

# Recommandations nutritionnelles pour lutter contre les nouvelles menaces infectieuses

F. BOUACHRIA-BOUSMAHA<sup>(1)</sup>, S. AOUICHAT BOUGUERRA<sup>(2)</sup>

1 Sous-Direction des activités en milieu spécifique, MSPRH,

2 Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire (Faculté des Sciences Biologiques, Laboratoire Biologie et Physiologie des Organismes, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene )



## Résumé

Dans le contexte de la pandémie mondiale du COVID-19 et face à cette menace, nous cherchons toutes les solutions qui nous permettraient de mieux appréhender la situation. Dans le cas de la Covid-19, l'alimentation-santé fait partie de l'arsenal des outils à notre disposition, en raison de son impact sur la santé. Le risque d'infection n'est pas seulement lié à la virulence d'un germe, il est aussi dépendant de nos capacités de défenses, or elles peuvent être diminuées pour de multiples raisons. D'une part, le manque de certains nutriments clés nécessaires à la production des armes antivirales et antibactériennes, comme le zinc, la vitamine D, les acides gras Omega3, la vitamine B6 ; et d'autre part, le degré d'efficacité de certains antioxydants (vitamines C, E, bêta-carotènes, polyphénols en quantité insuffisante dans notre organisme, peut impacter négativement nos défenses immunitaires.

### >>> Mots-clés :

Pandémie mondiale, COVID-19, alimentation-santé, risque d'infection, manque de certains nutriments clés, défenses immunitaires.

### Problématique

De très nombreuses études ont mis en exergue que l'alimentation est de nos jours au cœur de la régulation de l'immunité et permet la modulation de la défense de l'organisme par :

- Un microbiote intestinal de qualité pour réguler positivement l'immunité
- Un statut nutritionnel optimisé pour renforcer l'action des cellules immunitaires
- Un système immunitaire équilibré <sup>[1]</sup>.
- Une faible contamination aux xénobiotiques <sup>[2]</sup>.

Au-delà de la problématique infectieuse actuelle imposée par le Covid-19, l'inflammation de bas grade, en rapport avec l'émergence de nombreuses pathologies

## Abstract

In the context of the global COVID-19 pandemic and in front of this threat, we are looking for all the solutions that would allow us to apprehend the present situation. In the case of the Covid-19, healthy food is one of the tools that we dispose, which has a direct impact on our health. The risk of infection is not related only to the virulence of a germ, it is also dependent on our defences. However, it can be reduced by multiples ways. Such as the deficiency of certain key nutrients that are necessary to produce antiviral and antibacterial barrier (weapon), like zinc, vitamin D, Omega3 fatty acids and vitamin B6. As well, the lack of certain antioxidants (vitamins C, E, beta-carotenes, polyphenols ...), if not present sufficiently will lead directly to a decrease of our immune defence.

### >>> Key-words :

COVID-19 pandemic, healthy food, risk of infection, deficiency of certain key nutrients, immune defence.

(obésité, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes, cancers, maladies neurodégénératives), qui menacent de diminuer l'espérance de vie des générations futures <sup>[3]</sup>, est en amont d'une alimentation inadaptée ; laquelle a des conséquences délétères sur l'immunité <sup>[4]</sup>. Aussi, contrôler l'inflammation par des solutions nutritionnelles dans un contexte d'urgence associé à la Covid-19 mérite d'occuper une place centrale <sup>[5,1]</sup>. Ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont penchés sur la relation alimentation/régulation de l'immunité et la relation régulation de l'immunité/contrôle de l'inflammation ; cette dernière étant au cœur du sujet Covid-19. En effet, ce dernier provoque une hyperactivité du système immunitaire à l'origine d'une production

massive de cytokines induisant une inflammation, menant au décès d'un nombre très important de patients <sup>[6]</sup>. Par conséquent, le cœur de l'enjeu lié à la lutte contre la Covid-19 est de contrôler la cascade inflammatoire, liée plus à la surproduction de cytokines qu'au virus lui-même.

Par ailleurs, l'état biologique dans lequel se trouvent les personnes au moment de l'infection est en rapport avec l'état de leur système immunitaire. Ainsi, les personnes les plus à risque, sont celles qui présentent des inflammations chroniques (diabète, MCV, IRC, cancer, MAI). Aussi un système immunitaire sain peut aider le corps à combattre le virus, et la nutrition peut le soutenir de différentes manières <sup>[5]</sup>. Les mêmes auteurs indiquent que les pratiques d'hygiène publiques - et lorsqu'elles sont disponibles, les vaccinations - peuvent être des mécanismes de protection efficaces contre les maladies infectieuses. Cependant les vaccins peuvent prendre des années pour être créés et ne sont pas disponibles contre tous les virus y compris le Covid-19.

Pour ce cas précis, les chiffres de morbidité et de mortalité incitent la mise en place de stratégies supplémentaires pour soutenir le système immunitaire. Par conséquent, les responsables de la santé publique devraient penser à inclure des stratégies nutritionnelles dans leurs recommandations pour améliorer la santé publique face à la Covid-19, car une multitude de données mécanistiques et cliniques montrent que les vitamines y compris la Vit A, B6 et B12, le folate mais notamment la vitamine D et C, les oligo-éléments dont le zinc, le fer, le sélénium, le magnésium et le cuivre, les acides gras oméga-3 <sup>[5]</sup>, ainsi que les polyphénols, particulièrement la quercétine <sup>[1]</sup> aident à soutenir et à optimiser la fonction immunitaire.

### Rôle des micronutriments et des oligoéléments dans le renforcement du système immunitaire

Les rôles mécaniques que jouent les micronutriments pour optimiser la fonction immunitaire ont été décrits récemment <sup>[7,8]</sup>. En rapport avec l'immunité innée, les vitamines et les minéraux fonctionnent collectivement dans l'entretien des barrières physiques, dans l'activité des macrophages et des neutrophiles. Ils supportent également l'immunité adaptative via la différenciation, la prolifération et le homing des lymphocytes, la production de cytokines, d'anticorps et la génération de cellules mémoires <sup>[7]</sup>.

### Les nutriments clés nécessaires à la production des armes antivirales et antibactériennes

(Cf. Tableau récapitulatif en annexe) : Les rôles que jouent la Vit C et la Vit D dans l'immunité sont bien élucidés.

**La Vit C :** contenue dans de nombreux fruits et légumes (orange, pamplemousse, poivron vert et rouge cru ou cuit, cantaloup, chou-fleur et chou-rave cuits, fraises). Elle est impliquée dans le soutien de la fonction de la barrière épithéliale, dans la croissance et la fonction des immunités innée et adaptative, dans la migration des cellules immunitaires vers les sites d'infection et la production d'anticorps <sup>[7]</sup>. De nombreuses études ont montré que la supplémentation de Vit C réduit les risques de pneumonies ; chez les personnes âgées, la sévérité de la maladie et le risque de décès sont réduits avec la supplémentation de la Vit C <sup>[9]</sup>.

**La Vit D :** Peut être synthétisée au niveau de la peau en présence de soleil et ses sources alimentaires sont peu nombreuses, elle est contenue dans l'huile de foie de morue, quelques poissons gras (hareng, saumon, thon), le foie de bœuf, l'avocat, les cèpes, le chocolat noir.

La présence de son récepteur sur les cellules immunitaires marque son influence dans l'immunité, elle favorise la différenciation des monocytes en macrophages, elle module la production de cytokines et soutient la présentation de l'antigène. Par ailleurs, les métabolites de la Vit D semblent réguler la production de protéines antimicrobiennes susceptibles de réduire l'infection notamment dans les poumons <sup>[10,11]</sup>.

Elle jouerait également un rôle essentiel dans la prévention des infections respiratoires <sup>[12,13]</sup>. Des études observationnelles ont signalé une association entre les faibles concentrations sanguines de 25-hydroxyvitamine D3, principal métabolite de la vitamine D et la sensibilité aux infections aiguës des voies respiratoires <sup>[14,15]</sup>. Conformément à ces résultats, plusieurs méta-analyses récentes ont conclu que la supplémentation en vitamine D peut réduire le risque d'infections des voies respiratoires chez les enfants et les adultes <sup>[16-21]</sup> ; et qu'une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D protégerait globalement contre les IRA, sans aucun danger. La Vit D aurait également des influences ou répercussions positives dans la réduction de certains cancers comme les myélomes multiples <sup>[22]</sup>.

**Les acides gras oméga-3 EPA et DHA :** sont contenus dans les petits poissons gras comme la sardine, certains oléagineux notamment les noix, les noisettes et les amandes, les œufs de préférence bio.

Sur le site de l'inflammation, ils sont convertis enzymatiquement en médiateurs spécialisés en résolution : les SPM<sup>1</sup> comprenant les résolvines, les protectines et les marésines lesquels favorisent la résolution de l'inflammation y compris dans les voies respiratoires [23, 24].

Les carences nutritionnelles en acides gras essentiels, peuvent entraîner un retard dans la résolution de l'inflammation. Cela pourrait être exacerbé dans le contexte Covid-19 qui se manifeste par une tempête de cytokines, liée au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [6, 25]. Les SPM formés à partir de DHA et EPA ont protégé des modèles expérimentaux contre des lésions pulmonaires aiguës et des SDRA [26, 27].

Par ailleurs, des formules nutritionnelles contenant des antioxydants et des EPA et DHA ont été utilisées dans plusieurs essais cliniques sur des patients en SDRA ; les résultats ont indiqué une amélioration significative de l'oxygénation du sang marquée par une réduction du séjour en soins intensifs et une diminution du taux de mortalité [28]. Par ailleurs, de nombreuses études dont celles de Deepak et al. (2018) [29], ont souligné l'implication des acides gras oméga-3 dans la réduction des événements cardiovasculaires et de décès chez des patients ayant reçu 4g d'huile de poisson/J ou une supplémentation avec l'icosapent éthyle.

**Le Zinc :** ses sources sont animales (fruits de mer, foie, veau et bœuf, jaune d'œuf, gibier, fromages), et végétales (fruits à coque, céréales complètes quelques légumineuses/lentilles, noix de cajou, cacao).

Une carence marginale en zinc peut également avoir un impact sur l'immunité. Le zinc est important pour l'entretien et le développement des cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif. Une carence en zinc entraîne une altération de la formation, de l'activation et de la maturation des lymphocytes, perturbe la communication intercellulaire via les cytokines et affaiblit la défense innée de l'hôte [30,31]. Ceux qui sont déficients en zinc, en particulier les enfants, sont sujets à une morbidité diarrhéique et respiratoire accrue [32,33].

L'apport optimal de tous ces nutriments serait idéalement obtenu grâce à la consommation d'une alimentation équilibrée et diversifiée, mais cela peut être difficile à réaliser pour la population générale, d'où les insuffisances et carences nutritionnelles répandues dans différents pays développés ou en émergence sont réellement préoccupantes [34-47].

Les marqueurs biochimiques de l'état nutritionnel sont particulièrement utiles pour évaluer l'insuffisance ou la carence et conduisent à la conclusion que les apports sont souvent insuffisants. De nombreuses méta-analyses ont soulevé le problème de carence et de déficience en Vit C [41, 46, 47, 48] ; en Vit D [41-45] ; en Zinc, Vit B6 et B9, folate et sélénium [41, 47, 49, 50, 51] ; et en acides gras oméga-3 [52] ; et ce, à l'échelle mondiale, y compris l'Afrique.

En raison de cela, les chercheurs demandent la supplémentation en Vit C (200 mg et plus /J), en Vit D (2.000 UI équivalents à 50 µg/J), en Zinc (8 à 11 mg/J) et en oméga-3, EPA et DHA (250 mg/J) [5].

## Rôle des polyphénols dans le renforcement du système immunitaire

### Les polyphénols

Les polyphénols et particulièrement une classe connue pour son effet antagoniste à l'égard de la production des radicaux libres, "les flavonoïdes", suscitent, depuis quelques décennies, l'intérêt des nutritionnistes et des consommateurs.

Les flavonoïdes, piègeurs de radicaux libres, sont présents dans tous les végétaux et dans tous les organes : racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits, graines. Ils se trouvent dans les légumes verts, rouges et même les légumes peu colorés comme les pommes de terre, certaines variétés de pommes (*golden, Granny-Smith*) [53,54], les navets, les choux-fleurs.

Nos boissons de tous les jours : thé et café sont également riches en polyphénols. Les dattes, les figues, les amandes et tous les fruits secs contiennent des quantités non négligeables de polyphénols. Les épices (curcuma, cannelle, gingembre, cumin, clou de girofle), certaines feuilles sèches (romarin, thym, laurier, origan, sauge, verveine), les graines (sésame, anis, fenouil, nigelle, badiane, moutarde), sont également des sources naturelles d'antioxydants.

Les polyphénols et particulièrement les flavonoïdes dont la quercétine ont de nombreuses activités (antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, antihistaminique, antivirale). Ils ont été découverts en 1937 avec la Vit C par Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt [53], ce qui lui a valu un prix Nobel de Physiologie ou Médecine. Parmi les flavonoïdes, la quercétine retrouvée dans différentes plantes comestibles et aliments (câpres, piment fort jaune, sureau noir, chocolat noir, oignon rouge cru dans les régions proches des racines, thé vert, cerise, pomme) [54]. Une alimentation saine apporte au quotidien 25 à 50 mg de quercétine [55]. Piégeur des radicaux libres, la quercétine aide à lutter contre le stress oxydant

<sup>1</sup>Médiateurs Spécialisés de la résolution (ou SPM en anglais pour Specialized Pro-resolving mediators) NDLR

et à atténuer les inflammations <sup>[56]</sup>. A cet effet, de nombreux chercheurs ont mis en évidence l'effet inhibiteur de la quercétine sur les cytokines notamment le TNF $\alpha$  dans les réactions inflammatoires systémiques <sup>[57]</sup> et allergiques <sup>[58,59]</sup>. Lors d'une inflammation, les praticiens recommandent une prise de quercétine entre 200 et 400 mg, 3x/J. L'urgence de la situation de la Covid-19 a conduit les autorités chinoises à traiter les patients atteints du virus avec la quercétine.

## Les conseils complémentaires pour renforcer son immunité

### Sommeil et immunité

Le sommeil et l'immunité sont intimement liés, et ce de manière bidirectionnelle <sup>[60]</sup>. En effet, l'activation du système immunitaire altère le sommeil et le sommeil affecte à son tour les capacités de défense du corps. Un véritable cercle vicieux. Une dette de sommeil favorise par exemple la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (TNF-alpha, IL-1 et IL-6), qui favorisent elles-mêmes l'altération de la qualité du sommeil <sup>[61,62]</sup>.

La stimulation du système immunitaire déclenche une réponse inflammatoire pouvant, en fonction de son importance et de sa durée, augmenter la durée du sommeil. Il pourrait alors s'agir d'une adaptation hormonale à l'état infectieux de créer un contexte favorable de lutte de l'immunité. En effet, un sommeil de qualité induit une meilleure homéostasie de l'inflammation en modifiant la production de cytokines <sup>[63]</sup>.

Une privation ou une perturbation du sommeil augmente l'inflammation de bas-grade et des pathologies associées comme le diabète, les risques cardiovasculaires ou les maladies neurodégénératives. Une dette de sommeil accroît également les risques d'infections autant virales, que bactériennes et parasitaires. Il semblerait que les cellules immunitaires ne puissent en effet plus disposer de l'énergie nécessaire, normalement utilisée pendant le sommeil <sup>[64]</sup>. Plus la durée de sommeil est courte, plus le risque de contracter un rhume augmente.

De manière générale, un sommeil altéré réduit le nombre de lymphocytes, diminue l'expression du système HLA-DR, augmente les taux de cytokines pro-inflammatoires et perturbe la différenciation des lymphocytes CD4 et CD8.

La privation de sommeil altère également la sécrétion des hormones stéroïdes influençant elles-mêmes la qualité du sommeil, entretenant ainsi le cercle vicieux.

En conclusion et de manière très simple, meilleur sera

vos votre sommeil, plus forte sera votre immunité ! Il s'agit d'un des piliers de votre santé.

### Activité physique et immunité

Il s'agit ici d'un sujet particulier. En effet, il est parfaitement bien établi que l'activité physique exerce des effets bénéfiques sur l'immunité et sur la santé de manière générale, y compris pour les personnes malades en capacité de maintenir une activité <sup>[65,66]</sup>. Les personnes âgées ont également tout intérêt à maintenir une activité pour optimiser leur système immunitaire, notamment du fait de l'effet de l'âge sur la perte de masse musculaire et sur les altérations métaboliques. Elle permet également de ralentir l'atrophie thymique, d'augmenter la production de lymphocytes T, de cytokines anti-inflammatoires (IL-7). A l'inverse, la sédentarité est un facteur de risque bien établi d'altération de la santé et d'augmentation de nombreuses pathologies métaboliques <sup>[67]</sup>.

De même, des activités intenses répétées ou de longue durée fragilisent l'immunité et augmentent les risques d'infections des voies respiratoires au cours des 24 à 48 h suivant la pratique <sup>[68]</sup>. Selon votre niveau physique, la réalisation de séances avec des variations d'intensité sur des périodes de 20 à 30 min sont déjà particulièrement bénéfiques, des recommandations ont également été publiées récemment dans le cadre de l'infection Covid-19 <sup>[69]</sup>.

### Gestion des émotions et immunité

Il est désormais bien établi (depuis plusieurs décennies) que le stress psychologique est un facteur pouvant altérer fortement le système immunitaire, notamment les risques d'infections respiratoires, mais aussi d'asthme ou de rhinite allergique <sup>[70, 71]</sup>. Selon une étude récente (Aout 2019), la mesure du niveau de stress évalué selon la variabilité cardiaque pourrait représenter un indicateur de la vulnérabilité immunitaire <sup>[72]</sup>. Une revue systématique analysant les résultats de 27 études prospectives a identifié une augmentation du risque de développer une infection respiratoire de 21% en cas de stress psychologique. L'atteinte de l'immunité présente au niveau du mucus semble une des victimes du stress chronique <sup>[73]</sup>.

Les enfants sont également concernés <sup>[74]</sup>. Récemment, l'équipe de recherche de l'INSERM dirigée par le Sophie Ugolini, a mis en évidence que l'affaiblissement immunitaire serait lié à une stimulation récurrente de certains récepteurs par les hormones du stress (récepteurs  $\beta$ 2-adrénérgiques) <sup>[75]</sup>.

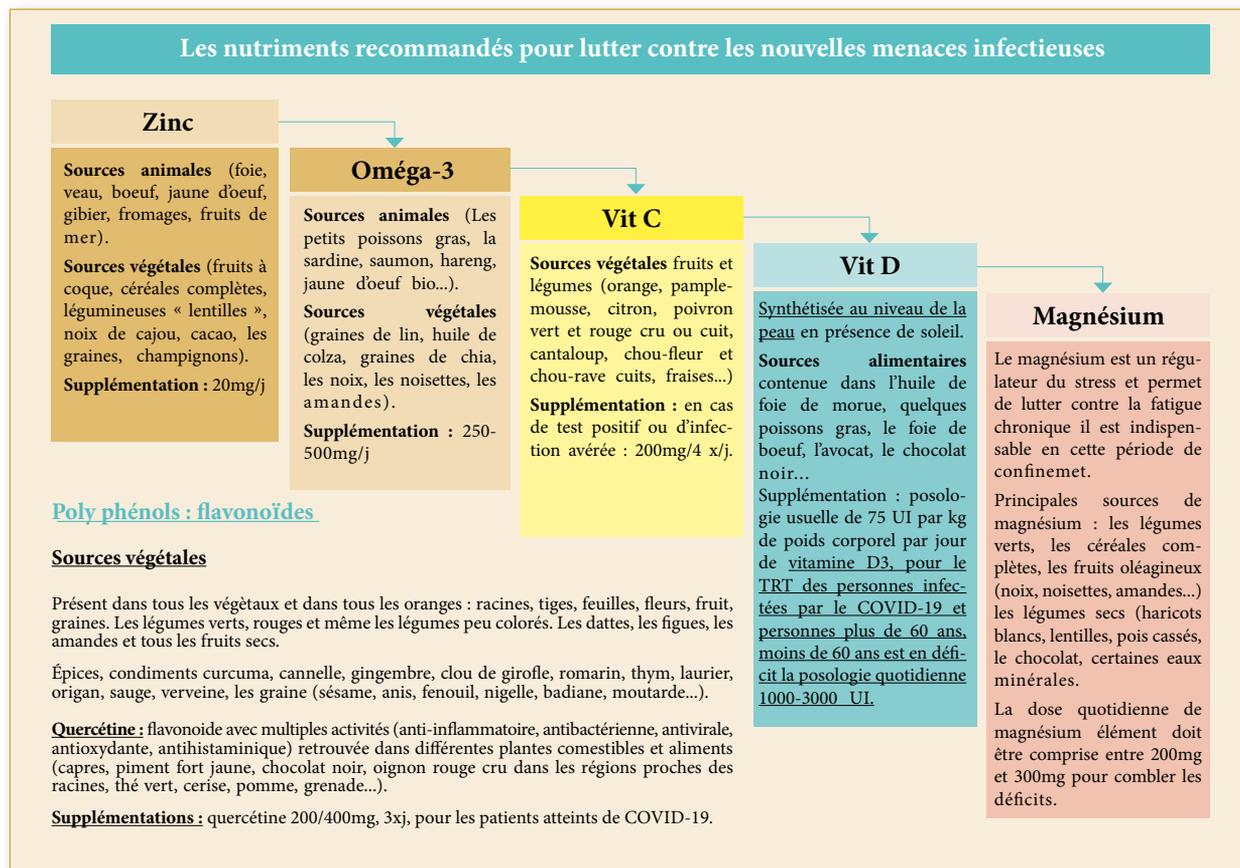
A l'inverse, des personnes soumises à un état d'esprit positif ont vu leur résistance aux infections au rhume et

à la grippe augmenter [76,77]. Une autre étude randomisée contrôlée auprès de 413 participants réalisant de la méditation a également mis en évidence une plus grande résistance aux infections respiratoires. L'association avec de l'activité physique accroît encore cette résistance [78].

## Tabagisme

Il est également reconnu comme un facteur de risques

d'infections virales pulmonaires. Selon une revue systématique de 9 études incluant plus de 40.000 participants, les fumeurs réguliers présentent un risque de syndrome grippal plus élevé de 34%, et de grippe presque 6 fois plus important [79]. Toutefois, au regard des données relatives aux cas chinois et publiées récemment, le fait de fumer ne semblerait pas aggraver les risques de complications [80].



## Résumé

Au vu de la situation actuelle, extrêmement préoccupante, les recommandations nutritionnelles pour assurer une alimentation saine et bien équilibrée, seraient la supplémentation en micronutriments (Vit C, Vit D, Zinc), en acides gras oméga-3 et en quercétine. Cette supplémentation serait un moyen sûr, efficace et peu coûteux d'aider à éliminer les lacunes nutritionnelles, de soutenir une fonction immunitaire optimale, et donc de réduire les risques et les conséquences des infections [7,8].

Cependant, il est extrêmement important de savoir :

Que sont les compléments alimentaires ?

Quel est leur intérêt nutritionnel et quelles sont les limites de leur utilisation ?

Selon les chercheurs nutritionnistes, les compléments alimentaires ne sont ni des aliments, ni des médicaments ; ils pourraient pallier à des carences alimentaires réelles ou jouer un rôle de prévention ? Ce ne sont pas des médicaments, ils n'ont donc pas d'effet thérapeutique. Palliant les insuffisances de l'alimentation, ils ont un intérêt qui ne peut être que nutritionnel et à la base des données de la littérature, ils ne doivent en aucun cas être considérés comme une priorité ; aussi utiles soient-ils pour soutenir l'immunité en cette période.

Par conséquent, ils doivent rester dans leur rôle, à savoir celui de compléter l'alimentation "courante", laquelle garde la priorité absolue, et sur l'amélioration de laquelle tous les efforts doivent porter.

L'usage des compléments alimentaires doit être réglementé, en rapport avec différents critères comme :

- Le déficit : Apport nutritionnel inférieur aux apports conseillés (< 70 %) entraînant un risque de carence
- La carence : Conséquence clinique et/ou biologique d'un apport nutritionnel inférieur aux besoins propres d'un individu
- La densité nutritionnelle : Teneur en K calories d'un aliment pour 100 grammes
- La densité énergétique : Teneur en nutriment (micro-nutriment le plus souvent) pour 100 K calories d'un aliment
- L'apport Nutritionnel Conseillé (ANC) : apport nutritionnel correspondant à une valeur calculée servant de repère pour une population
- L'aliment fonctionnel : Aliment dont on a bien identifié les effets et les fonctions physiologiques et qui sont mis en avant
- L'aliment santé : Aliment dont on a établi qu'il est associé à des bénéfices santé
- L'aliment : Néologisme issu de la contraction de "aliment" et "médicament"
- La NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) : La dose la plus élevée sans effet pour l'homme
- La LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect level) : La plus petite dose ayant entraîné des effets indésirables chez l'homme<sup>[81]</sup>.

### Date de soumission

11 Juillet 2020.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- Berthou A. 2020, Quelle alimentation pendant le Coronavirus (Covid-19) ?; La santé par la nutrition.
- Richter T, Munch G, Luth HJ, Arendt T, R Kientsch-Engel, Stahl P, Fengler D, Kuhla B. Réactivité Immunochimique d'anticorps Spécifiques de "Produits de Glycation Avancée" Avec Des "Produits de Lipoxydation Avancés." 2005, Neurobiol vieillissement, 26(4):465-74.
- Bhaskaran, K.; Dos-Santos Silva, I. ; Leon, D.A. ; Douglas, I.J. ; Smeeth, L. Association of BMI with Overall and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study of 3-6 Million Adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018,6(12),944–953. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2).
- Christ, A.; Lauterbach, M.; Latz, E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 2019, 51 (5), 794–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>.
- Philip C. Calder, Anitra C. Carr, Adrian F. Gombart and Manfred Eggersdorfer; Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System is an Important Factor to Protect Against Viral infections. *Nutrients* 2020, 12, 1181; doi:10.3390/nu12041181
- Mehta, P.; Mc Auley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. Covid-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *The Lancet* 2020, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017, 9, 1211. [CrossRef]
- Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020, 12, 236. [CrossRef]
- Hemilä, H.; Louhiala, P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. [CrossRef] [PubMed]
- Gombart, A.F. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009, 4, 1151. [CrossRef]
- Greiller, C.; Martineau, A. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015, 7, 4240–4270. [CrossRef] [PubMed]
- Malcolm B., Lowry Chunxiao Guo, Yang Zhang, Mary L. Fantaccone, Isabelle Logan, Yan Campbell, Weijian Zhang, Mai Le, Arup K. Indra, Gitali Ganguli-Indra, Jingwei Xie, Richard L. Gallo, H. Phillip Koefler, Adrian F. Gombart. A mouse model for vitamin D-induced human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 198, April 2020, 105552 <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105552>
- Vitamin D deficiency in Ireland – implications for COVID-19. Results from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) Eamon Laird & Rose Anne Kenny April 2020. ©The Irish Longitudinal Study on Ageing Trinity College Dublin 2020. <https://www.doi.org/10.38018/TildaRe.2020-05>
- Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006, 134, 1129–1140. [CrossRef]
- Jolliffe, D.A.; Griffiths, C.J.; Martineau, A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013, 136, 321–329. [CrossRef]
- Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Hooper, R.L.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017, 356, i6583. [CrossRef]
- Autier, P.; Mullie, P.; Macacu, A.; Dragomir, M.; Boniol, M.; Coppens, K.; Pizot, C.; Boniol, M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analysis and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017, 5, 986–1004. [CrossRef]
- Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; Goodall, E.C.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess* 2019, 23, 1–44. [CrossRef]
- Rejnmark, L.; Bislev, L.S.; Cashman, K.D.; Eiriksdottir, G.; Gaksch, M.; Grübler, M.; Grimnes, G.; Gudnason, V.; Lips, P.; Pilz, S.; et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017, 12, e0180512. [CrossRef]
- Bergman, P.; Lindh, Å.U.; Björkhem-Bergman, L.; Lindh, J.D. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013, 8, e65835. [CrossRef]
- Charan, J.; Goyal, J.P.; Saxena, D.; Yadav, P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis.

- lysis. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012, 3, 300. [CrossRef]
22. Malcolm B., Lowry Chunxiao Guo, Yang Zhang, Mary L. Fantacone, Isabelle Logan, Yan Campbell, Weijian Zhang, Mai Le, Arup K. Indra, Gitali Ganguli-Indra, Jingwei Xie, Richard L. Gallo, H. Phillip Koeffler, Adrian F. Gombart. A mouse model for vitamin D-induced human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 198, April 2020, 105552 <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2019.105552>
23. Calder, P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? Omega-3 fatty acids and inflammation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012, 75, 645–662. [CrossRef]
24. Basil, M.C.; Levy, B.D. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 51–67. [CrossRef][PubMed]
25. Pedersen, S.F.; Ho, Y.-C. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J. Clin. Investig.* 2020. [CrossRef]
26. Gao, Y.; Zhang, H.; Luo, L.; Lin, J.; Li, D.; Zheng, S.; Huang, H.; Yan, S.; Yang, J.; Hao, Y.; et al. Resolvin D1 improves the resolution of inflammation via activating NF- $\kappa$ B p50/p50-mediated cyclooxygenase-2 expression in acute respiratory distress syndrome. *J. Immunol.* 2017, 199, 2043–2054. [CrossRef]
27. Zhang, H.-W.; Wang, Q.; Mei, H.-X.; Zheng, S.-X.; Ali, A.M.; Wu, Q.-X.; Ye, Y.; Xu, H.-R.; Xiang, S.-Y.; Jin, S.-W. RvD1 ameliorates LPS-induced acute lung injury via the suppression of neutrophil infiltration by reducing CXCL2 expression and release from resident alveolar macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2019, 76, 105877. [CrossRef]
28. Dushianthan, A.; Cusack, R.; Burgess, V.A.; Grocott, M.P.; Calder, P.C. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. [CrossRef]
29. Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixiajiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The new england journal of medicine*, 2019 vol. 380 no. 1, 11-22.
30. Gammoh, N.Z.; Rink, L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017, 9, 624. [CrossRef]
31. Maares, M.; Haase, H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016, 611, 58–65. [CrossRef]
32. Aggarwal, R.; Sentz, J.; Miller, M.A. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: A meta-analysis. *Pediatrics* 2007, 119, 1120–1130. [CrossRef]
33. Roth, D.E.; Richard, S.A.; Black, R.E. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: Meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int. J. Epidemiol.* 2010, 39, 795–808. [CrossRef]
34. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Europe@35*. Maggini, S.; Pierre, A.; Calder, P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018, 10, 1531. [CrossRef]
36. Bailey, R.L.; West, K.P., Jr.; Black, R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann. Nutr. Metab.* 2015, 66, 22–33. [CrossRef] [PubMed]
37. World Health Organization; U.S. Centers for Disease Control and Prevention. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database of Anaemia*; WHO: Geneva, Switzerland, 2008; pp. 1–41.
38. World Health Organization. *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*; WHO: Geneva, Switzerland, 2002; pp. 1–248.
39. Hilger, J.; Friedel, A.; Herr, R.; Rausch, T.; Roos, F.; Wahl, D.A.; Pierroz, D.D.; Weber, P.; Homann, K.A. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br. J. Nutr.* 2014, 111, 23–45. [CrossRef] [PubMed]
40. U.S. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011.
41. US Centers for Disease Control and Prevention. *Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population*; CDC: Atlanta, GA, USA, 2012; pp. 1–484.
42. Cashman, K.D.; Dowling, K.G.; Skrabakova, Z.; Gonzalez-Gross, M.; Valtuena, J.; De Henauw, S.; Moreno, L.; Damsgaard, C.T.; Michaelsen, K.F.; Molgaard, C.; et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 103, 1033–1044. [CrossRef] [PubMed]
43. Hu, Y.; Chen, J.; Wang, R.; Li, M.; Yun, C.; Li, W.; Yang, Y.; Piao, J.; Yang, X.; Yang, L. Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010–2012. *Nutrients* 2017, 9, 1024. [CrossRef] [PubMed]
44. Yun, C.; Chen, J.; He, Y.; Mao, D.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yang, C.; Piao, J.; Yang, X. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutr.* 2017, 20, 1746–1754. [CrossRef]
45. Peter, S.; Friedel, A.; Roos, F.F.; Wyss, A.; Eggersdorfer, M.; Homann, K.; Weber, P. A systematic review of global alpha-tocopherol status as assessed by nutritional intake levels and blood serum concentrations. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2016, 14, 261–281. [CrossRef]
46. Lykkesfeldt, J.; Poulsen, H.E. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomized controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2010, 103, 1251–1259. [CrossRef]
47. García, O.; Ronquillo, D.; del Caamaño, M.; Camacho, M.; Long, K.; Rosado, J.L. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: Results from a cross-sectional study. *Nutr. Metab.* 2012, 9, 59. [CrossRef]
48. Pearson, J.; Pullar, J.; Wilson, R.; Spittlehouse, J.; Vissers, M.; Skidmore, P.; Willis, J.; Cameron, V.; Carr, A. Vitamin C status correlates with markers of metabolic and cognitive health in 50-year-olds: Findings of the CHALICE cohort study. *Nutrients* 2017, 9, 831. [CrossRef]
49. Villalpando, S.; Montalvo-Velarde, I.; Zambrano, N.; Garcia-Guerra, A.; Ramirez-Silva, C.I.; Shamah-Levy, T.; Rivera, J.A. Vitamin A and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12–49 years: A probabilistic national survey. *Salud Publica Mex.* 2003, 45, S508–S519. [CrossRef]
50. Bird, J.; Murphy, R.; Ciappio, E.; McBurney, M. Risk of deficiency in multiple concurrent micronutrients in children and adults in the United States. *Nutrients* 2017, 9, 655. [CrossRef]
51. Stoffaneller, R.; Morse, N. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* 2015, 7, 1494–1537. [CrossRef]
52. Stark, K. D.; Van Elswyk, M.E.; Higgins, M.R.; Weatherford, C.A.; Salem, N. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and icosapentenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog. Lipid Res.* 2016, 63, 132–152. [CrossRef][PubMed]
53. « for his discoveries in connection with the biological combustion processes, with special reference to vitamin C and the catalysis of fumaric acid » Personnel de rédaction, « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1937 », Fondation Nobel, 2010.
54. Données établies par le Département de l'Agriculture des États-Unis, « USDA Data base for the Flavonoïd Content of Selected Foods ».
55. Formica J.V, Regelson W (1995). « Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids ». *Food and Chemical Toxicology*, 33(12): 1061-1080.
56. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C (Apr 2004). « Flavonoids: an-

- tioxydants or signaling molecules? ». (Review). *Free Radical Biology & Medicine*. 36(7): 838-849.
57. Russo GL, Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Iannitti R, Palumbo R (2014), « Quercetin: a pleiotropic kinase inhibitor against cancer ». *Cancer Treatment and Research*, 159: 185-205.
58. Yoshimoto T, Furukawa M, et al. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1983 Oct. 31 ;116(2) :612-618.
59. Thorhill SM, Kelly AM. Natural treatment of perennial allergic rhinitis. *Altern Med Rev*. 2000 oct ;5(5) :448-54. Review.
60. Besedovsky, L.; Lange, T.; Haack, M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol. Rev*. 2019, 99 (3), 1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>.
61. Ali, T.; Choe, J.; Awab, A.; Wagener, T. L.; Orr, W. C. Sleep, Immunity and Inflammation in Gastrointestinal Disorders. *World J. Gastroenterol*. 2013,19(48),9231–39. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9231>.
62. Qazi, T.; Farraye, F. A. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: An Important Bi-Directional Relationship. *Inflamm. Bowel Dis*. 2019, 25 (5), 843–852. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy334>.
63. Lange, T.; Dimitrov, S.; Born, J. Effects of Sleep and Circadian Rhythm on the Human Immune System. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2010, 1193, 48–59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x>.
64. Schmidt, M. H. The Energy Allocation Function of Sleep: A Unifying Theory of Sleep, Torpor, and Continuous Wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev* 2014, 47, 122–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.001>.
65. Piercy, K. L.; Troiano, R. P.; Ballard, R. M.; Carlson, S. A.; Fulton, J. E.; Galuska, D. A.; George, S. M.; Olson, R. D. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018, 320 (19), 2020–2028. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>.
66. Luan, X.; Tian, X.; Zhang, H.; Huang, R.; Li, N.; Chen, P.; Wang, R. Exercise as a Prescription for Patients with Various Diseases. *J Sport Health Sci* 2019, 8 (5), 422–441. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.002>.
67. Weyh, C.; Krüger, K.; Strasser, B. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients* 2020, 12 (3). <https://doi.org/10.3390/nu12030622>.
68. L'impact du sport sur le système immunitaire. 100.
69. Chen, P.; Mao, L.; Nassis, G. P.; Harmer, P.; Ainsworth, B. E.; Li, F. Wuhan Coronavirus (2019-NCov): The Need to Maintain Regular Physical Activity While Taking Precautions. *J Sport Health Sci* 2020, 9 (2), 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.001>.
70. Asthma and Atopic Diseases. *Clin. Exp. Allergy* 2002, 32 (2), 256–263.
71. Heffner, K. L.; Kiecolt-Glaser, J. K.; Glaser, R.; Malarkey, W. B.; Marshall, G. D. Stress and Anxiety Effects on Positive Skin Test Responses in Young Adults with Allergic Rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2014, 113 (1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.008>.
72. Luo, H.; Wei, J.; Yasin, Y.; Wu, S. J.; Barszczyk, A.; Feng, Z.-P.; Lee, K. Stress Determined through Heart Rate Variability Predicts Immune Function. *Neuroimmunomodulation* 2019, 26 (4), 167–173. <https://doi.org/10.1159/000500863>.
73. Stover, C. M. Mechanisms of Stress-Mediated Modulation of Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016, 874, 215–223. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_10).
74. Turner-Cobb, J. M.; Rixon, L.; Jessop, D. S. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity and Upper Respiratory Tract Infection in Young Children Transitioning to Primary School. *Psychopharmacology (Berl)* 2011, 214 (1), 309–317. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1965-x>.
75. Turner-Cobb, J. M.; Rixon, L.; Jessop, D. S. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity and Upper Respiratory Tract Infection in Young Children Transitioning to Primary School. *Psychopharmacology (Berl)* 2011, 214 (1), 309–317. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1965-x>.
76. Wieduwild, E.; Girard-Madoux, M. J.; Quatrini, L.; Laprie, C.; Chasson, L.; Rossignol, R.; Bernat, C.; Guia, S.; Ugolini, S. B2-Adrenergic Signals Downregulate the Innate Immune Response and Reduce Host Resistance to Viral Infection. *J. Exp. Med*. 2020, 217 (4). <https://doi.org/10.1084/jem.20190554>.
77. Cohen, S.; Alper, C. M.; Doyle, W. J.; Treanor, J. J.; Turner, R. B. Positive Emotional Style Predicts Resistance to Illness after Experimental Exposure to Rhinovirus or Influenza A Virus. *Psychosom Med* 2006, 68 (6), 809–815. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000245867.92364.3c>.
78. Zgierska, A.; Obasi, C. N.; Brown, R.; Ewers, T.; Muller, D.; Gassman, M.; Barlow, S.; Barrett, B. Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation and Exercise for the Prevention of Acute Respiratory Infection: Possible Mechanisms of Action. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, 952716. <https://doi.org/10.1155/2013/952716>.
79. Lippi, G.; Henry, B. M. Active Smoking Is Not Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Eur. J. Intern. Med. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>.
80. Leclerf JM. Objectifs Nutrition. Les compléments alimentaires : intérêts nutritionnels et limites d'utilisation 2006, N°81, 3-9. La lettre de l'Institut Danone.

## Recommandations aux auteurs

Les articles soumis à publication doivent être envoyés à l'attention du directeur de la rédaction, adresse e-mail : [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net), vous trouverez sur le site web de la revue ([www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net)), le détail des recommandations aux auteurs, qui devront être observées lors de la soumission de tout article.