice significative contre le SARS-CoV-2 néanmoins le traitement par la consommation de thé oral seul ne semble pas être à ce jour une perspective réaliste du fait d'une faible biodisponibilité de l'EGCG par voie orale, il est rapporté qu'une consommation de deux tasses de thé vert n'entraînent qu'un niveau plasmatique maximal inférieur à la micromole/litre d'EGCG, par contre il pourrait servir à l'avenir de structure principale au développement de médicaments antiviraux hautement efficaces.

c) **Etude de Kuwabara (2023) : Effets de la supplémentation en curcumine hautement biodisponible sur les symptômes du rhume et les fonctions immunitaires et inflammatoires chez des sujets japonais en bonne santé.**(113)

• **Description méthodologique**

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo. 99 sujets adultes japonais de plus de 20ans (homme ou femme) en bonne santé ont participé à l'étude en étant repartis en 3 groupes de 33 sujets correspondant à une formulation différente de curcumine ingérée :

1. **Groupe CR-033P (Theracurmin)** : formulation micronisée de curcumine afin d'augmenter sa biodisponibilité.
2. **Groupe TS-P1 (Theracurmin super)** : formulation améliorée, également micronisée en particules submicronisées (taille moyenne des particules = 0,19µm) mélangées a des excipients pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité afin d'obtenir une concentration sanguine deux fois supérieure à CR-033P.
3. **Placebo** : groupe de 33 sujets placebo

Chaque participant a consommé quatre capsules par jour équivalant à un total de 150mg de curcumine par jour (pour les groupes CR-033P et TS-P1) pendant 12 semaines.

Les critères principaux d'évaluation prenaient en compte le nombre cumulé de jours de symptômes de rhume notamment des symptômes détaillés tels que les éternuements, écoulement nasal, toux et nez bouché. Mais également des paramètres d'immunité comme le nombre de LT ou LB, le ratio CD4+/CD8+ ainsi que des marqueurs inflammatoires comme les niveaux d'IL-6 ou TNF-α.

Enfin des paramètres de sécurité incluant des examens physiques réguliers et des prises de sang afin d'évaluer la fonction hépatique notamment.

• **Résultats**

Parmi les 99 sujets, 94 d'entre eux ont pu terminer l'étude : 32 dans le groupe TS-P1, 30 dans le groupe placebo, seul le groupe CR-033P est resté inchangé.

Après les 12 semaines de traitement, les groupes TS-P1 et CR-033P ont montré une réduction significative du nombre cumulé de jours de symptômes de rhume par rapport au placebo (38,6 jours pour TS-P1 contre 56,8 jours pour le placebo) ainsi que pour les symptômes détaillés toujours dans le groupe TS-P1, on a par exemple une réduction de 11,2 jours pour le nez bouché et une réduction de 6,4 jours pour la toux.

Aucune différence significative n'a été observée dans les paramètres immunitaires et inflammatoires entre les groupes TS-P1 et CR-033P.

L'évaluation de la sécurité a montré qu'aucun des sujets dans les groupes TS-P1 et CR-033P n'a présenté d'effets indésirables liés à la consommation de curcumine selon les paramètres observés.

- **Discussion**

Cette étude est la première à obtenir des preuves à l'aide d'un essai contrôlé randomisé suggérant que la curcumine pourrait être efficace dans la réduction des symptômes du rhume grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Néanmoins, les effets sur les cytokines n'ont pas été démontrés et l'étude était basée sur la déclaration de symptômes subjectifs et peu spécifiques ressemblant à ceux du rhume, ainsi on ne peut pas affirmer avec certitude que les symptômes étaient causés par une infection des voies respiratoires supérieures.

Des études complémentaires seront donc nécessaires pour évaluer l'effet de la curcumine lors de périodes à haute incidence de rhinites aiguës ainsi que confirmer le diagnostic par une équipe médicale fiable.

7. Revue littéraire de Shaakor et al (2020) portant sur la vitamine D, C, E, le zinc, le sélénium, et les oméga 3. (114)

Cette revue analyse et présente l'importance des micronutriments clés que ce sont la vitamine D, C, E, le zinc, le sélénium et les oméga-3 dans la modulation du système immunitaire, chose évoquée plus haut dans notre sujet, et ainsi discuter de leur potentiel thérapeutique dans la prise en charge de la COVID-19.

- **Description méthodologique :**

Les recherches spécifiques ont été effectuées à partir de 3 bases de données : PubMed, Google Scholar selon les mots-clés « COVID-19 », « SARS-CoV-2 », « nutriment », « vitamine » et « minéral » jusqu'à 2020.

Au total : 35 études pertinentes portant spécifiquement sur la COVID-19 et des micronutriments ou du régime alimentaire ont été identifiées.

a) Résultats concernant la vitamine D

Selon l'étude de D'Avolio et al (115), les sujets atteints de COVID-19 présentent plus souvent des niveaux de vitamine D inférieurs à ceux des témoins avec des concentrations plasmatiques moyennes deux fois moins élevées.

Une autre étude a montré que le taux de mortalité lié au COVID-19 était plus faible dans les pays nordiques (Norvège, Suède, Islande) en raison de l'utilisation plus répandue de suppléments en vitamine D (116).

Une grande étude de biobanque a néanmoins conclu que la carence en vitamine D n'était pas liée à l'incidence de la COVID-19 ni à la variation démographique des taux d'infection. (117)

Des essais randomisés en double aveugle de phase 1 à 4 qui ont été également réalisés, ont pu mettre en évidence un potentiel rôle protecteur de la vitamine D dans l'infection virale contre SARS-CoV-2 avec notamment un taux de mortalité associé au syndrome de détresse respiratoire aigu limité grâce à une réduction des cytokines pro-inflammatoires.

Des essais cliniques complémentaires sont en cours afin de déterminer réellement l'effet de la supplémentation en vitamine D chez les patients malades même si certains éléments soulignent son importance dans la gestion de la COVID-19.

b) Résultats concernant la vitamine C

La vitamine C semble potentiellement jouer un rôle intéressant pour contrer la tempête cytokinique qui s'intensifie au cours d'une infection à SARS-CoV-2 avec notamment une augmentation très rapide des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et TNF- α , ce dernier facilitant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes.

La vitamine C ayant la capacité de réduire les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et d'augmenter les cytokines anti-inflammatoires (IL-10), des études cliniques ont pu démontrer que la consommation d'1g/j de vitamine C pourrait augmenter la sécrétion d'IL-10 par les cellules mononuclées du sang périphérique et ainsi l'IL-10 rétroagit négativement sur les cytokines pro-inflammatoires afin de diminuer l'inflammation liée au COVID-19.

Les personnes âgées sont plus sensibles à ces infections en raison de leur immunosénescence, ainsi la supplémentation en vitamine C est une option sensée pour les sujets non seulement déficients en micronutriments mais à risque pour des infections comme la COVID-19 (118).

c) Résultats concernant le zinc

Il a été suggéré que la supplémentation en zinc pourrait constituer un traitement de soutien efficace chez les patients atteints de COVID-19 en raison de ses propriétés immunomodulatrices et antivirales.

Une série de 4 cas COVID-19 traités avec du zinc à haute dose ont montré des améliorations symptomatiques cliniques intéressantes.

Des études ont également montré qu'une supplémentation en zinc est capable de limiter l'infection des voies respiratoires inférieures liées au SARS-CoV-2 en inhibant la capacité de liaison et de réplication du virus (119) (120)

d) Résultats concernant les oméga-3

Il a déjà été montré que les acides gras ω -3 exercent des effets antiviraux en inhibant la réplication du virus de la grippe (121)

Selon la société européenne de nutrition parentérale et entérale (ESPEN), l'utilisation des oméga-3 pourrait améliorer l'oxygénation des patients atteints de la COVID-19 sous réserve de consolidation de preuves solides (122)

Cependant d'autres études ont suggéré de faire attention quant à l'utilisation d'oméga-3 chez les patients atteints de COVID-19 face au risque d'augmentation contre intuitive du stress oxydatif et de l'inflammation cellulaire due à une sensibilité accrue des membranes cellulaires aux dommages. (123)

e) Résultats d'autres micronutriments

Concernant la vitamine E et le sélénium Se, des études épidémiologiques ont démontré que des carences d'un de ces deux micronutriments peuvent altérer la réponse immunitaire face à une pathogénicité virale, ainsi on a notamment constaté une corrélation entre les niveaux géographiques de sélénium et les taux de guérison de la COVID-19 dans différentes provinces chinoises. (124)

Une supplémentation en sélénium et en vitamine E permet d'augmenter la résistance aux infections respiratoires d'une manière générale en améliorant l'activité des cellules NK et en augmentant la sécrétion de cytokine IL-2 notamment qui favorise la phagocytose par les macrophages. (125) (126)

A noter que les tocophérols en association ont un effet anti-oxydant plus efficace que l' α -tocophérol seul. (127)

Cependant, les informations sur les effets d'une supplémentation en vitamine E et/ou en sélénium chez des sujets atteints de COVID-19 sont encore limitées à ce jour malgré leur rôle bénéfique avéré dans l'immunité.

D'autres micronutriments comme le magnésium ou la vitamine A ont été proposés dans cette revue dans la prise en charge de la COVID-19 mais leurs mécanismes sont encore complexes à élucider même s'il a été démontré qu'une carence en magnésium par exemple était associée à une diminution de l'activité des cellules immunitaires ainsi qu'à une augmentation de l'IL-6 d'autant plus que le magnésium a un métabolisme lié à celui de la vitamine D. (128). Tandis que la vitamine A possède un rôle bénéfique dans les infections respiratoires ce qui laisse entrevoir un rôle possible contre la COVID-19. (129)

Il n'existe pourtant à ce jour aucune donnée expérimentale sur ces nutriments pouvant justifier d'un rôle spécifique dans une infection respiratoire aiguë.

IX. CONCLUSION

Les essais cliniques réalisés montrent certains bénéfices des micronutriments dans le traitement des infections ORL, proposant ainsi une approche complémentaire prometteuse pour renforcer nos protocoles thérapeutiques. La vitamine C et D, par exemple, réduisent les niveaux de cytokines pro-inflammatoires durant la COVID-19 ; certains polyphénols, comme la curcumine, améliorent la réponse immunitaire face à la rhinite aiguë ; et le zinc peut inhiber la réplication du SARS-CoV-2. Ces observations soulignent le potentiel sérieux des micronutriments dans la gestion des infections respiratoires hautes.

Cependant, l'efficacité variable des micronutriments, qu'elle soit anti-infectieuse, anti-inflammatoire ou antioxydante, révèle la complexité de leur application clinique à large échelle. Une compréhension approfondie des besoins individuels est cruciale, comme l'illustrent les probiotiques, uniques à chaque microbiote, ou les variations du statut en vitamine D selon des facteurs ethniques et sociodémographiques.

Une approche micronutritionnelle personnalisée est donc envisageable, mais nécessite une évaluation précise du statut nutritionnel et immunitaire de chaque patient. Cela implique des analyses diagnostiques détaillées et des analyses sanguines pour identifier d'éventuelles carences ou excès.

L'application de telles stratégies soulève des limites concernant des questions de sécurité, notamment en raison de la toxicité potentielle liée à des doses élevées de micronutriments. Bien que certaines études montrent des bénéfices thérapeutiques, il est crucial de considérer les risques de surdosage, tels que l'hypercalcémie pour la vitamine D ou des effets immunosuppresseurs et des céphalées pour le zinc.(130)

Il est essentiel d'adopter des recommandations de dosage basées sur des preuves scientifiques récentes et solides, tout en assurant un suivi clinique rigoureux pour prévenir tout risque lié à une sur-supplémentation en micronutriments.

X. PERSPECTIVES

Dans un tel contexte, le rôle de conseil du pharmacien devient essentiel au quotidien en tant que professionnel de santé de confiance en apportant au patient une expertise sur les micronutriments bénéfiques dans la prévention et le traitement des infections ORL.

Il pourra ainsi aider le patient en le guidant vers un régime alimentaire et donc un plan micronutritionnel adapté tout en prenant en compte des interactions médicamenteuses potentielles et des conditions de santé préexistantes.

Face à ces enjeux, la recherche médicale doit se concentrer sur l'élaboration de lignes directrices précises pour une utilisation sécurisée des micronutriments dans la prise en charge des infections ORL. Cela implique des études cliniques rigoureuses afin d'établir des dosages optimaux tout en minimisant les risques de toxicité aiguë ou chronique.

Parallèlement, l'innovation thérapeutique dans les formulations nutritionnelles permettrait d'améliorer la biodisponibilité de certains micronutriments, notamment les flavonoïdes comme l'EGCG, difficilement assimilable en ne consommant simplement que du thé vert par voie orale tout comme la curcumine dont l'absorption doit être optimisée par des nano formulations pour exploiter leur intérêt thérapeutique scientifiquement prouvé dans la prise en charge de la COVID-19.

Liste des figures utilisées :

Figure 1: Vue postérieure du pharynx ouvert (2).....	21
Figure 2 : Vue en coupe sagittale du gosier et des principales amygdales de l'anneau de Waldeyer. (2).....	23
Figure 3 : Schéma du dos de la langue et les principales amygdales de l'anneau de Waldeyer (2).....	23
Figure 4: Coupe frontale de l'oreille et de la trompe d'Eustache. (3)	25
Figure 5: Structure de la trompe d'Eustache (5).....	26
Figure 6: Trompe d'Eustache chez l'enfant et chez l'adulte. (2)	26
Figure 7: Vues antérieure et postérieure du larynx (2)	28
Figure 8: Structure de l'acide L-ascorbique (49).	52
Figure 9: Oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique (50).	53
Figure 10: Activité antioxydante de la vitamine C (53).	54
Figure 11: Structure chimique du cholécalférol vitamine D3	56
Figure 12: Structure chimique de la vitamine E α -tocophérol (62)	59
Figure 13: Structure chimique de l'acide parahydroxybenzoïque dérivé de l'acide hydroxybenzoïque.	61
Figure 14: Structure de l'acide paracoumarique dérivé de l'acide hydroxycinnamique.	61
Figure 15: Squelette carboné de base d'un flavonoïde (2-phenylchromane).	62
Figure 16: Structure de la quercétine.....	62
Figure 17: Structure de la curcumine (polyphénol curcuminoïde).	63
Figure 18: Structure de la Curcumine (A) et de la Pipérine (B).....	64
Figure 19: Formule développée d'un acide gras saturé avec sa chaîne hydrocarbonée R et son groupement carboxylique.	66
Figure 20: Schéma de formules développées d'acide gras saturé, insaturé et polyinsaturé. 66	
Figure 21: Formule semi développée de l'acide palmitique (16:0).	67
Figure 22: Formule semi développée de l'acide linoléique (C18:2)(71).	68

Figure 23: Structures chimiques de l'épigallocatechine 3-gallate (EGCG) et de la myricétine (107).....	92
---	----

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Principales sources alimentaires en vitamine C (teneur en vitamine C pour 100g d'aliment) (47)	55
Tableau 2: Principales sources alimentaires en vitamine D (teneur en vitamine D pour 100g d'aliment). (60)	58
Tableau 3: Principales sources alimentaires en vitamine E (teneur moyenne en vitamine E pour 100g d'aliment) (60)	60
Tableau 4: Principales sources alimentaires d'Acide alpha linoléique (ALA) (teneur en ALA pour 100g d'aliment). (60)	70
Tableau 5: Principales sources alimentaires d'Acide Eicosapentaénoïque (EPA) (teneur en EPA pour 100g d'aliment). (60)	71
Tableau 6: Principales sources alimentaires en oméga-6 (teneur en ω -6 pour 100g d'aliment). (60)	71
Tableau 7: Principales sources alimentaires en cuivre (teneur moyenne en cuivre pour 100g d'aliment). (60)	80
Tableau 8: Principales sources alimentaires en Zinc(60).	82
Tableau 9: Principales sources alimentaires en Manganèse (teneur moyenne en Mn pour 100g d'aliment). (60)	83

Liste des annexes :

Annexe 1: Références nutritionnelles de la vitamine C (ANSES)	102
Annexe 2: Principaux acides gras saturés et insaturés retrouvés à l'état naturel (International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of	

Biochemistry Commission on Biochemical Nomenclature, 1978 ; Kramer et al., 1998)	
.....	104
Annexe 3: Références nutritionnelles du cuivre (ANSES).....	105
Annexe 4: Tableau des diathèses du Dr Ménétrier	106
Annexe 5: Tableau périodique des éléments (128)	107

XI. ANNEXE

Annexe 1: Références nutritionnelles de la vitamine C (ANSES)

BNM : Besoin nutritionnel moyen

RNP : Reference nutrionnel pour la population

AS : Apport suffisant (131)

Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine C (mg/j)			
Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			20
Nourrissons de 6 mois et plus			20
Enfants de 1 à 3 ans	15	20	
Enfants de 4 à 6 ans	25	30	
Enfants de 7 à 10 ans	40	45	
Adolescents de 11 à 14 ans	60	70	
Adolescents de 15 à 17 ans	85	100	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	90	110	
Femmes enceintes	100	120	
Femmes allaitantes	140	170	

Annexe 2: Principaux acides gras saturés et insaturés retrouvés à l'état naturel (International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry Commission on Biochemical Nomenclature, 1978 ; Kramer et al., 1998)

Symbole (nomenclature normalisée)	Symbole (nomenclature oméga)	Structure chimique	Nom systématique de l'acide	Nom commun de l'acide
Acides gras saturés				
C1 : 0	C1 : 0	CHOOH	Méthanoïque	formique
C2 : 0	C2 : 0	CH ₃ COOH	Éthanoïque	acétique
C3 : 0	C3 : 0	CH ₃ CH ₂ COOH	Propanoïque	propionique
C4 : 0	C4 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	Butanoïque	butyrique
C5 : 0	C5 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	Pentanoïque	valérique
C5 : 0 iso	C5 : 0 iso	CH ₃ CHCH ₂ CH ₂ COOH	Méthyl-3 butanoïque	isovalérique
C6 : 0	C6 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	Hexanoïque	caproïque
C7 : 0	C7 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₅ COOH	Heptanoïque	éthanthique
C8 : 0	C8 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	Octanoïque	caprylique
C9 : 0	C9 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₇ COOH	Nonanoïque	pélagonique
C10 : 0	C10 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	Décanoïque	caprique
C12 : 0	C12 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	Dodécanoïque	laurique
C14 : 0	C14 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	Tétradécanoïque	myristique
C16 : 0	C16 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Hexadécanoïque	palmitique
C18 : 0	C18 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Octadécanoïque	stéarique
C20 : 0	C20 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	Icosanoïque ¹	arachidique
C22 : 0	C22 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	Docosanoïque	béhénique
C24 : 0	C24 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	Tétracosanoïque	lignocérique
C26 : 0	C26 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₄ COOH	Hexacosanoïque	cérotique
C28 : 0	C28 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₆ COOH	Octacosanoïque	montanique
C30 : 0	C30 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₈ COOH	Tricontanoïque	mélistique
Acides gras insaturés monoinsaturés				
C12 : 1(9)	C12 : 1 ω-3	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis-9-dodécénoïque	laurooléique
C14 : 1(9)	C14 : 1 ω-5	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis-9-tétradécénoïque	myristoléique
C16 : 1(9)	C16 : 1 ω-7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis-9-hexadécénoïque	palmitoléique
C18 : 1(trans 6)	C18 : 1 ω-12	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH=CH(CH ₂) ₄ COOH	trans-6-octadécénoïque	pétooléique
C18 : 1(9)	C18 : 1 ω-9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis-9-octadécénoïque	oléique
C18 : 1(trans 9)	C18 : 1 ω-9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	trans-9-octadécénoïque	élaïdique
C18 : 1(11)	C18 : 1 ω-7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	cis-11-octadécénoïque	vaccénique
C18 : 1(trans 11)	C18 : 1 ω-7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	trans-11-octadécénoïque	trans vaccénique
C20 : 1(9)	C20 : 1 ω-11	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis-9-icosénoïque ⁽¹⁾	gadoléique
C22 : 1(11)	C22 : 1 ω-11	CH ₃ (CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH	cis-11-docosénoïque	cétooléique
C22 : 1(13)	C22 : 1 ω-9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₁₁ COOH	cis-13-docosénoïque	érucique
C24 : 1(15)	C24 : 1 ω-9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₁₃ COOH	cis-15-tétracosénoïque	séfatcholéique
polyinsaturés				
C18 : 2(9,12)	C18 : 2 ω-6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis,cis-9,12-octadécadiénoïque	linoléique
C18 : 2(9,trans 11)	C18 : 2 ω-7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CHCH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis,trans-9,11-octadécadiénoïque	linoléique conjugué cis-9, trans-11 ou ruménique
C18 : 2(trans 10,12)	C18 : 2 ω-6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH=CH(CH ₂) ₇ COOH	trans,cis-10,12-octadécadiénoïque	linoléique conjugué trans-10, cis-12
C18 : 3(6,9,12)	C18 : 3 ω-6	CH ₃ (CH ₂) ₃ (CH ₂ CH=CH) ₃ (CH ₂) ₄ COOH	cis,cis,cis-6,9,12-octadécatriénoïque	γ-linolénique
C18 : 3(9,12,15)	C18 : 3 ω-3	CH ₃ (CH ₂ CH=CH) ₃ (CH ₂) ₃ COOH	cis,cis,cis-9,12,15-octadécatriénoïque	α-linolénique
C18 : 3(9,trans 11,trans 13)	C18 : 3 ω-5	CH ₃ (CH ₂) ₃ (CH=CH) ₃ (CH ₂) ₃ COOH	cis,trans,trans-9,11,13-octadécatriénoïque	α-élostéarique
C20 : 4(5,8,11,14)	C20 : 4 ω-6	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	cis,cis,cis,cis-5,8,11,14-icosatétraténoïque ⁽¹⁾	arachidonique
C20 : 5(5,8,11,14,17)	C20 : 5 ω-3	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₄ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	cis,cis,cis,cis,cis-5,8,11,14,17-icosapentaénoïque ¹	
C22 : 5(4,8,12,15,19)	C22 : 5 ω-3	CH ₃ CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₂ COOH	cis,cis,cis,cis,cis-4,8,12,15,19-docosapentaénoïque	cuplanodonique
C22 : 6(4,7,10,13,16,19)	C22 : 6 ω-3	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₂ COOH	cis,cis,cis,cis,cis,cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque	

(1) Le préfixe *icosano* a remplacé *éicosano*

Annexe 3: Références nutritionnelles du cuivre (ANSES)

AS : Apport suffisant

LSS : Limite supérieure de sécurité (131)

Références nutritionnelles actualisées pour le cuivre (mg/j)		
Groupes de population	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3	
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5	
Enfants de 1 à 3 ans	0,8	1
Enfants de 4 à 6 ans	1,0	2
Enfants de 7 à 10 ans	1,2	3
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	4
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	4
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1	4
Hommes de 18 ans et plus	1,9	5
Femmes de 18 ans et plus	1,5	5
Femmes enceintes ou allaitantes	1,7	

Annexe 4: Tableau des diathèses du Dr Ménétrier

Diathèse	Caractéristiques	Pathologies associées	Régulateurs (Oligo-éléments)
1. Allergique (Hypersthénique)	Sujet dynamique, hypersensible, réactif. Fatigue rapide après efforts.	Allergies, asthme, eczéma, rhinite, migraines, troubles digestifs.	Manganèse (Mn)
2. Hyposthénique (Asthénique)	Sujet fatigué, peu réactif, vulnérable aux infections. Fatigue chronique, manque de tonus.	Infections répétées, fatigue chronique, bronchite, asthénie, hypotension, anémie.	Manganèse-Cuivre (Mn-Cu)
3. Dystonique (Dysendocrinien)	Sujet avec perturbations endocriniennes et métaboliques. Troubles de la croissance, perturbations hormonales.	Troubles endocriniens, diabète, obésité, dysthyroïdie, troubles menstruels, ostéoporose.	Manganèse-Cobalt (Mn-Co)
4. Anergique (Anergie)	Sujet avec baisse de vitalité, sensibilité aux infections, perte de l'immunité.	Infections chroniques, maladies auto-immunes, cancers, dépression, fatigue extrême, convalescence difficile.	Cuivre-Or-Argent (Cu-Au-Ag)
5. Psorique (Syndrome de Désadaptation)	Sujet avec faiblesse organique générale, troubles cutanés, hypersensibilité émotionnelle.	Maladies de la peau (psoriasis, eczéma), troubles psychosomatiques, troubles digestifs.	Soufre (S)
6. Tuberculinique (Syndrome Actuel)	Sujet avec tendance à l'épuisement rapide, prédisposition aux maladies respiratoires. Fatigue persistante, déminéralisation.	Tuberculose, bronchite chronique, infections pulmonaires, rachitisme, ostéoporose, faiblesse générale.	Calcium (Ca), Phosphore (P)

Annexe 5: Tableau périodique des éléments (132)

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

	1																	18
1	1 H hydrogène																	18 He hélium
2	3 Li lithium	4 Be béryllium											5 B bore	6 C carbone	7 N azote	8 O oxygène	9 F fluor	10 Ne néon
3	11 Na sodium	12 Mg magnésium											13 Al aluminium	14 Si silicium	15 P phosphore	16 S soufre	17 Cl chlore	18 Ar argon
4	19 K potassium	20 Ca calcium	21 Sc scandium	22 Ti titane	23 V vanadium	24 Cr chrome	25 Mn manganèse	26 Fe fer	27 Co cobalt	28 Ni nickel	29 Cu cuivre	30 Zn zinc	31 Ga gallium	32 Ge germanium	33 As arsenic	34 Se sélénium	35 Br brome	36 Kr krypton
5	37 Rb rubidium	38 Sr strontium	39 Y yttrium	40 Zr zirconium	41 Nb niobium	42 Mo molybdène	43 Tc technétium	44 Ru ruthénium	45 Rh rhodium	46 Pd palladium	47 Ag argent	48 Cd cadmium	49 In indium	50 Sn étain	51 Sb antimoine	52 Te tellure	53 I iode	54 Xe xénon
6	55 Cs césium	56 Ba barium	57-71 lanthanides	72 Hf hafnium	73 Ta tantalum	74 W tungstène	75 Re rhenium	76 Os osmium	77 Ir iridium	78 Pt platine	79 Au or	80 Hg mercure	81 Tl thallium	82 Pb plomb	83 Bi bismuth	84 Po polonium	85 At astate	86 Rn radon
7	87 Fr francium	88 Ra radium	89-103 actinides	104 Rf rutherfordium	105 Db dubnium	106 Sg seaborgium	107 Bh bohrium	108 Hs hassium	109 Mt meitnérium	110 Ds darmstadtium	111 Rg roentgenium	112 Cn copernicium	113 Uut ununtrium	114 Fl flérovium	115 Uup ununpentium	116 Lv livermorium	117 Uus ununseptium	118 Uuo ununoctium
	57 La lanthane	58 Ce cérium	59 Pr praséodyme	60 Nd néodyme	61 Pm prométhium	62 Sm samarium	63 Eu europium	64 Gd gadolinium	65 Tb terbium	66 Dy dysprosium	67 Ho holmium	68 Er erbium	69 Tm thulium	70 Yb ytterbium	71 Lu lutécium			
	89 Ac actinium	90 Th thorium	91 Pa protactinium	92 U uranium	93 Np neptunium	94 Pu plutonium	95 Am américium	96 Cm curium	97 Bk berkélium	98 Cf californium	99 Es einsteinium	100 Fm fermium	101 Md mendelevium	102 No nobélium	103 Lr lawrencium			

métaux alcalins
 alcalino-terreux
 métaux pauvres
 métaux de transition
 métalloïdes
 non-métaux
 halogènes
 gaz rares

 Sources : IUPAC, Wikimedia Commons

Masse atomique → 55,845 26 ← Numéro atomique (nombre de protons dans le noyau)
 Symbole chimique → **Fe**
 Nom → fer

XII. BIBLIOGRAPHIE

1. Référentiel Collège ORL R2C, iECN, 2022, Elsevier Masson [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vg-librairies.fr/ecn-edn-r2c/10002-ork.html>
2. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 5 juill 2024]. Les fosses nasales et les sinus paranasaux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/nasal-and-paranasal-sinus/what-is-nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/the-nasal-cavity-and-paranasal-sinuses>
3. Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015.
4. Sirtin » A quoi sert la trompe d'Eustache ? [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sirtin.fr/2012/07/31/a-quoi-sert-la-trompe-deustache/>
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Vitte É. Tête, cou et neuro-anatomie. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2016. (Atlas d'anatomie Prométhée).
6. Kenhub [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Anatomie de l'oreille. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/oreille>
7. Martin C, éditeur. La trompe auditive: La trompe d'Eustache. Paris: Arnette Blackwell; 1996. 359 p.
8. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Rhinite allergique - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/réactions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-réactions-d-hypersensibilité/rhinite-allergique>
9. Institut universitaire de la face et du cou [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://iufc.fr/sites/default/files/depliant_sinusite_chronique.pdf
10. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 17 janv 2024]. Grippe. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
11. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 3 déc 2011;378(9807):1917-30.
12. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. janv 2009;3(1):37-49.
13. Grippe saisonnière [Internet]. [cité 17 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
14. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 déc 2016;2016(487):25-33.
15. CSR. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 18 janv 2024]. MERS outbreaks. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
16. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 18 déc 2003;349(25):2431-41.

17. datadot [Internet]. [cité 20 janv 2024]. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Disponible sur: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
18. Covid-19 : comment soigner une Covid-19 avec ou sans antibiotiques - Antibio'Malin [Internet]. 2020 [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/covid-19-infection-virale-des-voies-respiratoires>
19. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 5 mai 2020;172(9):577-82.
20. Scudellari M. How the coronavirus infects cells — and why Delta is so dangerous. *Nature.* 28 juill 2021;595(7869):640-4.
21. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 20 janv 2024]. Covid-19 (virus SARS-CoV-2). Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/covid-19-virus-sars-cov-2>
22. Desvaux É, Faucher JF. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Rev Francoph Lab.* nov 2020;2020(526):40-7.
23. Sablonnière B. Chimie, biochimie & biologie moléculaire. 2e éd. Montreuil: Omniscience; 2010. (1re année santé).
24. NUT-Ra-Fibres.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Fibres.pdf>
25. VIDAL [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Les recommandations nutritionnelles de 18 à 75 ans. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/equilibre-alimentaire-adulte/recommandations-nutritionnelles-adulte.html>
26. VIDAL [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Les glucides : de l'énergie facilement utilisable. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/glucides-energie.html>
27. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 9 janv 2024]. Les lipides. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
28. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 1 juin 2024]. Les protéines. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
29. Debré P. L'Homme microbiotique. Odile Jacob; 2015. 237 p.
30. Thimoleon B. Contrôle des probiotiques.
31. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 14 oct 2015;9:392.
32. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2008;46 Suppl 2:S87-91; discussion S144-151.
33. Corsetti A, Settanni L. Lactobacilli in sourdough fermentation. *Food Research International.* juin 2007;40(5):539-58.

34. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* mai 2011;141(5):769-76.
35. Sherman PM, Ossa JC, Johnson-Henry K. Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(1):10-4.
36. Moor K, Diard M, Sellin ME, Felmy B, Wotzka SY, Toska A, et al. High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature.* 27 avr 2017;544(7651):498-502.
37. Kok T. Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* spp. and *Rhodopseudomonas palustris* probiotics. *Bioactive Compounds in Health and Disease.* 20 avr 2023;6(4):63.
38. Bermudez-Brito M, Sahasrabudhe NM, Rösch C, Schols HA, Faas MM, de Vos P. The impact of dietary fibers on dendritic cell responses in vitro is dependent on the differential effects of the fibers on intestinal epithelial cells. *Mol Nutr Food Res.* avr 2015;59(4):698-710.
39. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology.* 22 avr 2016;5(4):e73.
40. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* nov 2016;65(11):1812-21.
41. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 14 janv 2016;529(7585):212-5.
42. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* janv 2014;505(7484):559-63.
43. Scheers N, Rossander-Hulthen L, Torsdottir I, Sandberg AS. Increased iron bioavailability from lactic-fermented vegetables is likely an effect of promoting the formation of ferric iron (Fe³⁺). *Eur J Nutr.* févr 2016;55(1):373-82.
44. Lazarte C, Vargas M, Granfeldt Y. Zinc bioavailability in rats fed a plant-based diet: A study of fermentation and zinc supplementation. *Food & Nutrition Research.* 30 nov 2015;59.
45. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 1 janv 2014;72(1):15-21.
46. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* oct 2003;17(5):725-40.
47. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2005;41(4):489-92.
48. 2007-Bioforma-38-Les Vitamines.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2007-Bioforma-38-Les%20Vitamines.pdf>
49. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* sept 2016;22(6):463-93.
50. PubChem. Ascorbic Acid [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067>

51. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 5 déc 2023]. Vitamine C. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c>
52. Melethil S, Mason WD, Chian-Jo C. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *International Journal of Pharmaceutics*. 1 juill 1986;31(1):83-9.
53. Nelson EW, Lane H, Fabri PJ, Scott B. Demonstration of saturation kinetics in the intestinal absorption of vitamin C in man and the guinea pig. *J Clin Pharmacol*. juill 1978;18(7):325-35.
54. Carence en Vitamine C, des conséquences trop ignorées. [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.solage.fr/dossierssante/carence-en-vitamine-c-des-consequences-trop-ignorees-n14>
55. Bendich A, Cohen M. Ascorbic acid safety: analysis of factors affecting iron absorption. *Toxicol Lett*. avr 1990;51(2):189-201.
56. Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev*. nov 1993;51(11):313-26.
57. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. avr 1995;16(2):200-57.
58. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. oct 2005;97(1-2):93-101.
59. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 1 avr 2009;182(7):4289-95.
60. Talvas J, Martinroche G, Lanchais K, Rougé S, Goncalves-Mendes N, Vasson MP. La vitamine D induit ex vivo une production dose-dépendante de cathélicidine par les cellules mononucléées du sang périphérique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 sept 2017;31(3):250-1.
61. Ciqual [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g))
62. VIDAL [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Le cas particulier de la vitamine D. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>
63. ResearchGate [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Fig. 1: Chemical structure of alpha tocopherol. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-alpha-tocopherol_fig2_232041816
64. Niki E, Traber MG. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):207-12.
65. Yamauchi R. Vitamin E: Mechanism of Its Antioxidant Activity. *Food Science and Technology International*, Tokyo. 1997;3(4):301-9.
66. Tengerdy RP. Vitamin E, immune response, and disease resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;570:335-44.
67. Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and immunity. *Vitam Horm*. 2000;59:305-36.
68. Flavonoids as potential antiallergic compounds (review) [Internet]. [cité 5 juill 2024]. Disponible sur: <http://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7nak3MQ9/>

69. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci.* 22 oct 2014;116(1):1-7.
70. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 22 oct 2017;6(10):92.
71. Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S, Ziya Gencer M, Ammari A, Sadeghi A, et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* déc 2020;89(Pt B):107088.
72. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 5 juill 2024]. Des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/des-effets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-du>
73. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv.* 1 nov 2014;32(6):1053-64.
74. [2999] Acide linoléique | Le MDM du Sandre [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://mdm.sandre.eaufrance.fr/node/243590>
75. Oméga 3 ; mieux vivre et préserver sa santé - Dominique Rueff - Jouvence - Grand format - Librairie Gallimard PARIS [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.librairie-gallimard.com/livre/9782889117130-omega-3-mieux-vivre-et-preserver-sa-sante-dominique-rueff/>
76. Dorosz P. Vitamines, sels minéraux, oligo-éléments. 2e éd. rev. et augm. Paris: Maloine; 2004. (Médi-mini).
77. Masson E. EM-Consulte. [cité 16 avr 2023]. Les oligoéléments, généralités et macroéléments. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/178319/les-oligoelements-generalites-et-macroelements>
78. www.unitheque.com. Unithèque. [cité 28 juin 2023]. Nutrition de la personne âgée. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/nutrition-personne-agee/abreges/elsevier-masson/Livre/51566>
79. Brigo B, Chatel MA. La logique des oligoéléments: questions-réponses, propriétés et applications thérapeutiques, schémas de synthèse. Lyon: Laboratoires Boiron; 1993.
80. Masson E. EM-Consulte. [cité 16 avr 2023]. Oligoéléments, des microéléments pour l'oligothérapie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/195643/oligoelements-des-microelements-pour-loligotherap>
81. L'OLIGOTHERAPIE EXACTEMENT par SCTRICK LIONEL: bon Couverture rigide (1991) | Le-Livre [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.abebooks.fr/LOLIGOTHERAPIE-EXACTEMENT-SCTRICK-LIONEL-ROGER-JOLLOIS/8570965417/bd>
82. Masson E. EM-Consulte. [cité 24 janv 2024]. Métabolisme du zinc. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11623/metabolisme-du-zinc>
83. Douart JP. L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle: données scientifiques et cliniques. Paris: Maloine; 1994.
84. Sctrick L. L'oligothérapie exactement. Limoges: R. Jollois; 1991.

85. Binet C. Oligo-éléments et oligothérapie : matière médicale, propriétés et indications thérapeutiques... / docteur Claude Binet. _ 3e éd. Saint-Jean-de-Braye: Dangles; 1981. (Collection médicale et paramédicale).
86. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd. Paris Londres New York: Tec & doc; 2001.
87. Chappuis P. Les oligoéléments en médecine et biologie. Paris Cachan: Technique et documentation Ed. médicales internationales; 1991.
88. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Paris Berlin Heidelberg [etc]: Springer; 2012.
89. Masson E. EM-Consulte. [cité 29 août 2023]. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/269449/anomalies-du-metabolisme-du-cuivre-chez-ladulte>
90. Démarchez M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 6 sept 2023]. Le stress oxydant cutané. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article64>
91. Masson E. EM-Consulte. [cité 12 sept 2023]. Stress oxydant et pathologies humaines. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/87978/stress-oxydant-et-pathologies-humaines>
92. Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona MC, Pénicaud L, Casteilla L. Les espèces actives de l'oxygène : le *yin* et le *yang* de la mitochondrie. *Med Sci (Paris)*. janv 2006;22(1):47-53.
93. Librairie Lavoisier [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Radicaux libres et stress oxydant DELATTRE Jacques, BEAUDEUX Jean-Louis, BONNEFONT-ROUSSELOT Dominique. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/radicaux-libres-et-stress-oxydant/delattre/descriptif-9782743009731>
94. Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique.
95. Librairie Lavoisier [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Radicaux libres et stress oxydant DELATTRE Jacques, BEAUDEUX Jean-Louis, BONNEFONT-ROUSSELOT Dominique. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/radicaux-libres-et-stress-oxydant/delattre/descriptif-9782743009731>
96. Les apports nutritionnels de référence: Le guide essentiel de besoins en nutriments [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/11758>
97. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci*. févr 2013;18(2):144-57.
98. Sun S, Xu Y, Qiu M, Jiang S, Cao Q, Luo J, et al. Manganese Mediates Its Antiviral Functions in a cGAS-STING Pathway Independent Manner. *Viruses*. 28 févr 2023;15(3):646.
99. Kim H, Kim HE, Chung DK, Jang KO. Manganese superoxide dismutase induced by lipoteichoic acid isolated from *Staphylococcus aureus* regulates cytokine production in THP-1 cells. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 févr 2022;55(1):36-43.

100. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst.* 22 févr 2014;106(3):djt456.
101. Sélénium - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>
102. Bonnardel JP, Darrigol JL. L'argent colloïdal: alternative naturelle aux antibiotiques. Escalquens: Dangles éd; 2013. (Naturellement vôtre avec).
103. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* avr 2008;74(7):2171-8.
104. Morones-Ramirez JR, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver Enhances Antibiotic Activity Against Gram-Negative Bacteria. *Sci Transl Med* [Internet]. 19 juin 2013 [cité 16 avr 2023];5(190). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3006276>
105. Boyer C. Le développement des nanoparticules d'argent comme agent antibactérien: quels risques pour la santé et l'environnement?
106. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 19 juin 2023];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000980.pub4/full>
107. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* janv 2019;23(2):1-44.
108. Gulani A, Sachdev HS. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cité 21 févr 2024];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006639.pub4/full/fr>
109. Rolachon N. Efficacité de l'oligothérapie orale: revue systématique de la littérature.
110. King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 14 juill 2014;112(1):41-54.
111. Wang Z, Yang L. The Therapeutic Potential of Natural Dietary Flavonoids against SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients.* janv 2023;15(15):3443.
112. Henss L, Auste A, Schürmann C, Schmidt C, von Rhein C, Mühlebach MD, et al. The green tea catechin epigallocatechin gallate inhibits SARS-CoV-2 infection. *J Gen Virol.* 8 avr 2021;102(4):001574.
113. Kuwabara Y, Hirose A, Lee H, Kakinuma T, Baba A, Takara T. Effects of Highly Bioavailable Curcumin Supplementation on Common Cold Symptoms and Immune and Inflammatory Functions in Healthy Japanese Subjects: A Randomized Controlled Study. *Journal of Dietary Supplements.* 2 janv 2024;21(1):71-98.
114. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* janv 2021;143:1-9.

115. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 9 mai 2020;12(5):1359.
116. Braiman M. Latitude dependence of the COVID-19 mortality rate—a possible relationship to vitamin D deficiency? Available at SSRN 3561958 [Internet]. 2020 [cité 25 févr 2024]; Disponible sur: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3562520
117. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)*. août 2020;42(3):451-60.
118. Hajishengallis G. Too Old to Fight? Aging and its Toll on Innate Immunity. *Mol Oral Microbiol*. 25 janv 2010;25(1):25-37.
119. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(2):550-8.
120. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis*. oct 2020;99:307-9.
121. Imai Y. Role of omega-3 PUFA-derived mediators, the protectins, in influenza virus infection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1 avr 2015;1851(4):496-502.
122. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. juin 2020;39(6):1631-8.
123. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, Pimentel MV de MB, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med*. 20 août 2020;156:190-9.
124. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. juin 2020;111(6):1297-9.
125. Wu D, Meydani SN. Vitamin E, Immune Function, and Protection Against Infection. In: Weber P, Birringer M, Blumberg JB, Eggersdorfer M, Frank J, éditeurs. *Vitamin E in Human Health* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 févr 2024]. p. 371-84. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05315-4_26
126. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. oct 2020;143:109878.
127. Liu M, Wallin R, Wallmon A, Saldeen T. Mixed tocopherols have a stronger inhibitory effect on lipid peroxidation than alpha-tocopherol alone. *J Cardiovasc Pharmacol*. mai 2002;39(5):714-21.
128. Iotti S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnes Res*. 1 mai 2020;33(2):21-7.
129. Andrade MIS de, Macêdo PFC de, Oliveira TLPS de, Lima NM da S, Ribeiro I da C, Santos TM. Vitamin A and D deficiencies in the prognosis of respiratory tract infections: A systematic review with perspectives for COVID-19 and a critical analysis on supplementation [Internet]. *SciELO Preprints*;

2020 [cité 27 févr 2024]. Disponible sur:

<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/839>

130. VIDAL [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Zinc - Complément alimentaire. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>

131. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 5 juin 2024]. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux.

Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>

132. Tableau périodique des éléments. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 2 juin 2024]. Disponible sur:

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tableau_p%C3%A9riodique_des_%C3%A9l%C3%A9ments&oldid=214320185

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023/2024

Nom : GNADO

Prénom : Florian

Titre de la thèse :

Intérêt de la micronutrition dans la prise en charge des infections ORL

Mots-clés :

ORL ; Infections respiratoires supérieures ; Rhinites aiguës ; Grippe ; COVID-19 ; Système immunitaire ; Inflammation ; Micronutriments ; Nutrition ; Oligoéléments ; Probiotiques ; Stratégies thérapeutiques ; Prévention ;

Résumé :

Cette thèse explore l'intérêt potentiel de la micronutrition comme approche complémentaire dans la prévention et la prise en charge des infections des voies respiratoires supérieures communément appelées infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologiques).

Face à l'impact mondial de ces pathologies notamment les rhumes, rhinopharyngites, la grippe ou plus récemment la COVID-19, la recherche de stratégies efficaces au-delà de l'utilisation conventionnelle des antibiotiques ou autres médicaments allopathiques devient impérative. Ainsi l'étude des micronutriments tels que les vitamines, oligoéléments ou probiotiques et leur

capacité à soutenir le système immunitaire et moduler l'inflammation pour combattre efficacement les infections offre une piste prometteuse dans la prévention de ce type de pathologies et du maintien de la santé.

L'objectif de cette thèse sera donc de présenter les micronutriments spécifiques susceptibles d'atténuer la durée et/ou la sévérité des infections ORL. Nous y étudierons leurs mécanismes d'action ainsi que les preuves scientifiques de leur efficacité, leurs limites et leurs contraintes par une analyse approfondie des données existantes. Ce travail visera à éclairer le potentiel de la micronutrition dans l'amélioration de la gestion des infections ORL et contribuer à l'évolution des stratégies thérapeutiques dans ce domaine.

Membres du jury :

Président : RIVIERE Céline, PU, Pharmacien, UFR3S-Pharmacie

Assesseur(s) : GERVOIS Philippe, MCU-HDR, pharmacien, UFR3S-Pharmacie

Membre(s) extérieur(s) : ASSEMAN, Gauthier, Pharmacien