

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

Moustefaoui Hayam

Sahraoui Nour El Houda

Intitulé

**L'impact de la nutrition sur les voies de signalisation
cellulaire et leur influence sur la santé humaine**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. ARIECH Mounira	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Fatmi Ahlam	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur
Dr. Laib samira	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur

Année universitaire : 2024 /2025

Dédicace

Nous n'avons emprunté ce chemin que par la grâce de Dieu, nous n'avons atteint nos objectifs que par Son aide, et nous n'avons récolté les fruits de nos efforts que par Sa générosité et Sa bienveillance. À Lui la louange, au commencement comme à la fin, pour nous avoir accordé la force et la justesse nécessaires pour franchir cette étape de notre parcours scientifique.

À mes chers parents

Merci pour votre confiance, votre soutien et vos prières qui m'entourent à chaque instant. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma reconnaissance pour ce que vous m'avez offert. Recevez toute ma gratitude et mon profond respect.

À ma précieuse grand-mère

Source de prières et de tendresse, que Dieu vous accorde longue vie et vous garde toujours à nos côtés.

À mes chères sœurs

Vous êtes mon appui et mon soutien. Merci pour votre présence constante à mes côtés. Que Dieu vous protège et vous accorde le succès.

À mes estimés professeurs

Pour vos efforts et vos orientations, je prie Dieu de vous récompenser généreusement et que votre dévouement reste une lumière guidant la voie du savoir.

Et à tous ceux qui ont croisé mon chemin et laissé une empreinte,

Par une bonne parole, un sourire, ou une prière sincère.

Merci du fond du Coeur .

Hayam

Dédicace

Au nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux , Par la grâce et la bénédiction de Dieu, nous avons pu achever ce travail de recherche commun qui reflète nos efforts conjoints et notre engagement continu tout au long de cette étape importante de notre parcours académique. Nous demandons à Dieu de nous accorder succès et persévérance sur le chemin du savoir et de la connaissance.

J'exprime mes plus sincères remerciements à ma mère bien-aimée, qui a été pour moi une lumière constante, une source inépuisable de tendresse et de soutien. Grâce à sa patience et à son amour immense, j'ai pu surmonter les moments les plus difficiles, elle a toujours été pour moi un pilier solide et une force inébranlable.

J'adresse également ma profonde gratitude à mon père cher, qui a semé en moi les valeurs du travail assidu et de la persévérance, et qui m'a offert un soutien sans faille ainsi qu'une confiance qui a été la clé de ma réussite .

Je ne saurais oublier mon frère précieux Belakhder, qui a été à mes côtés à chaque étape, toujours encourageant et soutenant, un véritable rempart et un appui fidèle en toutes circonstances.

Je tiens aussi à remercier mes sœurs chéries : Aïchouche, Souhila, Chahra, Malek, et ma petite chérie Oumaima, dont la présence à mes côtés a profondément contribué à élever mon moral et à égayer mes journées. Elles ont été des compagnes de route irremplaçables.

Je remercie également profondément les enfants de ma sœur : Bilal, Hidaya, Israa , Ibrahim et Chihab qui ont apporté une joie particulière dans ma vie malgré la pression des études et des défis.

Je n'oublie pas ma famille précieuse , les familles Sahraoui et Kouidri, qui ont toujours été un soutien indéfectible, et je remercie tous ceux qui ont été à mes côtés et ont contribué à la réussite de ce projet.

J'exprime ma gratitude et ma reconnaissance à mes amies chères, qui ont été de véritables sœurs et compagnes, toujours présentes à mes côtés à chaque étape, étant une lumière d'espoir et un guide illuminant mon chemin vers le succès.

Enfin, À tous ceux qui ont contribué, même modestement, à la réalisation de ce travail, je présente mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance, car grâce à votre soutien et votre amour, j'ai pu atteindre cette étape honorable.

Nour El Houda

Remerciement

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à Dr. LAIB Samira, de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mohamed Boudiaf – M'sila, ma directrice de mémoire, pour sa supervision rigoureuse, ses orientations précieuses et son accompagnement scientifique continu qui ont grandement contribué à la réalisation de ce travail.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à Dr. FATMI Ahlam, de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mohamed Boudiaf – M'sila, membre du jury, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour ses remarques scientifiques pertinentes qui ont enrichi cette recherche.

Je souhaite aussi exprimer toute ma reconnaissance à Dr. ARIECH Mounira, président du jury, de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mohamed Boudiaf – M'sila, pour son soutien et les facilités accordées tout au long de la préparation de ce mémoire.

Je n'oublie pas de remercier chaleureusement l'ensemble des enseignants du Département de Biochimie Appliquée pour les connaissances transmises et les efforts pédagogiques fournis durant toutes les années de formation.

Sommaire

Résumé.....	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Introduction.....	1
1 . Fondements théoriques de la signalisation cellulaire et de l'influence nutritionnelle.....	3
1.1. Les voies de signalisation cellulaire.....	3
1.1.1. Définition des voies de signalisation.....	3
1.1.2. Exemples de voies de signalisation.....	3
1.1.2.1 La signalisation MAPK.....	3
1.1.2.2 La signalisation de la sous-famille RAS.....	4
1.1.2.3 La signalisation PI3K/AKT/mTOR.....	5
1.1.2.4 La signalisation JAK-STAT.....	5
1.1.2.5 La signalisation WNT.....	6
1.1.2.6 La signalisation Hedgehog.....	7
1.1.2.7 La signalisation Notch.....	7
1.1.3 Types de signalisation.....	7
a) Signalisation endocrinienne.....	8
b) La signalisation paracrine.....	8
c) Signalisation autocrine.....	8
d) Signalisation juxtacrine.....	8
e) Signalisation synaptique.....	9
1.2. Principaux nutriments impliqués dans la signalisation cellulaire.....	9
2 . Effets de la Nutrition sur les Voies de Signalisation Cellulaire.....	11
2.1 Impact des macronutriments.....	11

2.1.1.	Insuline et métabolisme du glucose	11
2.1.2.	Lipides et inflammation	12
2.1.2.1.	Définition	12
2.1.2.2.	Le rôle de la signalisation lipidique	12
2.1.3.	Protéines et régulation cellulaire	13
2.2.	Impact des micronutriments et des composés bioactifs :	15
2.2.1.	Les vitamines en tant que cofacteurs enzymatiques.....	15
2.2.1.1.	la vitamine D et l'immunité.....	15
2.2.1.2.	Vitamine C et stress oxydatif.....	17
2.2.2.	Les polyphénols et la modulation des signaux cellulaires (exemple : resvératrol et sirtuine).....	18
2.3	Lien entre nutrition et stress oxydatif	19
2.3.1.	Le concept de stress oxydatif	19
2.3.2.	Sources des radicaux libres	19
2.3.3.	Rôle des antioxydants , relation avec les maladies dégénératives	21
2.3.3.1.	Rôle des antioxydants avec les maladies neurodégénératives	21
3 .	Conséquences de la modulation des voies de signalisation sur la santé humaine.....	24
3.1	Influence sur les maladies métaboliques	24
3.1.1.	diabète de type 2 et obésité	24
3.1.1.1.	Le diabète de type 2 : une épidémie mondiale liée aux déséquilibres nutritionnels.....	24
3.1.1.2.	Régulation du métabolisme du glucose et voie de signalisation de l'insuline.	24
3.1.1.3.	Résistance à l'insuline et perturbations métaboliques	26
3.1.1.4.	Effets de la nutrition sur les voies de signalisation cellulaire.....	26
3.1.2.	Syndrome métabolique.....	30
3.1.2.1.	Définition et composantes du syndrome métabolique	30
3.1.2.2.	Critères de diagnostic du syndrome métabolique	30

3.1.2.3.	Risques cardiovasculaires et autres associés au syndrome métabolique	30
3.1.2.4.	Impact de l'obésité centrale et manifestations cliniques du syndrome métabolique	31
3.1.2.5	Facteurs étiologiques du syndrome métabolique	31
3.1.2.6	Approches de traitement et de gestion du syndrome métabolique	32
3.1.2.7	Pronostic des patients atteints du syndrome métabolique.....	34
3.1.2.8.	Complications cardiovasculaires et métaboliques du syndrome métabolique.	34
3.2.	Effet sur les maladies inflammatoires et auto-immunes.....	34
3.2.1.	Rôle de l'alimentation dans les maladies inflammatoires chroniques	34
3.2.1.1.	L'inflammation chronique au cœur des maladies non transmissibles	34
3.2.1.2.	L'inflammation aiguë : un processus de défense essentiel	35
3.2.1.3.	L'inflammation chronique : une dérégulation aux conséquences systémiques	35
3.2.1.4.	L'athérosclérose : une inflammation chronique de la paroi artérielle	36
3.2.1.5.	Le cancer : une pathologie favorisée par l'inflammation chronique	36
3.2.1.6.	Neuroinflammation : l'impact de l'inflammation chronique sur le cerveau....	37
3.2.1.7.	Régimes anti-inflammatoires	37
3.2.1.8.	Régimes pro-inflammatoires.....	38
3.2.1.9.	Mesurer l'inflammation alimentaire : l'Indice Empirique d'Inflammation Alimentaire (EDII)	39
3.2.1.10.	Composants protecteurs des régimes anti-inflammatoires	40
a)	Fruits et légumes	40
b)	Céréales complètes, noix, légumineuses.....	40
3.2.2.	Influence des acides gras oméga-3 sur les pathologies auto-immunes	41
3.2.2.1.	Présentation générale des maladies auto-immune	41
3.2.2.2.	Composition et propriétés des acides gras oméga-3 issus des huiles de poisson.....	42
3.2.2.3.	Potentiel thérapeutique des oméga-3 dans les maladies auto-immunes	43
3.2.2.4.	Résultats.....	43

a) Oméga-3 et polyarthrite rhumatoïde	43
b) Oméga-3 et lupus érythémateux systémique.....	43
c) Oméga-3 et psoriasis	44
d) Oméga-3 et sclérose en plaques	44
e) Oméga-3 et néphropathie à IgA	44
f) Oméga-3 et maladie de Crohn / rectocolite hémorragique	44
3.3. Nutrition et cancer	44
3.3.1. Voie mTOR et prolifération tumorale.....	44
3.3.1.1. La voie mTOR : complexes, fonctions et implications pathologiques	45
3.3.1.2. Rôle physiologique de mTOR et dérèglement dans les cellules tumorales	46
3.3.1.3. Implication de la voie PI3K/PTEN/AKT/TSC dans l'activation de mTORC1.....	46
3.3.1.4. Perte de l'expression de PTEN et progression tumorale	46
3.3.1.5. Rôle de la voie PI3K/AKT/mTOR dans l'invasion et les métastases.....	46
3.3.1.6. Mutation de LKB1 et inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN.....	46
3.3.1.7. Régulation de Rheb et activation/inhibition de mTORC1	47
3.3.1.8. Participation de mTORC2 dans la tumorigenèse.....	47
3.3.1.9. Rôle des mutations de Ras dans l'activation de mTORC2.....	47
3.3.1.10. mTOR, un acteur central dans la biologie tumorale	48
3.3.2 Effets des polyphénols sur l'apoptose cellulaire.....	48
3.3.2.1. Introduction générale sur les polyphénols	48
3.3.2.2. Rôle physiologique et défensif de l'apoptose	49
3.3.2.3. Apoptose vs Nécrose : distinction, continuum et dépendance au contexte	49
3.3.2.4. Caractéristiques morphologiques et conséquences inflammatoires de la nécrose cellulaire.....	50
3.3.2.5. Voies moléculaires de l'apoptose : extrinsèque, intrinsèque et granzyme	51
3.3.2.6. Signatures biochimiques de l'apoptose : caspases, ADN, marqueurs de surface.....	52

3.3.2.7. Mécanismes moléculaires de l'action anticancéreuse.....	53
3.3.2.8. Cas spécifiques : EGCG et resvératrol.....	54
4 . Perspectives et Recommandations	54
4.1. Nutrition personnalisée.....	54
4.1.1. Concept de nutrition personnelle.....	54
4.1.2. Quelles sont les bases conceptuelles de la nutrition personnalisée ?	55
4.1.2.1. Personnalisation fondée sur les caractéristiques biologiques de l'individu.....	55
4.1.2.2. Personnalisation fondée sur l'analyse des comportements, des préférences et des obstacles	56
4.1.3. Suggestions pour l'avenir	57
4.2. Intégration de la nutriginomique dans la médecine moderne	58
4.2.1. Génétique nutritionnelle	58
4.3. Recommandation pour une alimentation optimisée en fonction des besoins physiologique	62
4.3.1. Nutrition, Alimentation et Aliment :	62
Conclusion.....	76
Références bibliographiques	77

ملخص

تُعتبر الإشارات الخلوية نظام اتصال معقد ودقيق يتيح للخلايا التواصل مع بيئتها وتنظيم وظائفها الحيوية، تعتمد هذه الآلية على مجموعة من التفاعلات الكيميائية والبيولوجية. تستجيب لمحفزات مثل المغذيات، الهرمونات، أو الإشارات البيئية، تشمل هذه المنظومة مسارات جزيئية متطورة مثل Wnt، JAK/STAT، MAPK، PI3K/Akt/mTOR. التي تلعب دوراً في النمو، التكاثر، التمايز الخلوي، والحفاظ على التوازن الداخلي. في هذا السياق، تلعب التغذية دوراً محورياً في تعديل هذه المسارات، حيث تؤثر المغذيات الكبيرة (البروتينات و الدهون والكربوهيدرات) ، و المغذيات الصغرى (الفيتامينات والمعادن) وكذلك المركبات النشطة بيولوجياً مثل البوليفينولات على سلوك الخلايا من خلال تنظيم الإشارات الداخلية، وقد أظهرت الدراسة ان عناصر غذائية محددة قادرة على تعديل مسارات رئيسية مثل مسار الإنسولين، و mTOR، والسيرتوينات، فيؤثر في عمليات فسيولوجية أساسية كالإلتهاب، والاستجابة المناعية، والإجهاد التأكسدي. وتلعب هذه الآليات دوراً حاسماً في الوقاية من الأمراض الاستقلابية (كالسمنة و السكري) والأمراض الالتهابية، والمناعية، بل وحتى السرطانية. ويهدف هذا البحث إلى تحليل تأثير المكونات الغذائية على تنظيم المسارات الإشارية الخلوية، واستكشاف انعكاساتها الفسيولوجية، بهدف إبراز دور التغذية كوسيلة وقائية فعالة ضد الأمراض. كما يبرز هذا البحث أيضاً أهمية تبني نهج تغذوي شخصي قائم على علم التغذية الجينومية (Nutrigenomics)، حيث تعد التغذية السليمة المبنية على أسس علمية وسيلة حديثة وفعالة للحفاظ على الصحة.

الكلمات المفتاحية : الإشارات الخلوية - المسارات الجزيئية - المغذيات - الإجهاد التأكسدي - التغذية الجينومية.

Abstract

Cell signaling is a complex and precise communication system that enables cells to interact with their environment and regulate vital functions. This mechanism relies on a series of chemical and biological interactions in response to stimuli such as nutrients, hormones, or environmental signals. It involves advanced molecular pathways such as PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JAK/STAT, and Wnt, which play key roles in growth, proliferation, cell differentiation, and maintaining homeostasis. In this context, nutrition plays a pivotal role in modulating these pathways. Macronutrients (proteins, fats, and carbohydrates), micronutrients (vitamins and minerals), and bioactive compounds such as polyphenols influence cell behavior by regulating internal signaling. Studies have shown that specific nutrients can modify key pathways such as insulin signaling, mTOR, and sirtuins, affecting fundamental physiological processes like inflammation, immune response, and oxidative stress. These mechanisms play a critical role in the prevention of metabolic diseases (such as obesity and diabetes), inflammatory and immune disorders, and even cancer. This research aims to analyze the impact of dietary components on the regulation of cellular signaling pathways and explore their physiological implications, highlighting the role of nutrition as an effective preventive tool against disease. Furthermore, this study underscores the importance of adopting a personalized nutritional approach based on nutrigenomics, where scientifically grounded dietary choices serve as a modern and effective means to maintain health.

Keywords :

Cell signaling – Molecular pathways – Nutrients – Oxidative stress – Nutrigenomics

Résumé

La signalisation cellulaire est un système de communication complexe et précis qui permet aux cellules d'interagir avec leur environnement et de réguler leurs fonctions vitales. Ce mécanisme repose sur une série d'interactions chimiques et biologiques, en réponse à des stimuli tels que les nutriments, les hormones ou les signaux environnementaux. Il implique des voies moléculaires sophistiquées telles que PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JAK/STAT et Wnt, qui jouent un rôle essentiel dans la croissance, la prolifération, la différenciation cellulaire et le maintien de l'homéostasie. Dans ce contexte, la nutrition joue un rôle central dans la modulation de ces voies. Les macronutriments (protéines, lipides et glucides), les micronutriments (vitamines et minéraux), ainsi que les composés bioactifs tels que les polyphénols, influencent le comportement cellulaire en régulant les signaux intracellulaires. Les études ont montré que certains nutriments spécifiques peuvent moduler des voies clés telles que la signalisation de l'insuline, la voie mTOR et les sirtuines, affectant ainsi des processus physiologiques fondamentaux comme l'inflammation, la réponse immunitaire et le stress oxydatif. Ces mécanismes jouent un rôle crucial dans la prévention des maladies métaboliques (comme l'obésité et le diabète), des maladies inflammatoires, immunitaires, et même cancéreuses. Cette recherche vise à analyser l'impact des composants nutritionnels sur la régulation des voies de signalisation cellulaire et à explorer leurs implications physiologiques, afin de mettre en évidence le rôle de la nutrition en tant qu'outil préventif efficace contre les maladies. Cette étude souligne également l'importance d'adopter une approche nutritionnelle personnalisée fondée sur la **nutrigénomique**, où une alimentation saine, basée sur des principes scientifiques, constitue un moyen moderne et efficace de préserver la santé.

Mots-clés :

Signalisation cellulaire – Voies moléculaires – Nutriments – Stress oxydatif – Nutrigénomique.

Liste des abréviations

AMPK	AMP-activated Protein Kinase
ANR / ANREF	Apports Nutritionnels de Référence
ARE	Antioxidant Response Element
ATF4	Activating Transcription Factor 4
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
Ca²⁺	Ion Calcium
CAT	Catalase
CCSC	Colorectal Cancer Stem Cell
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CoQ10	Coenzyme Q10 (aussi appelée Ubiquinone)
CSL	CBF1/Su(H)/Lag-1 complex
DNA	Acide Désoxyribonucléique
Deptor	DEP domain containing mTOR-interacting protein
DRIs	Dietary Reference Intakes
DT2	Diabète de Type 2
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
EDII	Empirical Dietary Inflammatory Index
EGCG	Epigallocatechin Gallate
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21
GβL	G protein beta subunit-like
GCN2	General Control Nonderepressible 2
GLUT4	Glucose Transporter Type 4
GPx	Glutathion Peroxydase
GR	Glutathion Réductase
GSH	Glutathion
H2AX	Histone variant H2A.X
HbA1c	Hémoglobine glyquée A1c
Hh	Hedgehog
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3
IKK	IκB Kinase

IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSP	Institut National de la Santé Publique (Algérie)
INSR	Insulin Receptor
IRF9	Interferon Regulatory Factor 9
IRS	Insulin Receptor Substrates
JAK	Janus Kinase
JNK	c-Jun N-terminal Kinase
LES	Lupus Érythémateux Systémique
LKB1	Liver Kinase B1
LRS	Leucyl-ARNt Synthétase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MCV	Maladies Cardiovasculaires
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
mTORC1 mTORC2	/ Complexes 1 et 2 de la cible mécanistique de la rapamycine
NAD⁺	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NF-κB	Facteur Nucléaire Kappa B
NICD	Notch Intracellular Domain
NRF2	Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTUD7B	OTU Deubiquitinase 7B
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCU	Phénylcétonurie
PDK1	Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1
PH	Pleckstrin Homology domain
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate
PKC	Protein Kinase C
PPARδ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
PR	Polyarthrite Rhumatoïde

PRR5	Proline-Rich Protein 5
PTB	Phosphotyrosine Binding domain
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RAS	Rat Sarcoma
RCPG	Récepteur Couplé aux Protéines G
Rictor	Rapamycin-insensitive companion of mTOR
RNF168	Ring Finger Protein 168
RNS	Espèces Réactives de l'Azote
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
SEP	Sclérose en Plaques
Shh	Sonic Hedgehog
SIN1	Stress-activated protein kinase-interacting protein 1
SLAM-R	Systemic Lupus Activity Measure-Revised
SNC	Système Nerveux Central
SOD	SuperOxyde Dismutase
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
T2D	Type 2 Diabetes
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TRAF2	TNF Receptor Associated Factor 2
TrxR ou TR	Thioredoxine Réductase
TSC1/TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 1/2
TYK2	Tyrosine Kinase 2
UPR	Unfolded Protein Response
VDR	Vitamin D Receptor
WNT	Wingless-related Integration Site

Liste des figures

Figure 1: Illustration de la ramification de la voie de signalisation (Bahar et al., 2023).	4
Figure 2: Mécanisme d'activation de la voie de signalisation JAK/STAT (Herbein, 2010).	6
Figure 3: Type de communication cellulaire (Lodish et al., 2007).....	8
Figure 4: Catégorisation des nutriments : macronutriments et micronutriments	10
Figure 5: Aperçu de la signalisation insulinique (Van Gerwen <i>et al.</i> , 2023).....	11
Figure 6 : Activation de mTORC1 par la leucine (Dimou et al;2022).....	15
Figure 7: Défférent sources des ERO (Sachse et Wolf;2007).....	21
Figure 8: Signalisation de l'insuline(Guo <i>et al.</i> , 2020).....	25
Figure 9: Rôle des nutriments dans le diabète de type 2(Guo <i>et al.</i> , 2020).	29
Figure 10: Voie métabolique d'acides gras oméga-3(Schlienger et Monnier, 2020).	42
Figure 11: Relation entre la voie mTOR et les tumeurs (Zou <i>et al.</i> , 2020).	48
Figure 12 : Représentation schématique des événements apoptotiques (Elmore, 2007).	51
Figure 13: L'interaction entre les aliments et notre ADN (Émilie, 2012).	60

Liste des tableaux

Tableau 1: exemples de classification des aliments	63
Tableau 2: Apports nutritionnels de référence (ANREF) : Apports nutritionnels recommandés et apports adéquats, eau totale et macronutriments.	65
Tableau 3 :Apports de référence en nutriments (ARN) : Apports nutritionnels de référence recommandés et apports suffisants, vitamines.	69
Tableau 4 : Apports nutritionnels de référence (ANR) : Apports nutritionnels recommandés et apports suffisants éléments.....	73

Introduction

Introduction

La nutrition constitue un facteur fondamental influençant en profondeur la santé humaine. En effet, l'alimentation ne fournit pas seulement l'énergie nécessaire à la survie, mais elle approvisionne également l'organisme en ressources vitales lui permettant d'assurer efficacement ses fonctions et de maintenir son homéostasie. Les aliments contiennent des macronutriments tels que les protéines, les glucides et les lipides, qui ne se limitent pas à leur rôle énergétique, mais remplissent également des fonctions spécialisées dans le soutien des processus biologiques et la préservation de la santé globale. Par ailleurs, les aliments renferment des composés phytochimiques bioactifs ainsi que des micronutriments essentiels comme les vitamines et les minéraux, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (Alija *et al.*, 2024).

Afin de maintenir un bon état de santé, il est crucial d'adopter un régime alimentaire équilibré, apportant l'ensemble des nutriments en proportions adéquates. Une bonne nutrition, combinée à une alimentation équilibrée, figure parmi les principaux déterminants de la promotion de la santé et de la prévention de nombreuses pathologies. Dans cette perspective, il est recommandé de privilégier les aliments riches en vitamines et minéraux, en raison de leur rôle central dans le renforcement du système immunitaire et la réduction du risque de maladies chroniques. À l'inverse, la malnutrition représente un état pathologique résultant d'un déficit ou d'un excès, relatif ou absolu, d'un ou plusieurs nutriments essentiels. Ce trouble peut demeurer asymptomatique et ne se révéler que par des analyses biochimiques, des mesures anthropométriques ou des tests physiologiques spécialisés. La malnutrition est généralement divisée en deux catégories principales : la sous-nutrition et la sur-nutrition, fréquemment observées dans le cadre de maladies chroniques ou sévères, et souvent associées à des issues cliniques défavorables (Alija *et al.*, 2024).

À l'échelle cellulaire, les cellules des mammifères disposent de mécanismes sensibles et diversifiés pour détecter la disponibilité des nutriments essentiels tels que le glucose, les acides aminés et les lipides (Lal *et al.*, 2022). L'intérêt scientifique croissant pour la compréhension des réponses cellulaires face aux variations de disponibilité en nutriments a mis en lumière le concept de « signalisation nutritionnelle » (nutritional signalling), qui désigne un ensemble de voies de signalisation intracellulaires modulées directement par les niveaux de nutriments. Lorsqu'un changement de ces niveaux survient, une cascade de signaux moléculaires est déclenchée, régulant des processus cellulaires fondamentaux tels que le métabolisme, la division

cellulaire, la sécrétion ou encore l'autophagie. Cette réponse est orchestrée par un réseau de protéines et de récepteurs hautement conservés sur le plan évolutif, capables de détecter les nutriments disponibles et d'ajuster les fonctions cellulaires en conséquence. Parmi les principales voies impliquées figurent la protéine TOR (target of rapamycin), la protéine kinase A (PKA) et la kinase activée par l'AMP (AMPK) (Broach, 2012).

Dans ce contexte, ce mémoire pose la problématique suivante : Comment la nutrition influence-t-elle les voies de signalisation intracellulaire, et quelles sont les répercussions potentielles de ces modifications sur la santé humaine ? Pour répondre à cette question, plusieurs axes d'analyse seront explorés, notamment : l'identification des nutriments clés intervenant dans la régulation de ces voies, la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à cette régulation, l'évaluation des conséquences physiologiques et pathologiques découlant de ces modifications.

**Chapitre 01 : Fondements
théoriques de la signalisation
cellulaire et de l'influence
nutritionnelle**

1 . Fondements théoriques de la signalisation cellulaire et de l'influence nutritionnelle

1.1. Les voies de signalisation cellulaire

1.1.1. Définition des voies de signalisation

Les voies de signalisation cellulaire sont des réseaux complexes d'interactions moléculaires qui permettent aux cellules de réagir à leur environnement, de communiquer entre elles et de coordonner leur comportement. Ces voies impliquent une série de réactions biochimiques qui transmettent des signaux depuis les récepteurs à la surface de la cellule vers des molécules cibles à l'intérieur de la cellule, conduisant finalement à des changements dans l'expression des gènes, l'activité des protéines ou d'autres réponses cellulaires (Alberts *et al.*, 2002).

1.1.2. Exemples de voies de signalisation

1.1.2.1. La signalisation MAPK

La cascade des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) est une voie de signalisation hautement conservée jouant un rôle crucial dans la médiation des réponses cellulaires à divers stimuli (Mathien *et al.*, 2021). Un système de protéines kinases à trois niveaux assure la régulation de l'expression des gènes et du contrôle du comportement cellulaire. Ce système fonctionne en relayant les signaux de la surface cellulaire vers le noyau. Une signalisation MAPK aberrante est impliquée dans plusieurs pathologies, soulignant son rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire. Cette voie de signalisation comporte quatre branches, à savoir ERK, p38, JNK et ERK5 . La voie de signalisation MAPK régule des processus biologiques tels que la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, la différenciation et les réponses inflammatoires dans de multiples cellules et tissus (Bahar *et al.*, 2023)(Voir figure 1).

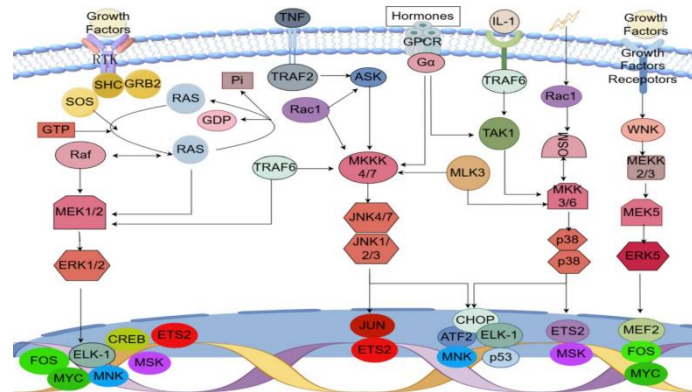


Figure 1: Illustration de la ramification de la voie de signalisation (Bahar et al., 2023).

Le schéma présenté illustre les principales voies de signalisation intracellulaire appartenant à la famille des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases). Ces voies sont activées par divers stimuli extracellulaires, tels que les facteurs de croissance, les cytokines ou les hormones, et jouent un rôle fondamental dans la régulation des fonctions cellulaires.

La voie RAS–RAF–MEK–ERK est initiée par l’activation de récepteurs tyrosine kinase (RTK), entraînant l’activation de la protéine RAS, qui à son tour active RAF, MEK1/2 puis ERK1/2. Une fois activée, ERK pénètre dans le noyau et module l’expression de gènes cibles via des facteurs de transcription tels que ELK1, MYC, FOS, CREB, influençant la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

Parallèlement, la voie JNK (c-Jun N-terminal kinase) est activée en réponse au stress cellulaire ou aux cytokines via des protéines intermédiaires comme ASK1 et MKK4/7, conduisant à l’activation de JNK1/2/3. Cette voie régule l’apoptose et l’inflammation par le biais de facteurs tels que c-JUN et ATF2.

La voie p38 MAPK est également impliquée dans la réponse au stress, à l’inflammation et à la signalisation immunitaire. Elle est activée via TAK1 et MKK3/6, et cible des facteurs comme CHOP, ELK1, ATF2 ou encore p53.

Enfin, la voie ERK5, bien que moins étudiée, joue un rôle crucial dans la régulation du développement cellulaire et de la réponse aux facteurs de croissance, via les protéines MEK2/3, MEK5 et ERK5, qui agissent notamment sur MEF2, FOS et MYC.

1.1.2.2. La signalisation de la sous-famille Rat sarcoma virus

RAS est une famille de petites protéines G, connue pour avoir été l’un des premiers oncogènes identifiés. Près de 20 % de tous les cancers humains et 4 % des troubles du développement

présentent des mutations dans l'un des trois gènes RAS (KRAS, NRAS ou HRAS) (Prior, 2021). Les protéines RAS interviennent principalement dans la *prolifération cellulaire*, la *différenciation*, la *survie*, ainsi que dans la *migration cellulaire*. Elles transmettent les signaux des récepteurs de surface (comme les récepteurs tyrosine kinase) vers des cascades intracellulaires, notamment les voies *MAPK/ERK*, *PI3K/AKT*, et *Ral-GEF*. Leur activation contrôlée est essentielle à l'homéostasie cellulaire.

Cela a fait de RAS une cible privilégiée pour la recherche et le développement de médicaments (Simanshu *et al.*, 2017). En plus de la voie RAF-MEK-ERK, La voie de signalisation *RAS-RAF-MEK-ERK* est une cascade intracellulaire essentielle qui transmet les signaux des récepteurs membranaires aux noyaux cellulaires. Elle régule des processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire, Un dérèglement de cette voie est impliqué dans de nombreuses pathologies, notamment les cancers ,RAS active ensuite une série de kinases : $RAF \rightarrow MEK \rightarrow ERK$ erk entre dans le noyau influence expression genetique .

RAS peut interagir avec 56 effecteurs authentiques modulant ses signaux (Catozzi *et al.*, 2022 ; Kiel *et al.*, 2021).

1.1.2.3. La signalisation PI3K/AKT/mTOR

L'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR peut survenir par plusieurs mécanismes, conduisant à une signalisation accrue observée dans de nombreux types de cancer. Elle régule des processus vitaux comme la transcription, l'apoptose, le cycle cellulaire et la biosynthèse des protéines. Une fois la signalisation PI3K activée, elle peut agir sur un large éventail de substrats, dont mTOR, un régulateur principal de la traduction des protéines. (Laplante et Sabatini, 2012).

1.1.2.4. La signalisation JAK-STAT

La signalisation canonique JAK-STAT commence par l'apposition extracellulaire des membres d'une famille de cytokines structurellement apparentées, interleukines, interférons (IFN), facteurs de stimulation des colonies et certaines hormones, avec leurs récepteurs transmembranaires structurellement apparentés correspondants. Cela permet la trans-activation des JAK liés aux récepteurs qui catalysent la phosphorylation de la tyrosine (p-Tyr) des récepteurs et des STAT, entraînant la formation d'homodimères et/ou d'hétérodimères qui s'accumulent dans le noyau et commandent la transcription des gènes. Les interférons induisent également un complexe de

STAT1, STAT2 et IRF9. Les JAK phosphorylent également des molécules de signalisation autres que les STAT et peuvent être activées par sept récepteurs transmembranaires et se transloquer dans le noyau. Chez les mammifères, on distingue 4 JAK chacun possédant 4 domaines structuraux majeurs : (1) le domaine FERM, qui assure la médiation de l'interaction avec les récepteurs et favorise la fonction kinase, (2) le domaine de type SH2, qui assure la médiation de l'interaction avec les récepteurs, (3) le domaine pseudokinase, qui régule l'activité de la kinase, et (4) le domaine de la kinase. Les mutations germinales de perte de fonction (LOF) de JAK3 et TYK2 sont à l'origine de troubles de l'immunodéficience primaire chez l'homme (Tangye *et al.*, 2017)

Ces différents domaines sont essentiels pour assurer la transmission correcte du signal intracellulaire. Leur altération peut compromettre la signalisation et entraîner des pathologies sévères. D'ailleurs, les mutations germinales de perte de fonction (LOF) de JAK3 et TYK2 sont à l'origine de troubles de l'immunodéficience primaire chez l'homme (Voir la figure 2).

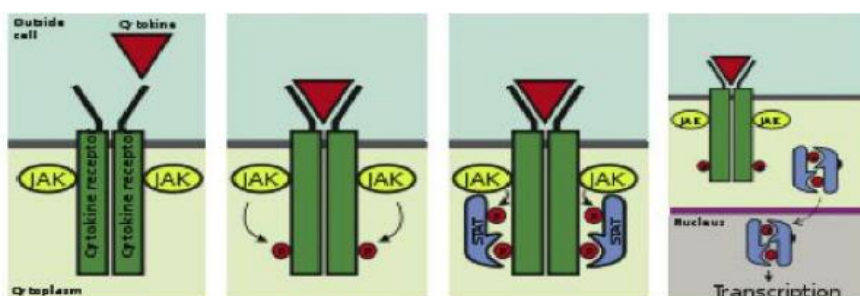


Figure 2: Mécanisme d'activation de la voie de signalisation JAK/STAT (Herbein, 2010).

1.1.2.5. La signalisation WNT

Le signal extracellulaire Wnt stimule plusieurs cascades de transduction du signal intracellulaire, y compris la voie canonique ou dépendante de Wnt/ β -caténine et la voie non canonique ou indépendante de la β -caténine qui peut être divisée en voie de la polarité cellulaire planaire et voie Wnt/ Ca^{2+} (Habas et Dawid, 2005).

Les protéines Wnt régulent un nombre impressionnant de processus cellulaires, y compris la détermination du destin cellulaire, la motilité, la polarité, la formation de l'axe primaire et l'organogénèse. Plus récemment, cette voie a été impliquée dans le renouvellement des cellules

souches. Comme les voies de signalisation qui jouent un rôle crucial pendant l'embryogenèse sont étroitement régulées, l'expression des protéines Wnt et des antagonistes Wnt est extrêmement limitée à la fois dans le temps et dans l'espace pendant le développement (Yamaguchi, 2001).

1.1.2.6. La signalisation Hedgehog

La voie Sonic Hedgehog (Shh) joue un rôle fondamental dans le développement embryonnaire, notamment dans la structuration des tissus, la croissance, la polarité neuronale, et la régénération (Simpson *et al.*, 2009).

Une aberration dans la régulation et la transduction de la voie de signalisation Shh a été impliquée dans des malformations congénitales, la régénération des tissus, le renouvellement des cellules souches et la croissance des cancers (Beachy *et al.*, 2004).

L'action régulatrice de la voie de signalisation Shh est précisément liée à la sécrétion, l'absorption et la translocation de la « protéine Shh », un précurseur important du ligand Hedgehog (Hh) (Toftgard, 2000). Plus important encore, Shh est l'une des molécules de signalisation putatives, qui est impliquée dans la régulation de la polarité du système nerveux central (SNC) et de la structuration neuronale (Machold et Fishell, 2002).

1.1.2.7. La signalisation Notch

La signalisation Notch est une voie de communication cellule-cellule activée par des ligands membranaires de la famille Delta/Serrate/Lag2. Après liaison, le récepteur Notch est clivé par les γ -sécrétases, libérant un domaine intracellulaire (NICD) qui migre dans le noyau et initie la transcription en se liant au complexe CSL(CBF1/Su(H)/Lag-1) (Bray, 2016).

1.1.3. Types de signalisation

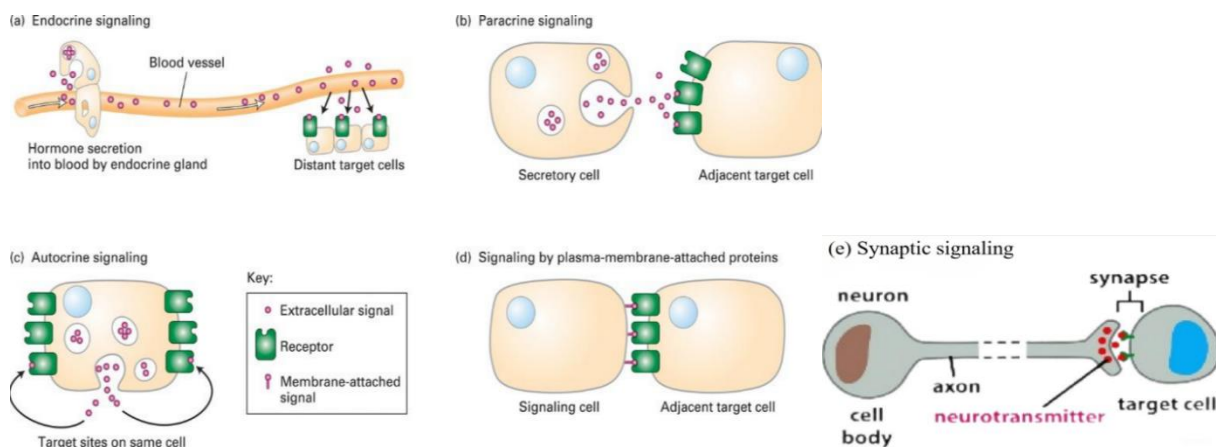


Figure 3: Type de communication cellulaire (Lodish et al., 2007)

a) Signalisation endocrinienne

Les hormones sont des molécules de signalisation qui voyagent dans la circulation sanguine à travers le corps pour atteindre le récepteur spécifique sur la membrane de la cellule effectrice ou se lier au récepteur intracellulaire. La signalisation à longue portée est également appelée signalisation endocrinienne. Les hormones du système endocrinien sont le meilleur exemple de signalisation à longue distance. Par exemple, l'épinéphrine est sécrétée par la médullosurrénale dans le sang. Dans la circulation sanguine, elle peut interagir avec de nombreux récepteurs (récepteurs alpha et bêta-adrénergiques). Ces récepteurs sont répartis dans plusieurs tissus, notamment le cœur, les vaisseaux sanguins, les poumons, le foie et les reins. Les adrénorécepteurs appartiennent à la superfamille des Récepteurs Couplés aux Protéines G et se divisent en alpha et bêta. Ils se subdivisent en alpha-1, alpha-2, bêta-1, bêta-2 et bêta-3. Ils régulent plusieurs processus physiologiques, comme la pression artérielle, le rythme cardiaque et la vasoconstriction. Un autre exemple est l'hormone érythropoïétine, sécrétée par des cellules spécialisées du rein. Elle stimule les cellules progénitrices érythroïdes de la moelle osseuse pour qu'elles produisent davantage d'érythrocytes (érythropoïèse) (Souma *et al.*, 2015).

b) La signalisation paracrine

La signalisation paracrine indique qu'une cellule sécrète une molécule dans le sang ou dans la lumière. La molécule de signalisation peut se diffuser sur une courte distance et se lier aux cellules. La neurotransmission est un exemple de signalisation paracrine. Le neurone

présynaptique libère un neurotransmetteur dans la fente synaptique et interagit immédiatement avec un neurone postsynaptique (Reyes *et al.*, 2023).

c) Signalisation autocrine

On parle de signalisation autocrine lorsqu'une cellule libère une molécule de signalisation qui agit sur ses propres récepteurs. Un exemple de signalisation autocrine est l'IL-1 sécrétée par les macrophages qui se lie aux récepteurs de l'IL-1 sur les mêmes cellules (Reyes *et al.*, 2023) .

d) Signalisation juxtacrine

La signalisation juxtacrine implique le contact de deux cellules. Ce type de signalisation est important dans le système immunitaire pour la présentation de l'antigène (Owen *et al.*, 1999). Dans les interactions juxtacrines, les protéines de la cellule inductrice interagissent avec les protéines réceptrices des cellules répondantes adjacentes. L'inducteur ne se diffuse pas à partir de la cellule qui le produit. Il existe trois types d'interactions juxtacrines. Dans le premier type, une protéine d'une cellule se lie à son récepteur sur la cellule adjacente. Dans le deuxième type, un récepteur d'une cellule se lie à son ligand sur la matrice extracellulaire sécrétée par une autre cellule. Dans le troisième type, le signal est transmis directement du cytoplasme d'une cellule au cytoplasme d'une cellule adjacente par le biais de petits conduits (Gilbert, 2000).

e) Signalisation synaptique

La transmission synaptique constitue un mécanisme fondamental par lequel un neurone libère un signal chimique, appelé neurotransmetteur, qui se propage ensuite vers d'autres neurones ou cellules cibles. Ce signal chimique est capable d'induire une réponse cellulaire variée, pouvant être excitatrice, inhibitrice ou modulative de l'activité de la cellule réceptrice. Ainsi, lors de la transmission synaptique, un signal électrique généré au niveau de la terminaison axonale d'un neurone est transféré à une cellule voisine, déclenchant dans cette dernière une impulsion électrique dont les caractéristiques diffèrent de celles du signal initial (Palay et Chan-Palay, 1976).

1.2. Principaux nutriments impliqués dans la signalisation cellulaire

Les nutriments sont des composés essentiels nécessaires au maintien des processus physiologiques et sont classés en deux grandes catégories : les macronutriments et les micronutriments (Cena et Calder, 2020 ; Faizan et Rouster ,2023 ; Morris et Mohiuddin,2023).

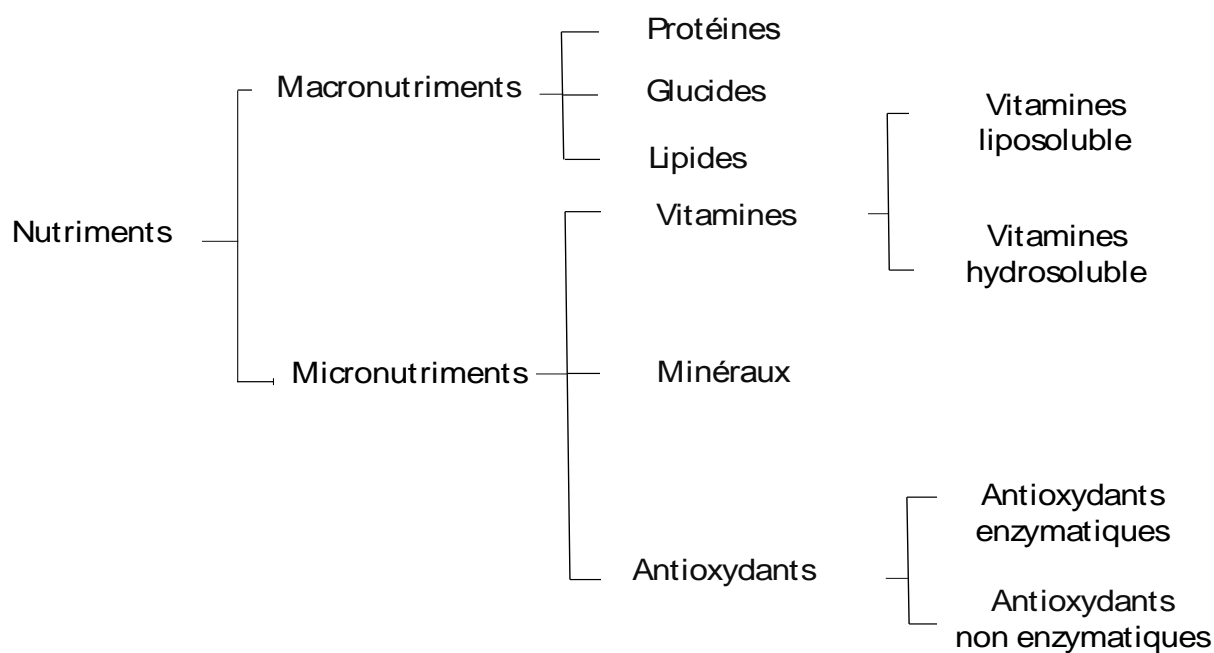


Figure 4: Catégorisation des nutriments : macronutriments et micronutriments

Chapitre 02 :

Effets de la Nutrition sur les

Voies de Signalisation

Cellulaire

2 . Effets de la Nutrition sur les Voies de Signalisation Cellulaire

2.1. Impact des macronutriments

2.1.1. Insuline et métabolisme du glucose

L'insuline, hormone peptidique, joue un rôle essentiel dans le maintien de la glycémie. Elle favorise la captation du glucose par les muscles squelettiques et les tissus adipeux en activant la voie de signalisation PI3K/Akt, régulant ainsi le trafic du transporteur GLUT4 depuis des compartiments intracellulaires — désignés sous le nom de compartiments ou vésicules de stockage de GLUT4 (GSC ou GSV) — vers la membrane plasmique (MP) chez les adipocytes, ou vers le sarcolemme et la membrane des tubules transverses chez les myocytes (voir Figure 4) (Van *et al.*, 2023).

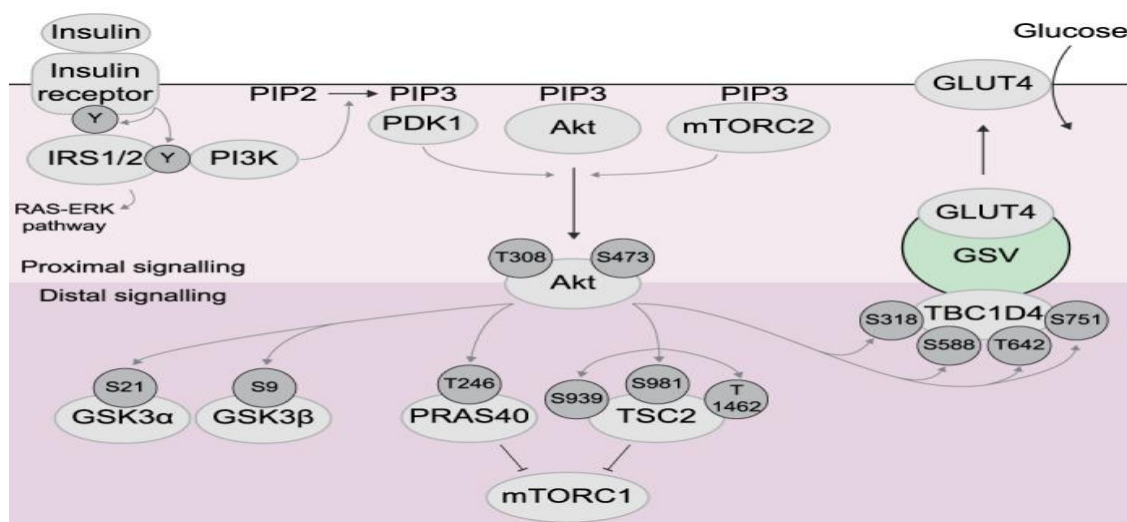


Figure 5: Aperçu de la signalisation insulinique (Van Gerwen *et al.*, 2023).

De plus, l'altération du transport du glucose induit par l'insuline dans le muscle constitue un événement précoce dans la progression vers le diabète de type 2 chez l'être humain (Rothman *et al.*, 1995).

2.1.2. Lipides et inflammation

2.1.2.1. Définition

L'inflammation constitue la réponse du système immunitaire à des stimuli nocifs tels que des agents pathogènes, des cellules endommagées, des composés toxiques ou des irradiations (Medzhitov, 2010), et agit en éliminant les stimuli délétères tout en amorçant le processus de guérison (Ferrero *et al.*, 2007). Elle représente ainsi un mécanisme de défense essentiel à la préservation de la santé (Nathan et Ding, 2010).

En général, lors des réponses inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires permettent de limiter efficacement les lésions ou infections imminentes. Ce processus d'atténuation contribue au rétablissement de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Toutefois, une inflammation aiguë non contrôlée peut évoluer vers une inflammation chronique, participant ainsi au développement de diverses pathologies inflammatoires chroniques (Zhou *et al.*, 2016).

2.1.2.2. Le rôle de la signalisation lipidique

Certaines voies de signalisation reposent sur des molécules dérivées des lipides pour réguler des processus biologiques essentiels. Parmi celles-ci figurent la signalisation par l'acide docosahexaénoïque (DHA), la signalisation des eicosanoïdes et celle du sphingosine-1-phosphate (S1P). Ce qui distingue ces voies est leur dépendance à l'égard de molécules lipidiques, qui jouent à la fois le rôle de composants structurels des membranes cellulaires et de médiateurs de signalisation hautement adaptables.

Contrairement à la signalisation protéique, qui repose souvent sur des molécules pré-synthétisées stockées dans des vésicules, les voies de signalisation lipidique se caractérisent par leur capacité à générer des molécules signalétiques à la demande, directement sur le site d'action (Sunshine et Lruela-arispe, 2017 ; Eyster, 2007).

Leur double fonction en tant que constituants des membranes et médiateurs dynamiques permet aux molécules de signalisation lipidique d'intégrer de manière fluide les signaux environnementaux aux réponses cellulaires, afin de coordonner les signaux physiologiques et environnementaux et de moduler des processus tels que l'inflammation, la réparation tissulaire et la communication cellulaire. Cette action contribue à maintenir la résilience de l'organisme et à

préserver l'homéostasie, même en situation de stress (Sunshine et Lruela-arispe ., 2017 ; Eyster., 2007).

2.1.3. Protéines et régulation cellulaire

2.1.3.1. Rôle des protéines dans la régulation cellulaire

Les protéines, en tant que composants cellulaires, sont indispensables au bon fonctionnement des cellules. Ces molécules complexes interviennent dans une vaste gamme de processus cellulaires, allant du maintien de la structure cellulaire et du soutien mécanique à la facilitation des réactions chimiques et à la régulation de la communication intercellulaire (Bianconi *et al.*, 2013).

Les fonctions des protéines sont d'une diversité remarquable. Elles agissent en tant qu'enzymes, catalysant les réactions chimiques nécessaires au métabolisme et aux processus cellulaires. Les enzymes accélèrent la vitesse des réactions en abaissant l'énergie d'activation requise pour leur déroulement. Par ailleurs, les protéines assurent un soutien structurel en maintenant la forme et l'intégrité des cellules (Ananthakrishnan et Ehrlicher, 2007).

Elles constituent le cytosquelette, un réseau dynamique de filaments protéiques qui contribue au mouvement cellulaire, à la division et à l'organisation intracellulaire. Les protéines sont également impliquées dans la signalisation cellulaire, permettant aux cellules de communiquer entre elles et de répondre aux stimuli externes. Les protéines réceptrices situées à la surface des cellules reconnaissent et lient des molécules spécifiques, déclenchant une cascade d'événements qui transmettent des signaux et induisent des réponses cellulaires appropriées.

De plus, les protéines jouent un rôle crucial dans le transport des molécules à travers les membranes cellulaires et à l'intérieur de la cellule, facilitant le déplacement des nutriments, des ions et des molécules de signalisation. Les protéines sont aussi essentielles au système immunitaire, participant aux mécanismes de défense immunitaire. Les anticorps, qui sont des protéines spécialisées, reconnaissent et neutralisent les agents pathogènes, empêchant ainsi les infections (Michie et Löwe, 2006).

Enfin, les protéines interviennent dans la régulation de l'expression génique, en contrôlant le moment et les modalités de la transcription des gènes en ARN, puis leur traduction en protéines, influençant ainsi l'identité et la fonction cellulaires (Cao,2023).

2.1.3.2. Effet de la consommation de protéines sur les voies de signalisation cellulaire (Signalisation de mTORC1):

Les acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA), et en particulier la leucine, induisent diverses fonctions métaboliques et de signalisation, notamment par l'activation de la voie de signalisation dite "mechanistic Target Of Rapamycin" (mTOR). mTOR est une protéine kinase jouant un rôle central dans la régulation de nombreux processus cellulaires fondamentaux, allant de la synthèse protéique à l'autophagie en passant par l'homéostasie du glucose. Une signalisation mTOR altérée a été impliquée dans la progression de pathologies telles que le cancer et le diabète (Saxton et Sabatini, 2017). mTOR constitue la sous-unité catalytique de deux complexes distincts sur les plans structurel et fonctionnel : mTORC1 et mTORC2 (Bonvini et al., 2018). Le complexe mTORC1 favorise la synthèse protéique et régule l'autophagie, tandis que mTORC2 agit comme effecteur de la voie de signalisation de l'insuline/PI3K (Saxton et Sabatini., 2017).

L'élévation des concentrations intracellulaires en acides aminés, en particulier en leucine, favorise l'activation de mTORC1 par l'intermédiaire d'un complexe actif de GTPases Rag, composé de RagA/B liés au GTP et de RagC/D liés au GDP (Martina et Puertollano, 2013) . La liaison de RagA/B-GTP à Raptor (protéine régulatrice associée à TOR) induit la translocation de mTORC1 vers le lysosome, où la protéine Rheb (Ras homolog enriched in brain), liée au GTP, stimule l'activité kinase de mTORC1 (Zoncu *et al.*, 2011).

La régulation négative des GTPases Rag est assurée par deux autres complexes : GATOR1, qui agit sur RagA/B, et le complexe Folliculine-FNIP2 (protéine interagissant avec la folliculine 2) pour RagC/D. GATOR1 inhibe la signalisation de mTORC1 en agissant comme une protéine activatrice de GTPase (GAP) sur RagA/B . Par ailleurs, GATOR2, un autre complexe pentamérique, est un régulateur positif de la signalisation de mTORC1 via son interaction avec GATOR1 à la membrane lysosomale. De plus, il a été rapporté que la protéine Sestrin2, qui interagit avec GATOR2, peut inhiber la signalisation de mTORC1 en condition de carence en acides aminés. Tout au long de cette voie, la leucine active mTORC1 par liaison directe au capteur de leucine, Sestrin2 (Wolfson *et al.*, 2016)(voir la figure 5).

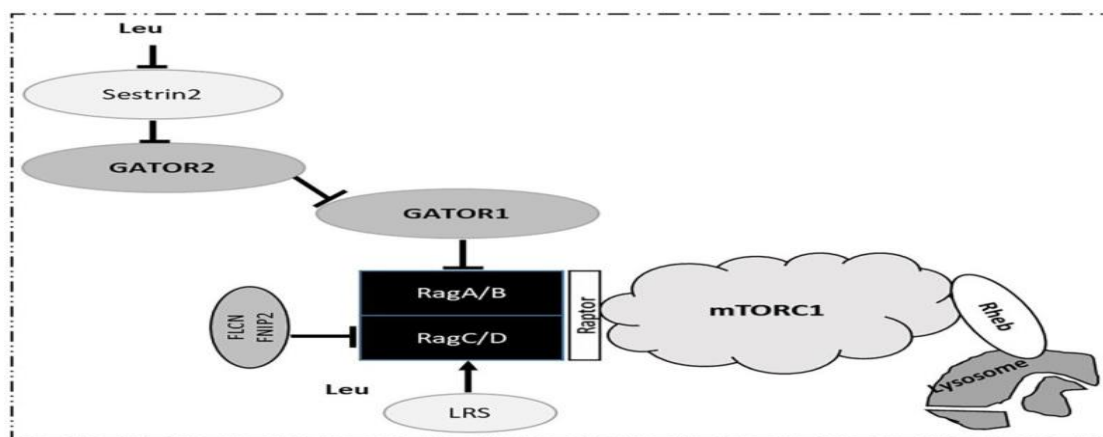


Figure 6 : Activation de mTORC1 par la leucine (Dimou et al;2022).

Par ailleurs, la leucyl-ARNt synthétase (LRS) agit également comme un capteur de la leucine dans la signalisation de mTORC1. LRS est transloquée vers les lysosomes, où elle fonctionne comme une protéine activatrice de GTPase (GAP), en favorisant la formation de RagC/D liés au GDP par hydrolyse du GTP, ce qui conduit à l'activation de mTORC1. Ainsi, via la voie de signalisation de mTORC1, LRS régule fonctionnellement l'autophagie (Han *et al.*, 2012). Il convient de souligner que la leucine exerce un effet nettement plus marqué sur mTORC1 que les autres acides aminés. L'épuisement de la leucine à lui seul est aussi efficace que la privation totale en acides aminés pour inhiber la signalisation de mTORC1, tandis qu'une stimulation par la leucine seule suffit à induire la transduction du signal mTORC1 (Dodd et Tee, 2012).

2.2. Impact des micronutriments et des composés bioactifs :

2.2.1. Les vitamines en tant que cofacteurs enzymatiques

2.2.1.1. la vitamine D et l'immunité

La vitamine D est une vitamine liposoluble, se distinguant des autres par le fait que sa principale source provient de la conversion de son précurseur sous l'action des rayons ultraviolets (UV) au niveau de la peau. Les sources alimentaires comprennent les aliments enrichis et les compléments nutritionnels. Des études ont montré une forte prévalence de la carence en vitamine D à l'échelle mondiale (Palacios et Gonzalez., 2014 ; Wahl *et al.*, 2012). Une telle carence peut avoir des répercussions sur le système immunitaire, la vitamine D exerçant un rôle d'immunomodulation (Greiller et Martineau, 2015), en renforçant l'immunité innée par la régulation positive de l'expression et de la sécrétion de peptides antimicrobiens

(Wang *et al.*, 2010 ; Gombart *et al.*, 2005), ce qui améliore les défenses des muqueuses (Yakoob *et al.*, 2016 ; Martineau *et al.*, 2017).

Une carence en vitamine D pourrait accroître le risque de développer diverses maladies liées au système immunitaire, notamment des maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques à un organe, la tuberculose, la septicémie, les infections respiratoires et la COVID-19, entre autres (Charoenngam et Holick., 2020 ; Agmon-Levin *et al.*, 2013). Dans ce contexte, la vitamine D pourrait également faire l'objet d'interventions de modulation immunitaire nutritionnelle, puisqu'il a été démontré qu'elle joue un rôle clé dans la stimulation des réponses immunitaires et la protection contre les infections, notamment les infections des voies respiratoires (Martineau *et al.*, 2017) , les allergies (Mirzakhani *et al.*, 2015) , les maladies auto-immunes (Adorini, 2005) , ainsi que dans la prévention du développement de tumeurs malignes (Vuolo *et al.*, 2012) . La vitamine D est également capable de renforcer la fonction de barrière des cellules intestinales et des différentes jonctions épithéliales, empêchant ainsi la translocation du microbiote intestinal vers la circulation sanguine (Zhang *et al.*, 2013).

La vitamine D joue un rôle essentiel dans la régulation des mécanismes immunitaires innés et acquis. Des récepteurs de la vitamine D (VDR) ont été identifiés dans diverses cellules, notamment les kératinocytes et de nombreuses cellules immunitaires (Amestajani *et al.*, 2012). La forme active de la vitamine D, le 1,25-(OH)₂ D₃, inhibe la prolifération des lymphocytes T, en particulier des lymphocytes Th1 produisant l'IL-2 et l'interféron- γ , ce qui conduit à l'activation des macrophages et des Th17. Elle induit également la production d'IL-17 et d'IL-22 (Rigby *et al.*, 1984 ; Daniel *et al.*, 2008). Par ailleurs, le 1,25-(OH)₂ D₃ favorise l'expansion des cellules CD4⁺/CD25⁺ en stimulant la production d'IL-10, ce qui inhibe in fine le développement des Th1 et des Th17 (Penna et Adorini, 2000 ; Griffin *et al.*, 2003).

Les polymorphismes du gène codant pour le VDR peuvent entraîner des variations de la réponse à la vitamine D dans des contextes inflammatoires. Certains de ces polymorphismes, tels que rs2228570, rs1544410, rs7975232 et rs731236, ont été identifiés chez des patients atteints de dermatite atopique (DA) sévère. Cela suggère que le VDR intervient dans la régulation de la DA, soit en modulant la fonction épidermique, soit en influençant la réponse immunitaire locale (Heine *et al.*, 2013). Les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques épidermiques inflammatoires (IDEC), présentes dans l'épiderme des patients atteints de DA, expriment le récepteur Fc ϵ RI (récepteur de haute affinité pour l'IgE) et détectent les allergènes. Herrmann et

al. ont démontré que la vitamine D3 active peut réduire l'expression de ce récepteur, tant au niveau protéique qu'au niveau de l'ARN messager de sa chaîne α , atténuant ainsi les processus inflammatoires médiés par l'IgE (Herrmann *et al.*, 2020). Cristi et al. ont également conclu que des niveaux suffisants de vitamine D diminuent le phénotype allergique des cellules dendritiques circulantes chez les enfants atteints de DA (Cristi *et al.*, 2019). Comme le suggèrent les travaux de Mansour et al., la supplémentation en vitamine D peut être considérée comme un traitement efficace, réduisant le risque de symptômes sévères de la dermatite atopique, en complément des études existantes confirmant l'efficacité d'une thérapie adjuvante à la vitamine D dans les formes légères à modérées (Mansour *et al.*, 2020).

2.2.1.2. Vitamine C et stress oxydatif

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide L-ascorbique, est une vitamine hydrosoluble naturellement présente dans certains aliments, ajoutée à d'autres, et disponible sous forme de complément alimentaire. Contrairement à la majorité des espèces animales, l'être humain est incapable de synthétiser la vitamine C de manière endogène, ce qui en fait un composant alimentaire essentiel (Li et Schellhorn, 2007).

La vitamine C est indispensable à la biosynthèse du collagène, de la L-carnitine et de certains neurotransmetteurs ; elle intervient également dans le métabolisme des protéines (Li et Schellhorn, 2007 ; Carr et Frei, 1999). Le collagène est un constituant fondamental du tissu conjonctif, qui joue un rôle crucial dans la cicatrisation des plaies.

Par ailleurs, la vitamine C constitue un antioxydant physiologique majeur (Frei, 1989) et il a été démontré qu'elle participe à la régénération d'autres antioxydants dans l'organisme, notamment l'alpha-tocophérol (vitamine E) (Jacob et Sotoudeh, 2002). Des recherches en cours examinent si la vitamine C, par son activité antioxydante limitant les effets délétères des radicaux libres, pourrait contribuer à prévenir ou à retarder l'apparition de certains cancers, de maladies cardiovasculaires, ainsi que d'autres pathologies dans lesquelles le stress oxydatif joue un rôle causal. Outre ses fonctions biosynthétiques et antioxydantes, la vitamine C joue un rôle important dans le bon fonctionnement du système immunitaire (Jacob et Sotoudeh, 2002) et améliore l'absorption du fer non héminique (Gershoff, 1993).

2.2.2. Les polyphénols et la modulation des signaux cellulaires (exemple : resvératrol et sirtuine)

Les composés phénoliques, appartenant à la famille des métabolites secondaires, représentent l'un des groupes les plus abondants et les plus largement répartis dans le règne végétal, avec plus de 8 000 structures identifiées à ce jour (Bruneton, 2015 ; Šaponjac *et al.*, 2016). Ils jouent un rôle fondamental sur les plans physiologique et morphologique chez les plantes, intervenant notamment dans la croissance, la reproduction, la pigmentation, ainsi que dans les mécanismes de défense face aux rayonnements ultraviolets et aux agents pathogènes (Hu et Luo., 2016). La composition qualitative et quantitative en polyphénols au sein des végétaux est susceptible de varier de manière significative selon divers facteurs, qu'ils soient intrinsèques, tels que le génotype, ou extrinsèques, comme la composition du sol, le stade de maturité ou encore les conditions culturales (Faller et Fialho., 2010).

Sur le plan structural, les composés phénoliques se caractérisent par la présence d'un ou de plusieurs cycles aromatiques substitués par un ou plusieurs groupes hydroxyle (-OH), et couvrent un spectre allant de molécules simples à des structures hautement polymérisées. La majorité des composés phénoliques d'origine naturelle se présentent sous des formes conjuguées, généralement liées à des mono- ou polysaccharides par des groupements phénoliques, et peuvent également exister sous forme de dérivés fonctionnels, tels que des esters ou des esters méthyliques (Molino *et al.*, 2016).

Le resvératrol (3,4',5-trihydroxystilbène) est un composé nutraceutique ayant récemment suscité un vif intérêt dans le domaine de la recherche en raison de son potentiel pharmacologique prometteur. Il s'agit d'une phytoalexine présente dans de nombreuses plantes, notamment le raisin, les arachides et les baies (Aggarwal *et al.*, 2004).

Le resvératrol est un activateur de SIRT1, l'une des formes mammifères de la famille des protéines sirtuines (Chung *et al.*, 2010). SIRT1 exerce une activité de désacétylation sur les histones ainsi que sur des protéines non histoniques, notamment des facteurs de transcription. La voie régulée par SIRT1 influence divers processus biologiques, tels que le métabolisme, la résistance au stress, la survie cellulaire, la sénescence, les fonctions immuno-inflammatoires, les fonctions endothéliales et les rythmes circadiens (Berman *et al.*, 2017).

2.3. Lien entre nutrition et stress oxydatif

2.3.1. Le concept de stress oxydatif

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre marqué entre les agents pro-oxydants et les systèmes antioxydants, au profit des premiers. La réduction univalente de l'oxygène conduit à la formation des ERO, incluant des radicaux libres tels que l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, ainsi que des composés non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet. Ces molécules sont toxiques pour les cellules, car elles peuvent inactiver des protéines, provoquer des cassures de l'ADN – altérant ainsi le message génétique –, dégrader les glucides, oxyder les lipoprotéines, ou encore initier des réactions de peroxydation lipidique en ciblant les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires (Pincemail *et al.*, 1998).

En conditions physiologiques, les ERO sont produites en continu par l'organisme et participent à diverses fonctions biologiques. Toutefois, un système antioxydant endogène complexe, comprenant des vitamines, des enzymes et des oligoéléments, permet de maintenir leur concentration à un niveau non délétère, prévenant ainsi les atteintes cellulaires excessives. Cependant, dans certaines situations pathologiques, une production excessive d'ERO, induite par l'activation de divers mécanismes biochimiques, peut rapidement dépasser les capacités de défense de l'organisme. C'est dans ce contexte que survient le stress oxydatif. Ce phénomène est de plus en plus reconnu comme un facteur central dans la genèse de nombreux dommages cellulaires observés lors d'affections aiguës inflammatoires, du vieillissement, de processus cancéreux, d'accidents ischémiques-reperfusion (comme ceux rencontrés en transplantation d'organes), ainsi que dans des maladies métaboliques telles que le diabète ou dans les pathologies cardiovasculaires (Pincemail., 1995).

2.3.2. Sources des radicaux libres

La formation des ROS et RNS peut se produire dans les cellules selon deux mécanismes : par des réactions enzymatiques ou non enzymatiques. Les réactions enzymatiques générant des radicaux libres comprennent notamment celles impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale, la phagocytose, la synthèse des prostaglandines et le système du cytochrome P450 (Halliwell et Gutteridge, 2007 ; Halliwell, 2007). Par exemple, le radical anion superoxyde ($O_2\bullet^-$) est produit par plusieurs systèmes oxydasiques cellulaires, tels que la NADPH oxydase, la xanthine oxydase et diverses peroxydases. Une fois formé, ce radical peut participer à plusieurs

réactions aboutissant à la production de différentes ROS et RNS, telles que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle ($OH\bullet$), le peroxydinitrite ($ONOO^-$), ou encore l'acide hypochloreux ($HOCl$) (Valko *et al.*, 2004 ; Genestra., 2007).

Le H_2O_2 , qui n'est pas un radical libre, est généré par l'action de plusieurs enzymes oxydases, notamment l'acide aminooxydase et la xanthine oxydase. Cette dernière catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, puis de la xanthine en acide urique. Le radical hydroxyle ($OH\bullet$), considéré comme le radical libre le plus réactif *in vivo*, est formé par la réaction du radical superoxyde avec le peroxyde d'hydrogène, en présence d'ions ferreux (Fe^{2+}) ou cuivriques (Cu^+) agissant comme catalyseurs. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de Fenton (Valko *et al.*, 2004 ; Genestra., 2007).

L'acide hypochloreux ($HOCl$) est quant à lui produit par l'enzyme myéloperoxydase, dérivée des neutrophiles, qui oxyde les ions chlorure en présence de H_2O_2 . Le radical monoxyde d'azote ($NO\bullet$) est formé dans les tissus biologiques par oxydation de la L-arginine en citrulline, sous l'action de la NO synthase (Valko *et al.*, 2004 ; Genestra., 2007).

Les radicaux libres peuvent également être générés par des réactions non enzymatiques entre l'oxygène et des composés organiques, ainsi que par des processus initiés par les rayonnements ionisants. Ce type de formation non enzymatique peut aussi avoir lieu lors de la phosphorylation oxydative (c'est-à-dire la respiration aérobie) au niveau mitochondrial (Valko *et al.*, 2007 ; Drog, 2002 ; Genestra., 2007).

Les ROS et RNS peuvent être produits à partir de sources endogènes ou exogènes. Les radicaux libres d'origine endogène proviennent de l'activation des cellules immunitaires, de l'inflammation, du stress psychologique, de l'exercice physique intense, de l'ischémie, des infections, du cancer ou encore du vieillissement. Les ROS/RNS exogènes, quant à eux, résultent de la pollution de l'air et de l'eau, de la fumée de cigarette, de l'alcool, de métaux lourds ou de transition (Cd, Hg, Pb, Fe, As), de certains médicaments (cyclosporine, tacrolimus, gentamicine, bléomycine), de solvants industriels, de la cuisson (viande fumée, huile usagée, graisses), ainsi que des radiations (Valko *et al.*, 2007 ; Frei, 1997). Après leur pénétration dans l'organisme par diverses voies, ces composés exogènes sont décomposés ou métabolisés en radicaux libres (Pham-Huy *et al.*, 2008) (voir la figure 6).

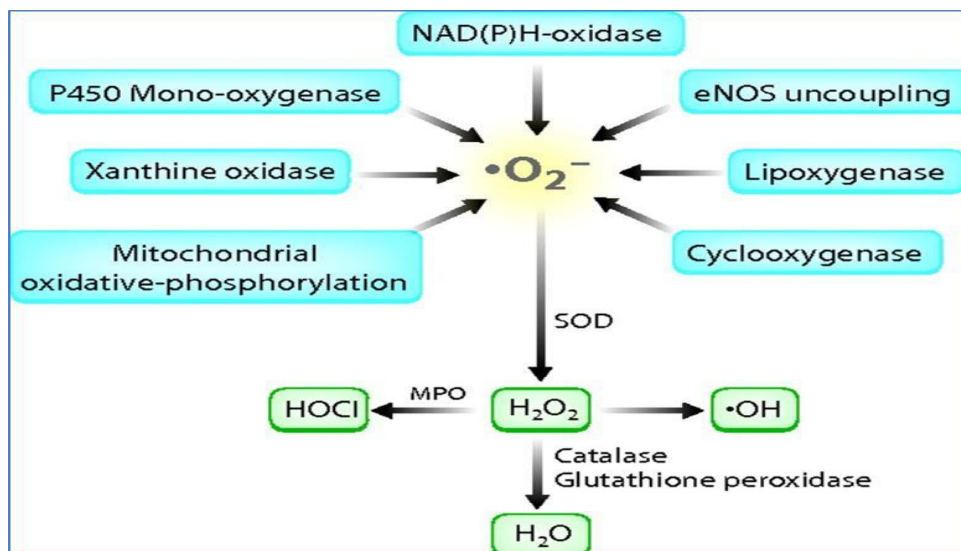


Figure 7: Différentes sources des ERO (Sachse et Wolf;2007).

2.3.3. Rôle des antioxydants, relation avec les maladies dégénératives

2.3.3.1. Rôle des antioxydants avec les maladies neurodégénératives

Il est désormais bien établi que le stress oxydatif joue un rôle central dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives. Il en découle que les substances antioxydantes peuvent être considérées comme bénéfiques dans la prévention et le traitement de ces pathologies, d'autant plus qu'il a été démontré qu'elles sont capables de réduire les marqueurs du stress oxydatif, tant chez les patients que dans les modèles animaux de ces maladies (Olufunmilayo *et al.*, 2023).

Les cellules disposent de divers mécanismes de défense antioxydante, enzymatiques et non enzymatiques, leur permettant de maintenir l'équilibre entre les processus pro- et antioxydants, afin d'atténuer les effets délétères des radicaux libres (Kadiiska *et al.*, 2013). Parmi les éléments essentiels du système enzymatique de défense antioxydante figurent la superoxyde dismutase (SOD), enzyme qui neutralise les ions superoxydes en les convertissant en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène (Wang *et al.*, 2018) ; la catalase (CAT), qui décompose le peroxyde d'hydrogène (Nandi *et al.*, 2019) ; la glutathion peroxydase (GPx), qui réduit le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (Sarikaya et Dogan, 2020) ; la glutathion réductase (GR), responsable principalement du maintien des niveaux adéquats de glutathion réduit (Couto *et al.*, 2016) ; et enfin la thioredoxine réductase (TrxR ou TR), une enzyme exerçant des fonctions analogues à celles de la glutathion réductase (Arnér et Holmgren, 2000).

Le système antioxydant non enzymatique est composé de substances telles que le glutathion (GSH), les vitamines A, E et C, la thioredoxine (Trx), les flavonoïdes, ainsi que certaines protéines (par exemple l'albumine, la céruloplasmine et la métallothionéine) et des oligoéléments, qui agissent directement pour neutraliser et limiter les effets nocifs des ROS et RNS (Niedzielska *et al.*, 2016). Les sections suivantes proposent une brève description de quelques substances antioxydantes.

➤ **Maladie de Parkinson**

Comme mentionné précédemment, le stress oxydatif ainsi que le dysfonctionnement mitochondrial occupent une place centrale dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson (MP), et les molécules antioxydantes sont considérées comme des options thérapeutiques potentielles dans ce contexte (Olufunmilayo *et al.*, 2023).

Une étude pilote ayant évalué l'utilisation d'une thérapie combinée à forte dose de vitamines C (3000 mg/jour) et E (3200 UI/jour) a montré que ces antioxydants pourraient ralentir la progression de la MP (Fahn, 1992). La coenzyme Q10 (CoQ10), également appelée ubiquinone, est un antioxydant endogène jouant le rôle de cofacteur dans la chaîne de transport des électrons au cours de la production d'ATP. De ce fait, les tissus à métabolisme élevé, tels que le cerveau, le cœur, le foie et les reins, requièrent des concentrations importantes de cette molécule. De nombreuses études ont mis en évidence les effets bénéfiques de la CoQ10 dans la MP. Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et à groupes parallèles, a évalué les effets de doses variables de CoQ10 (300, 600 ou 1200 mg/jour) par rapport à un placebo, chez 80 patients présentant un degré similaire d'invalidité et n'ayant reçu aucun traitement au cours des 60 jours précédant le début de l'étude (Shults *et al.*, 2002).

Par ailleurs, les propriétés antioxydantes de la créatine se sont également révélées potentiellement intéressantes dans le traitement de la maladie de Parkinson (Beal, 2011).

➤ **Maladie d'Alzheimer**

Il a été démontré que la vitamine E possède une activité remarquable contre les radicaux peroxydes (Lloret *et al.*, 2019) et qu'elle peut ralentir leurs effets neurotoxiques. Dong *et al.* (2018) ont montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient des taux plasmatiques de vitamine E fortement réduits. La vitamine E réduit de manière significative les dommages oxydatifs et nitrosatifs dans la maladie d'Alzheimer (Casati *et al.*, 2020).

L'administration de glutathion à un modèle murin de la maladie d'Alzheimer a démontré sa capacité à prévenir la neuroinflammation et à protéger les neurones de la mort cellulaire (Barbero *et al.*, 2013). La mélatonine, une hormone synthétisée par la glande pinéale et impliquée dans le rythme circadien, élimine les radicaux libres à base d'oxygène et d'azote et augmente l'expression ainsi que l'activité des enzymes antioxydantes SOD et GPx (Nishida, 2005).

➤ **Maladie de Huntington**

Dans le même ordre d'idées, de nombreuses substances antioxydantes ont démontré des effets potentiellement thérapeutiques dans la maladie de Huntington (MH). La créatine, la mélatonine, les vitamines C et E, la coenzyme Q10, ainsi que certains composés d'origine naturelle tels que le lycopène et les extraits de pépins de raisin présents dans les produits alimentaires, ont tous montré de puissantes propriétés antioxydantes susceptibles de ralentir la progression de la maladie (Khan *et al.*, 2018).

➤ **Sclérose latérale amyotrophique (SLA)**

De nombreuses études ont également démontré l'efficacité des substances antioxydantes dans la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Des taux plasmatiques plus élevés de vitamine E, obtenus par supplémentation, se sont révélés quelque peu protecteurs contre l'apparition de la SLA (Wang *et al.*, 2011 ; Freedman *et al.*, 2013).

La N-acétyl-L-cystéine (NAC) est un antioxydant qui atténue les dommages causés par les radicaux libres et rétablit les concentrations plasmatiques de cystéine, un précurseur du glutathion. Des études *in vitro* ont montré que la NAC réduit la production de ROS mitochondriaux dans les cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y transfectées avec la mutation G93A de la SOD1 (Beretta *et al.*, 2003).

La coenzyme Q10 (CoQ10) exerce des effets bénéfiques dans la SLA en neutralisant les radicaux libres et en protégeant ainsi les neurones et autres tissus contre le stress oxydatif. L'administration de CoQ10 (200 mg/kg/jour) à des souris transgéniques SOD1G93A a significativement prolongé la survie des animaux traités lorsque celle-ci a débuté 50 jours après la naissance (Matthewes *et al.*, 1998).

Chapitre 03 :

Conséquences de la

Modulation des Voies de

Signalisation sur la Santé

Humaine

3 . Conséquences de la modulation des voies de signalisation sur la santé humaine

3.1. Influence sur les maladies métaboliques

3.1.1. diabète de type 2 et obésité

3.1.1.1. Le diabète de type 2 : une épidémie mondiale liée aux déséquilibres nutritionnels

Le diabète de type 2 (DT2), longtemps perçu comme une pathologie mineure, représente aujourd'hui l'une des principales menaces pour la santé publique mondiale (Zimmet *et al.*, 2001). Selon l'Atlas du diabète de la FID (2019), plus de 488 millions d'adultes vivent avec cette maladie, un chiffre qui pourrait atteindre 700 millions d'ici 2045.

Le DT2, qui constitue plus de 90 % des cas de diabète (Alberti et Zimmet, 1998), se caractérise par une hyperglycémie chronique due à une résistance à l'insuline et/ou une sécrétion altérée. Outre la prédisposition génétique, la nutrition et le mode de vie jouent un rôle central dans sa progression. La mondialisation a profondément modifié les comportements alimentaires, favorisant une consommation accrue de graisses et de sucres combinée à la sédentarité (Malik *et al.*, 2013).

Ces habitudes alimentaires déséquilibrées, typiques du régime occidental, perturbent l'homéostasie métabolique et contribuent à l'apparition du DT2 (Manore *et al.*, 2017 ; Rico-Campa *et al.*, 2019).

3.1.1.2. Régulation du métabolisme du glucose et voie de signalisation de l'insuline

La glycémie circulante provient de l'absorption intestinale du glucose d'origine alimentaire, mais aussi des processus de néoglucogenèse et de dégradation du glycogène (Rines *et al.*, 2016). Les approches thérapeutiques actuelles dans le traitement du diabète de type 2 (T2D) ciblent les voies de signalisation moléculaires perturbées qui affectent l'homéostasie du glucose. La dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline ou la résistance à l'insuline constitue la principale cause du T2D.

L'insuline se lie à des récepteurs membranaires (INSR) présents sur les cellules cibles, telles que les hépatocytes, les adipocytes et les cellules musculaires squelettiques, déclenchant des réponses métaboliques complexes (Petersen et Shulman, 2018).

L'INSR activé recrute des protéines adaptatrices riches en phosphotyrosine comme les IRS (insulin receptor substrates). Ces protéines IRS possèdent des domaines PH (pleckstrin homology) et PTB, leur permettant d'interagir avec INSR. Une fois phosphorylées sur des résidus tyrosine, les protéines IRS recrutent des hétérodimères PI3K, composés d'une sous-unité régulatrice p85 et d'une sous-unité catalytique p110.

La PI3K catalyse la conversion du PIP₂ en PIP₃, qui recrute à son tour des protéines à domaines PH vers la membrane plasmique, telles que PDK1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1), laquelle phosphoryle directement AKT. L'AKT activé phosphoryle de nombreux substrats en aval impliqués dans différentes voies de signalisation, faisant de lui un nœud central dans la régulation métabolique insulinique (Petersen et Shulman, 2018).

La signalisation de l'insuline activée :

- réduit la production hépatique de glucose,
- augmente la synthèse de glycogène,
- améliore l'absorption du glucose dans les tissus périphériques comme les muscles squelettiques et le tissu adipeux (Voir Figure 1).

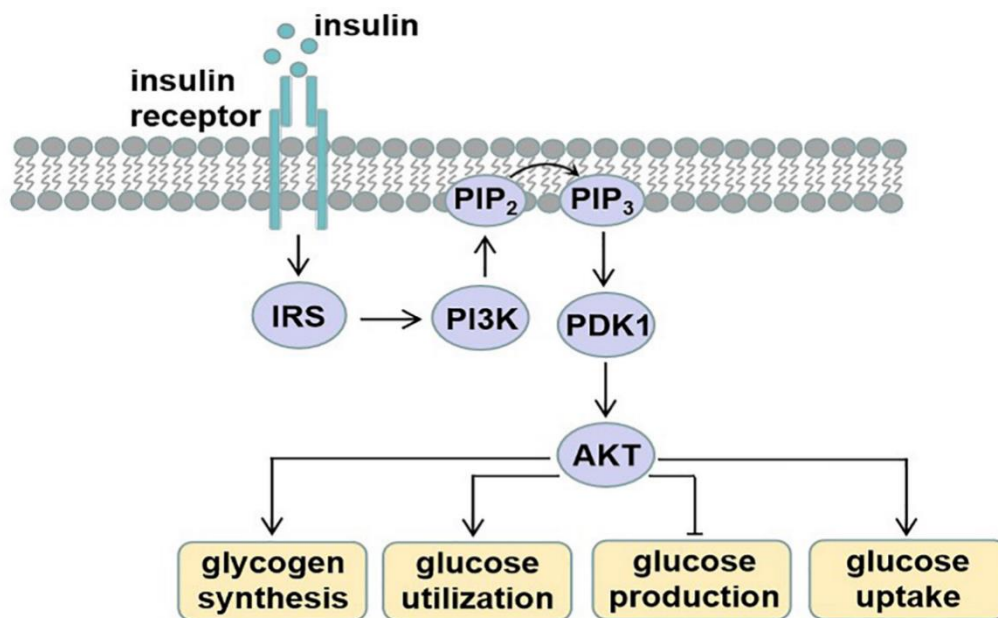


Figure 8: Signalisation de l'insuline (Guo *et al.*, 2020).

3.1.1.3. Résistance à l'insuline et perturbations métaboliques

La dysfonction de cette signalisation entraîne une résistance à l'insuline, trouble métabolique complexe lié à plusieurs voies telles que le métabolisme lipidique, la dépense énergétique et l'inflammation chronique.

L'accumulation hépatique de lipides est reconnue comme un facteur majeur de la résistance à l'insuline (Samuel et Shulman, 2012). Certaines espèces de diacylglycérols activent la protéine kinase C (PKC), ce qui perturbe la signalisation insulinique (Perry *et al.*, 2014).

Cette accumulation lipidique est souvent accompagnée d'inflammation hépatique. Les cellules de Kupffer et les macrophages diminuent la sensibilité à l'insuline en sécrétant des molécules pro-inflammatoires, activant des kinases comme JNK (c-Jun N-terminal kinase) et IKK (I κ B kinase), qui perturbent la cascade insulinique (Lackey et Olefsky, 2016).

En outre, l'accumulation de lipides déclenche la réponse aux protéines mal repliées (UPR), inhibant la signalisation de l'insuline (Ozcan *et al.*, 2004). La voie UPR peut également modifier la sécrétion des hépatokines, contribuant ainsi à la progression de la résistance à l'insuline (Koska *et al.*, 2008).

Enfin, un déséquilibre de la dépense énergétique favorise l'obésité et la résistance à l'insuline, car les acides gras libres non estérifiés altèrent la fonction des cellules β , réduisent la signalisation PI3K et augmentent l'expression des enzymes néogluco-géniques (Kahn *et al.*, 2006).

3.1.1.4. Effets de la nutrition sur les voies de signalisation cellulaire

a. Macronutriment

- **Glucides**

Le maintien de l'homéostasie métabolique de l'organisme nécessite un contrôle rigoureux du métabolisme du glucose. Ce contrôle est assuré principalement par la régulation hormonale et la transcription enzymatique induite par divers métabolites, en réponse à la disponibilité en glucose.

L'insuline déclenche l'autophosphorylation de son récepteur (INSR), puis recrute et phosphoryle les substrats du récepteur de l'insuline 1 et 2 (IRS1/2). Ce processus entraîne la

production de phosphatidylinositide-3,4,5-trisphosphate (PIP3) et l'activation de la protéine kinase B (PKB/AKT) (Saltiel et Kahn, 2001).

Cette cascade de signalisation favorise l'absorption du glucose dans différents tissus, notamment le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques. Elle inhibe la production hépatique de glucose, stimule la synthèse de glycogène, et réduit sa dégradation (Zhang *et al.*, 2009).

L'homéostasie du glucose repose sur plusieurs voies métaboliques, dont certaines sont régulées par le contrôle transcriptionnel de gènes spécifiques. L'apport en glucides induit l'expression de diverses enzymes clés, telles que la pyruvate kinase, la glucokinase, l'ATP citrate lyase et l'acétyl-CoA carboxylase (Haro *et al.*, 2019).

Ces gènes sont régulés par la protéine de liaison à l'élément de réponse aux glucides, connue sous le nom de ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) (Figure 3), un facteur de transcription appartenant à la famille des hélice–boucle–hélice à fermeture éclair à leucine (Lee et Cha, 2018).

- **lipides**

L'organisme obtient des métabolites lipidiques soit par l'alimentation, soit via leur synthèse endogène par le foie et le tissu adipeux. Certains lipides circulants, comme l'acide stéarique ou les désoxy-sphingolipides, sont considérés comme des biomarqueurs de la résistance à l'insuline (Meikle et Summers, 2017).

Les régimes riches en graisses favorisent cette résistance ainsi que le diabète de type 2, en provoquant une accumulation lipidique, une obésité, et une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (Kahn *et al.*, 2006).

Les acides gras libres inhibent l'activation d'AKT/PKB, perturbant la signalisation de l'insuline, et accentuent la production de ROS mitochondriales, altérant l'homéostasie glucidique (Bruce et Febbraio, 2007).

Les PPARs, activés par certains acides gras, régulent l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme glucido-lipidique, la réponse immunitaire et la croissance cellulaire (Evans *et al.*, 2004).

- **protéines**

Les régimes riches en protéines semblent avoir des effets bénéfiques à court terme sur la perte de poids, le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline, tout en réduisant l'inflammation (Russell *et al.*, 2016). Cependant, une consommation prolongée de protéines à haute dose peut induire une résistance systémique à l'insuline, en activant la voie de signalisation mTOR/S6K1, en stimulant la néoglucogenèse et en augmentant le taux de glucagon (Linn *et al.*, 2000).

À l'inverse, les régimes pauvres en protéines (5–10 % des calories totales) ont montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline, via l'activation de la voie GCN2/ATF4/FGF21, bénéfique dans le cadre du diabète de type 2 (Haro *et al.*, 2019).

La protéine de soja réduit la glycémie et stimule l'expression du récepteur de l'insuline (INSR), renforçant ainsi la signalisation (Iritani *et al.*, 1997).

La protéine de poisson, quant à elle, active PI3K/AKT et favorise la translocation de GLUT4, améliorant l'absorption du glucose par les muscles (Tremblay *et al.*, 2003).

b. Micronutriments

• Minérales

Les substances minérales, bien que nécessaires en très faibles quantités, jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie métabolique (Shenkin, 2006).

Certaines agissent comme cofacteurs ou coenzymes dans des processus essentiels tels que la régulation métabolique, la réduction du stress oxydatif et la transcription des gènes. Une carence en minéraux est souvent associée au diabète de type 2 .

• Les vitamines

Les vitamines, en particulier les vitamines D et E, jouent un rôle important dans la régulation du diabète de type 2. La vitamine D, longtemps considérée comme un simple régulateur du métabolisme osseux, agit aussi comme un modulateur métabolique via son récepteur VDR, présent dans les cellules β pancréatiques, le muscle squelettique et le tissu adipeux (Fan *et al.*, 2016).

Elle améliore l'utilisation du glucose de manière VDR-dépendante, active PPAR δ , un facteur impliqué dans le métabolisme des acides gras, et stimule l'expression du gène INSR, renforçant ainsi la signalisation de l'insuline (Maestro *et al.*, 2000 ; Grammatiki *et al.*, 2017).

De plus, elle réduit l'inflammation en inhibant les cytokines comme TNF- α et IL-6, impliquées dans la résistance à l'insuline (Garbossa et Folli, 2017).

- **Antioxydante**

La vitamine E, liposoluble, est reconnue pour sa puissante activité antioxydante. Elle intervient également dans la régulation du cycle cellulaire, la signalisation intracellulaire, le métabolisme lipidique et l'inflammation (Gray *et al.*, 2011).

Plusieurs études ont montré qu'elle améliore la sensibilité à l'insuline, en réduisant la glycémie et l'HbA1c (Paolisso *et al.*, 1993 ; Galmes *et al.*, 2018).

Sur le plan moléculaire, elle modifie la phosphorylation d'IRS1, impactant ainsi la voie de signalisation de l'insuline, et régule l'expression de PPAR γ , un facteur clé de la sensibilité à l'insuline (Landrier *et al.*, 2009).

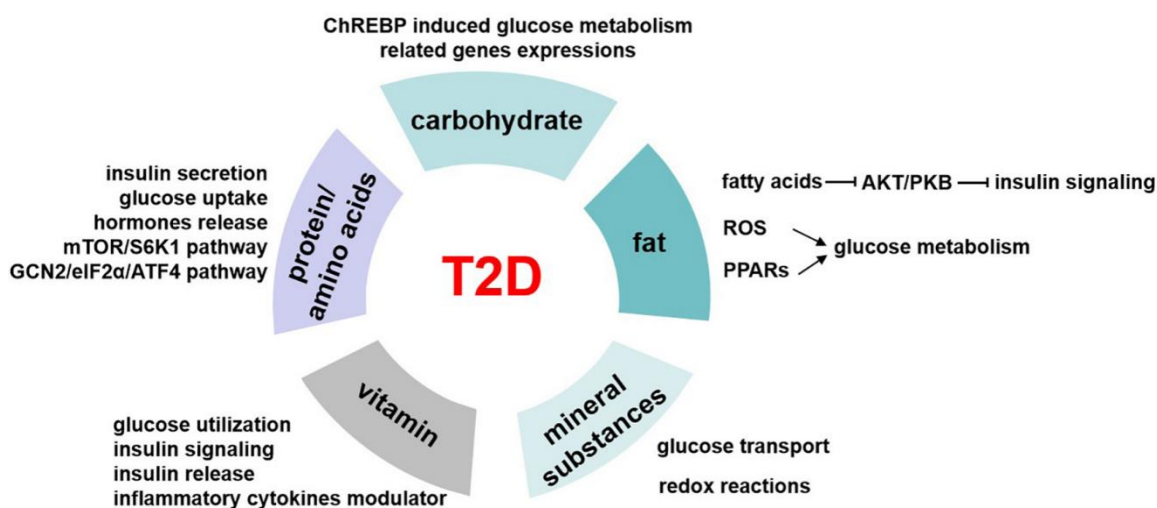


Figure 9: Rôle des nutriments dans le diabète de type 2 (Guo *et al.*, 2020).

Il en ressort que le diabète de type 2 est une pathologie métabolique complexe dont le développement est étroitement lié à la dérégulation des voies de signalisation cellulaire, en particulier celles impliquées dans la réponse à l'insuline.

Les facteurs nutritionnels jouent un rôle déterminant dans la modulation de ces voies, notamment à travers l'action des macronutriments (glucides, lipides, protéines) et des micronutriments (vitamines, minéraux), qui peuvent soit améliorer, soit perturber l'homéostasie glucidique.

La compréhension approfondie de ces interactions ouvre la voie à des stratégies de prévention

nutritionnelle ciblée, intégrant les principes de la nutriginomique et de la médecine personnalisée (Guo *et al.*, 2020).

3.1.2. Syndrome métabolique

3.1.2.1. Définition et composantes du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une accumulation de plusieurs troubles qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, notamment l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies vasculaires périphériques, la résistance à l'insuline et le diabète sucré de type II. L'ensemble des troubles métaboliques qui définissent le syndrome métabolique comprend l'obésité centrale, la résistance à l'insuline, l'hypertension et la dyslipidémie athérogène (Alberti *et al.*, 2009).

3.1.2.2. Critères de diagnostic du syndrome métabolique

Le diagnostic de syndrome métabolique requiert la présence d'au moins trois anomalies métaboliques:

- Un tour de taille de plus de 40 pouces chez les hommes et de 35 pouces chez les femmes.
- Un taux de triglycérides sériques de 150mg/dl ou plus.
- Une réduction du cholestérol à lipoprotéines de haute densité ,moins de 40 mg/dl chez les hommes et moins de 50 mg/dl chez les femmes.
- Glycémie à jeun élevée de 100 mg/dl ou plus.
- Tension artérielle systolique de 130 mm Hg ou plus ou diastolique de 85 mm Hg ou plus (Saklayen, 2018).

3.1.2.3. Risques cardiovasculaires et autres associés au syndrome métabolique

On estime que les patients atteints du syndrome métabolique présentent un risque deux fois plus élevé de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques et un risque cinq fois plus élevé de diabète sucré ,par rapport à la population générale (Samson et Garber, 2014).

Le syndrome métabolique est également associé à une athérosclérose accélérée ,à des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques prématurées et à un diabète sucré de type II précoce (Kazemi

et al., 2013; Pucci *et al.*, 2017), Le mode de vie sédentaire et la consommation excessive de calories ont considérablement augmenté la proportion de la population souffrant d'obésité au cours des dernières décennies (Caballero, 2019).

3.1.2.4. Impact de l'obésité centrale et manifestations cliniques du syndrome métabolique

L'obésité centrale est la principale composante du syndrome métabolique, entraînant une résistance à l'insuline, une hypertension et une dyslipidémie (Matsuzawa *et al.*, 2011)

La présentation clinique du syndrome métabolique est variable et dépend de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique sous-jacente.

Les signes courants du syndrome métabolique sont:

- L'obésité abdominale avec un indice de masse corporelle élevé et un tour de taille accru.
- Une pression artérielle élevée.
- Des signes de résistance à l'insuline (Handelsman, 2009).

Le syndrome métabolique a de sérieuses implications pour la santé d'un individu La prévalence du syndrome métabolique est en augmentation Grâce à une intervention, la progression peut être stoppée et potentiellement inversée (van der Pal *et al.*, 2018 ; Kim *et al.*, 2018).

3.1.2.5. Facteurs étiologiques du syndrome métabolique

L'étiologie sous-jacente du syndrome métabolique est multifactorielle. Les causes proposées comprennent une prédisposition génétique et de multiples facteurs environnementaux ou liés au mode de vie, notamment l'obésité ,le manque d'activité physique et des habitudes alimentaires malsaines (Xu *et al.*, 2018).

Le cœur du syndrome est une accumulation de tissu adipeux, en particulier au niveau de l'abdomen, qui entraîne une résistance à l'insuline. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale, la leptine, l'adiponectine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et la résistine, sont libérées par le tissu adipeux hypertrophié ,ce qui a un impact négatif sur l'insuline (Gluvic *et al.*, 2017).

La résistance à l'insuline peut être acquise ou due à des prédispositions génétiques. L'altération de la voie de signalisation, les défauts des récepteurs de l'insuline et la sécrétion défectueuse d'insuline peuvent tous contribuer à la résistance à l'insuline. L'obésité viscérale a été identifiée

comme le principal déclencheur de toutes les voies impliquées dans la pathogenèse du syndrome métabolique, et l'apport calorique élevé est la principale cause de l'accumulation de graisse viscérale (Matsuzawa *et al.*, 2011).

Avec le temps, le point culminant provoque le développement du syndrome métabolique qui se manifeste par des lésions vasculaires et autonomes (Cho *et al.*, 2019).

Bien que les facteurs environnementaux soient considérés comme la principale cause du syndrome métabolique et de sa pathogenèse, les facteurs génétiques ne peuvent être ignorés. Des études ont montré que les enfants de parents obèses ont un risque plus élevé d'obésité que les individus sains (Ferguson-Smith et Patti, 2011).

Des études épidémiologiques ont montré que les facteurs environnementaux dans la vie fœtale et au début de la période postnatale ont une incidence sur le risque d'obésité (Heijmans *et al.*, 2008).

3.1.2.6. Approches de traitement et de gestion du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une pandémie mondiale qui touche des millions de personnes dans différentes régions du monde. L'objectif principal de la prise en charge est d'identifier et de traiter les facteurs de risque et de réduire les complications cardiovasculaires du syndrome métabolique. La prise en charge du syndrome métabolique peut être divisée en deux catégories : les modifications du mode de vie et la prise en charge médicale.

a) Modifications du mode de vie

Toutes les composantes du syndrome métabolique sont liées au mode de vie ; un mode de vie sain est un moyen efficace de traiter les facteurs de risque du syndrome métabolique et de prévenir les complications cardiovasculaires associées. L'objectif principal de l'intervention est de créer un équilibre entre les besoins et les apports caloriques (Rochlani *et al.*, 2017).

Les modifications du mode de vie recommandées comprennent l'activité physique, une alimentation saine, l'absence de tabagisme, une bonne hygiène de sommeil et une diminution de la consommation d'alcool. Les lignes directrices actuelles recommandent une réduction de 7 à 10 % du poids corporel de base sur 12 mois, avec une activité physique et un déficit calorique. L'objectif à long terme est d'atteindre un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m² et de maintenir le poids corporel idéal (Alberti *et al.*, 2006).

L'American Heart Association et l'American College of Cardiology recommandent 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 70 minutes d'activité physique d'intensité élevée par semaine (Arnett *et al.*, 2019).

Une alimentation riche en légumes, fruits, légumineuses, céréales complètes, noix et poissons est recommandée pour réduire les maladies cardiovasculaires. Il est également recommandé d'éviter les aliments transformés, les glucides raffinés, une alimentation riche en graisses saturées et de réduire la quantité de sodium (Eckel *et al.*, 2014)

b) La prise en charge médicale

Il est impératif d'adopter un mode de vie sain avant d'envisager des options pharmacologiques pour la prise en charge du syndrome métabolique. Chez les patients atteints du syndrome métabolique, la pharmacothérapie est généralement recommandée pour le traitement de la dyslipidémie, de l'hypertension et de la résistance à l'insuline ou du diabète sucré. Les patients souffrant de dyslipidémie doivent être évalués pour rechercher des causes réversibles, et les pharmacothérapies doivent être conseillées conformément aux directives de pratique clinique (Grundy *et al.*, 2019).

L'hypertension est une autre composante du syndrome métabolique qui nécessite une pharmacothérapie. Les guides de pratique recommandent de mesurer et de documenter avec précision la pression artérielle (Whelton *et al.*, 2018).

Il est obligatoire de diagnostiquer et de traiter les causes réversibles et les facteurs aggravants de l'hypertension. Parallèlement, le choix des médicaments antihypertenseurs dépend des comorbidités associées et des autres facteurs de risque (Whelton *et al.*, 2018 ; Williams *et al.*, 2018).

Les médicaments recommandés pour traiter la résistance à l'insuline comprennent la metformine, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et la pioglitazone (Herman *et al.*, 2022 ; Zhong *et al.*, 2015 ; Bednarz *et al.*, 2022).

Des études récentes ont mis en évidence le rôle des extraits de plantes dans la gestion du syndrome métabolique et de ses composantes ; toutefois, les lignes directrices actuelles en matière de pratique clinique ne les recommandent pas (Arozal *et al.*, 2020).

3.1.2.7. Pronostic des patients atteints du syndrome métabolique

Le pronostic des patients atteints du syndrome métabolique est déterminé par la gravité de ses composantes et des complications cardiovasculaires. Les complications cardiovasculaires prédisent un mauvais pronostic chez les patients atteints du syndrome métabolique, et il est proposé que le risque de complications cardiovasculaires soit amplifié en raison de la combinaison de plusieurs facteurs de risque ASCVD (Kaplan, 1996).

Les patients atteints du syndrome métabolique ont un risque d'événements cardiovasculaires plus de deux fois supérieur à celui des patients non atteints du syndrome métabolique, ce qui prédit un mauvais pronostic. Toutefois, les progrès récents dans la gestion des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ont permis d'améliorer considérablement les résultats (Go *et al.*, 2014).

3.1.2.8. Complications cardiovasculaires et métaboliques du syndrome métabolique

Les patients atteints du syndrome métabolique présentent de multiples complications cardiovasculaires en raison des facteurs de risque sous-jacents. L'incidence des événements cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque, est deux fois plus élevée chez ces patients, indépendamment de l'âge, du sexe et de la présence de diabète (de Simone *et al.*, 2007).

Le diabète sucré est une autre complication du syndrome métabolique. Presque tous les patients atteints du syndrome métabolique développent un diabète sucré ,qui augmente encore le risque de maladies cardiovasculaires et entraîne des complications microvasculaires (Russo *et al.*, 2023).

3.2. Effet sur les maladies inflammatoires et auto-immunes

3.2.1. Rôle de l'alimentation dans les maladies inflammatoires chroniques

3.2.1.1. L'inflammation chronique au cœur des maladies non transmissibles

L'espérance de vie moyenne a plus que doublé au cours des 150 dernières années dans le monde entier ; cette augmentation est en grande partie attribuée aux progrès rapides de la médecine (Dominguez *et al.*, 2021).

Grâce à l'expansion et à l'amélioration des connaissances médicales générales et des traitements, de nombreuses maladies autrefois mortelles peuvent aujourd'hui être traitées ou ont été éradiquées, et la prévalence des maladies s'est déplacée vers des pathologies chroniques non transmissibles. L'état inflammatoire chronique contribue de manière significative au développement et à la progression de nombreuses maladies non transmissibles, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires et le déclin neurocognitif. (Scheiber et Mank, 2023).

Dans ce contexte, l'inflammation chronique apparaît comme un facteur central à explorer, notamment à travers l'angle de la nutrition.

3.2.1.2. L'inflammation aiguë : un processus de défense essentiel

La réponse inflammatoire aiguë commence dans les minutes ou les heures qui suivent, dure des heures ou des jours et est généralement initiée par les macrophages et les cellules dendritiques résidant dans les tissus.

En réponse à un stimulus perçu comme nocif, ces cellules libèrent une cascade de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de prostaglandine E2 (PGE2) (Arulselvan *et al.*, 2016). Le processus inflammatoire aigu se caractérise par trois phases principales :

- L'augmentation du flux sanguin vers la zone cible par la dilatation des petits vaisseaux
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire
- La migration des leucocytes phagocytaires dans le tissu affecté.

Une réponse inflammatoire aiguë efficace éradique les agents pathogènes étrangers ou les cellules nécrosées, suivie de la réparation du tissu hôte. Cependant, les leucocytes sont des causes importantes de lésions des cellules et des tissus normaux au cours d'une réponse inflammatoire normale (Arulselvan *et al.*, 2016).

3.2.1.3. L'inflammation chronique : une dérégulation aux conséquences systémiques

La réponse inflammatoire est essentielle à la survie de l'homme. L'inflammation est un processus normal et vital qui réagit aux lésions internes et à de nombreuses agressions externes, y compris les substances étrangères ou les traumatismes. Lorsqu'elle est régulée de manière appropriée, la réponse inflammatoire facilite l'éradication de l'envahisseur, la réparation des tissus et le retour à l'homéostasie (Arulselvan *et al.*, 2016).

Une inflammation chronique peut se produire dans un tissu lorsqu'un processus inflammatoire est activé par une surabondance de facteurs déclenchants, tels que les radicaux libres, le stress oxydatif ou les agents pathogènes étrangers. Sous l'effet d'un stimulus répété du facteur déclenchant, une réponse inflammatoire non régulée peut être déclenchée, provoquant des lésions organiques chroniques locales ou systémiques (Maleki *et al.*, 2019).

L'inflammation chronique se caractérise par des processus pro-inflammatoires continus non contrôlés par des processus anti-inflammatoires. La présentation de l'inflammation chronique varie en fonction du tissu affecté et de l'agent pathogène. (Scheiber et Mank, 2023)

Cette dérégulation inflammatoire se manifeste notamment dans plusieurs pathologies chroniques, comme nous allons le voir.

3.2.1.4. L'athérosclérose : une inflammation chronique de la paroi artérielle

L'athérosclérose est une forme d'inflammation chronique dans le système vasculaire artériel qui sous-tend la pathogenèse des maladies vasculaires périphériques, cérébrales et coronariennes, prédisposant à l'ischémie des membres, aux accidents vasculaires cérébraux et à l'infarctus du myocarde. Les maladies cardiovasculaires sont la cause sous-jacente la plus fréquente de décès aux États-Unis. L'athérosclérose est considérée comme une réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle à une lésion endothéliale permanente. Dans le cadre d'une réponse complexe à la lésion, les macrophages s'accumulent dans la paroi du vaisseau, sont activés de manière chronique pour libérer des cytokines pro-inflammatoires, recrutent d'autres cellules inflammatoires dans la région, exercent un effet catabolique sur les plaques athéromateuses fibreuses et augmentent le risque global de rupture de la plaque et de thrombose (Henein *et al.*, 2022).

3.2.1.5. Le cancer : une pathologie favorisée par l'inflammation chronique

Le cancer est un autre état pathologique complexe caractérisé par une réponse inflammatoire chronique. Les cellules cancéreuses expriment des antigènes qui peuvent être reconnus par le système immunitaire humain, ce qui entraîne une augmentation des cytokines et des médiateurs pro-inflammatoires et l'activation continue des cellules immunitaires. Les cellules cancéreuses subissent aussi fréquemment une nécrose, ce qui favorise un afflux continu de leucocytes vers la tumeur. Cependant, les cellules cancéreuses ont également la capacité d'échapper au système immunitaire normal tout en favorisant des réponses immunitaires qui soutiennent la croissance

de la tumeur. Cette réponse inflammatoire chronique dysrégulée et dysfonctionnelle favorise la progression de la tumeur (Coussens et Werb, 2002).

3.2.1.6. Neuroinflammation : l'impact de l'inflammation chronique sur le cerveau

Une réponse inflammatoire non régulée a également un impact négatif significatif sur les fonctions neurocognitives. La barrière hémato-encéphalique est un système de communication bidirectionnel entre le système immunitaire inné du cerveau et le système immunitaire périphérique ; on pensait initialement qu'elle était un isolant contre l'inflammation périphérique, mais l'activité accrue du système immunitaire périphérique active chroniquement les macrophages spécialisés du parenchyme cérébral connus sous le nom de microglies, ce qui favorise la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Cette rupture peut permettre aux médiateurs inflammatoires périphériques de pénétrer dans le système nerveux central, augmentant ainsi la neuroinflammation et le risque de maladies neurocognitives (Vasefi *et al.*, 2019).

Face à ces conséquences systémiques, il est essentiel d'examiner les facteurs modifiables, notamment l'alimentation.

3.2.1.7. Régimes anti-inflammatoires

Les régimes anti-inflammatoires ne sont pas des constructions nouvelles ; leurs fondements existent depuis des siècles. Cependant, les régimes anti-inflammatoires sont un outil de traitement et de prévention des maladies relativement nouveau. Parmi les exemples de régimes anti-inflammatoires, on peut citer le régime méditerranéen traditionnel, le régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) et les régimes traditionnels d'Okinawa, nordiques ou mexicains. Ces régimes ont des fondements et des recommandations similaires. Ils font partie d'une approche holistique du mode de vie qui comprend une activité physique régulière, une socialisation, un repos adéquat et une alimentation consommable qui est biodiversifiée, fraîche, saisonnière et locale.

Les composants alimentaires les plus importants de ces régimes sont les fruits et les légumes, dont il est recommandé de consommer une ou deux portions à chaque repas. Les céréales complètes et les graisses non saturées, comme l'huile d'olive, sont également très présentes dans ces régimes. Les protéines proviennent des légumineuses et des protéines maigres telles que le poisson et le poulet. La viande rouge est rarement consommée, peut-être une fois toutes les 1 à 2

semaines. Le reste de l'apport calorique provient de petites quantités de produits laitiers, d'alcool et d'aliments transformés (Dominguez *et al.*, 2021).

3.2.1.8. Régimes pro-inflammatoires

Stimulation de l'inflammation À l'inverse, les régimes pro-inflammatoires stimulent la cascade inflammatoire et produisent des niveaux accrus de marqueurs inflammatoires circulants tels que les cytokines, les chimiokines et les PGE2. Les régimes pro-inflammatoires se composent généralement de grandes quantités de viande transformée, de produits laitiers riches en matières grasses, d'aliments contenant des sucres raffinés et des édulcorants artificiels, et de graisses animales telles que les graisses saturées et les acides gras oméga-6 (Malesza *et al.*, 2021).

Le régime occidental est un exemple de régime pro-inflammatoire, qui comprend tous ces composants et une culture de suralimentation et de grignotage fréquent. Les régimes occidentaux manquent également de nutriments essentiels, tels que les vitamines et les minéraux, et contiennent des additifs alimentaires, tels que des émulsifiants et des édulcorants, ce qui contribue à l'état inflammatoire chronique général. Les émulsifiants sont couramment présents dans les aliments à base de graisse et altèrent la fonction de l'immunité innée de la barrière intestinale (Cordain *et al.*, 2005).

La consommation de grandes quantités de céréales raffinées et de produits sucrés typiques d'un régime pro-inflammatoire augmente la charge totale de glucose fournie, ce qui entraîne une augmentation compensatoire de la production d'insuline. L'insuline est une hormone pro-inflammatoire ; l'hyperinsulinémie chronique augmente le risque de développer le syndrome métabolique.

Cette inversion des concentrations de potassium et de sodium contribue au développement et à la progression de maladies telles que l'hypertension, les accidents vasculaires cérébraux, les calculs rénaux et les cancers gastro-intestinaux (Cordain *et al.*, 2005).

En outre, les régimes pro-inflammatoires entraînent une charge acide nette dépendante de l'alimentation, connue sous le nom de production endogène nette estimée d'acide (Zhang *et al.*, 2009).

Après la digestion et l'absorption, toutes les denrées alimentaires libèrent un acide ou une base, généralement du bicarbonate. Le chlorure de sodium, sel présent en grande quantité dans les régimes pro-inflammatoires, augmente la charge acide nette dépendante de l'alimentation et

contribue au maintien d'une acidose métabolique pathogène chronique de bas grade. En revanche, les légumineuses recommandées dans la plupart des régimes anti-inflammatoires présentent des valeurs acides nettes proches de zéro (Cordain *et al.*, 2005).

3.2.1.9. Mesurer l'inflammation alimentaire : l'Indice Empirique d'Inflammation Alimentaire (EDII)

Tous les régimes alimentaires ne sont pas strictement pro- ou anti-inflammatoires. La classification d'un régime alimentaire particulier peut être facilitée par l'utilisation de l'indice inflammatoire alimentaire empirique (EDII) pour générer un score alimentaire. L'EDII est la somme de 9 "groupes" d'aliments anti-inflammatoires et de 9 "groupes" d'aliments pro-inflammatoires (Tabung *et al.*, 2016).

Les 9 groupes d'aliments anti-inflammatoires comprennent la bière, le vin, le thé, le café, les jus de fruits, les pizzas, les snacks, les légumes verts à feuilles et les légumes jaune foncé tels que les carottes, la courge jaune, les ignames ou les patates douces. Les 9 groupes d'aliments pro-inflammatoires comprennent les céréales raffinées, les boissons à haute et basse teneur énergétique, les tomates, les fruits de mer autres que les poissons à chair foncée, les légumes qui ne sont ni verts à feuilles ni jaunes foncés, ainsi que les viandes transformées, les abats et les viandes rouges.

L'EDII est conçu pour évaluer la qualité alimentaire d'un régime complet en fonction de son potentiel inflammatoire. L'EDII s'est avéré être un prédicteur fiable des concentrations des marqueurs inflammatoires circulants que sont l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive (CRP), l'adiponectine et le récepteur 2 soluble du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α R2) (Tabung *et al.*, 2016).

L'EDII peut être utilisé lors de l'évaluation initiale de la contribution inflammatoire de l'alimentation actuelle d'un patient et au fur et à mesure que des changements alimentaires sont mis en œuvre au fil du temps.

3.2.1.10. Composants protecteurs des régimes anti-inflammatoires

a) Fruits et légumes

Les principaux régimes anti-inflammatoires contiennent des proportions accrues de fruits et de légumes. L'impact positif d'une alimentation riche en fruits et légumes, conduisant à une

réduction globale de la morbidité et de la mortalité dans divers cancers, a fait l'objet de nombreuses publications (Donaldson, 2004; Ratovitski, 2017; Schneider *et al.*, 2019; Chang et Adami, 2006; Buckland *et al.*, 2013).

Les fruits et légumes contiennent des substances dont il a été démontré qu'elles protègent contre le développement du cancer, telles que les composés d'allium, le sélénium, les isoflavones, les inhibiteurs de protéase, les phytostérols et l'acide folique. Ces composés bioactifs collaborent pour exercer leurs effets protecteurs. Le sélénium, que l'on trouve dans les noix du Brésil, les fruits de mer et les abats, se trouve sur le site actif de nombreuses enzymes qui catalysent les réactions d'oxydo-réduction susceptibles d'encourager les cellules cancéreuses à entrer en apoptose. En outre, le sélénium inhibe la formation de prostaglandines et encourage la production de cellules tueuses naturelles, des leucocytes spécialisés qui détruisent les populations de cellules infectées et cancéreuses (Donaldson, 2004).

b) Céréales complètes, noix, légumineuses

Réduction de la charge glycémique et de l'inflammation De nombreux régimes anti-inflammatoires mettent également l'accent sur la consommation de céréales complètes (1 à 2 portions par repas), de fruits à coque (1 à 2 portions par jour) et de légumineuses (1 à 2 portions par semaine) (Davis *et al.*, 2015).

Ces aliments favorisent la réduction de la charge glycémique. Une charge glycémique réduite a été positivement associée à une réduction de l'inflammation, conduisant à une réduction du développement des tumeurs malignes (Cordain *et al.*, 2005 ; Dominguez *et al.*, 2021).

La consommation accrue de céréales complètes et la réduction de la consommation de sucres raffinés se traduisent par une charge glycémique totale livrée plus faible et une production d'insuline réduite. L'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1), les œstrogènes et les androgènes sont de puissants mitogènes cellulaires liés au développement et à la croissance de plusieurs tumeurs (Dominguez *et al.*, 2021).

c) Graisses insaturées et phytostérols

L'adhésion à long terme à un régime anti-inflammatoire contribue à une réduction globale du risque de développement de maladies cardiovasculaires. Les régimes anti-inflammatoires, notamment le régime méditerranéen, favorisent la consommation de graisses insaturées, telles

que les cacahuètes, les avocats et le poisson, par rapport aux aliments plus riches en graisses saturées et trans, tels que la charcuterie, la viande rouge et le beurre. Des concentrations plus élevées de graisses insaturées réduisent les niveaux de cholestérol total et de cholestérol de faible densité, et des niveaux de cholestérol plus bas sont liés à un risque plus faible de maladie cardiovasculaire (Scheiber et Mank, 2023) .

3.2.2. Influence des acides gras oméga-3 sur les pathologies auto-immunes

3.2.2.1. Présentation générale des maladies auto-immune

Les maladies auto-immunes constituent une famille d'au moins 80 pathologies partageant une pathogenèse commune : une attaque des organes de l'organisme médiée par le système immunitaire. Leur prévalence augmente avec l'âge et elles représentent un lourd fardeau sociétal et économique en raison de l'absence de traitements réellement efficaces (Rose, 2016).

Une étude de cohorte récente menée au Royaume-Uni a révélé que, contrairement aux estimations antérieures variant de 3 % à 9 %, 19 des maladies auto-immunes les plus courantes touchent environ 10 % de la population, incluant 13 % des femmes et 7 % des hommes (Conrad *et al.*, 2023).

L'augmentation signalée de la prévalence de certaines maladies auto-immunes, comme le diabète de type 1 (DT1), au cours des dernières décennies soulève la question de savoir si l'incidence globale de ces pathologies est également en hausse, possiblement en raison de facteurs environnementaux communs ou de changements comportementaux. Les causes exactes des maladies auto-immunes, notamment en ce qui concerne la contribution relative de la prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, demeurent encore largement inconnues et font l'objet de nombreuses recherches.

3.2.2.2. Composition et propriétés des acides gras oméga-3 issus des huiles de poisson

Les huiles de poisson contiennent naturellement deux formes d'acides gras oméga-3, à savoir l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque, qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, telles que l'augmentation de la production d'eicosanoïdes anti-inflammatoires. Ils pourraient avoir des effets bénéfiques sur les maladies auto-immunes, les affections inflammatoires auto-immunes, les maladies cardiovasculaires, les troubles neuropsychiatriques et la stéatose hépatique non alcoolique (Simopoulos, 2002 ; Haider *et al.*, 2020).

Depuis les années 1980, la consommation alimentaire à long terme d'oméga-3 a connu une croissance exponentielle, réduisant le risque de plusieurs maladies chroniques humaines (Holman, 1998).

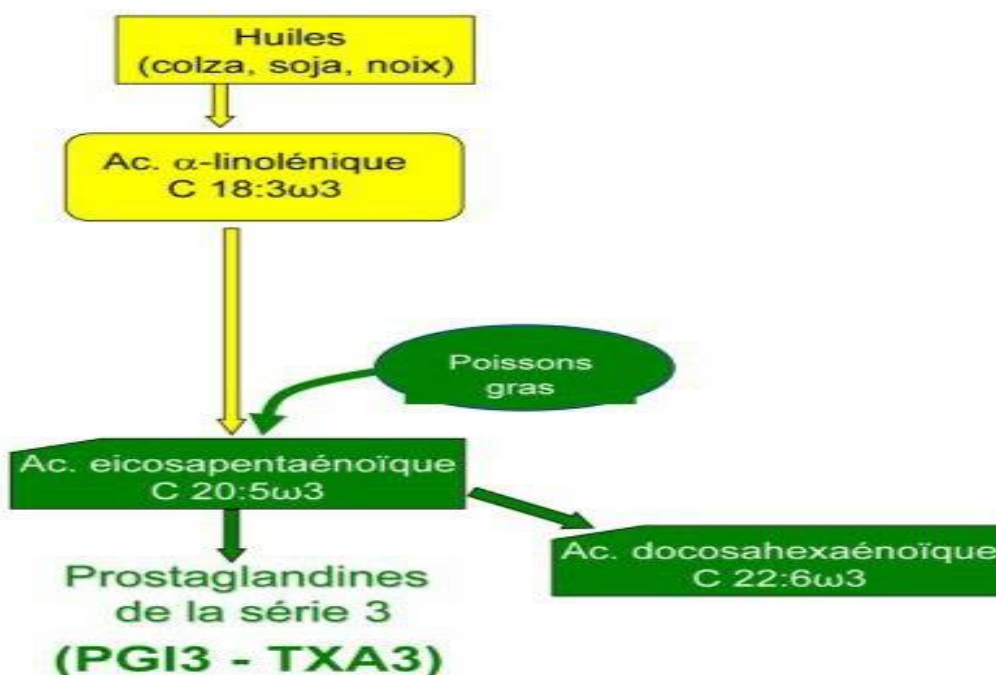


Figure 10: Voie métabolique d'acides gras oméga-3(Schlienger et Monnier, 2020).

3.2.2.3. Potentiel thérapeutique des oméga-3 dans les maladies auto-immunes

Les recherches menées au cours de la dernière décennie ont établi les acides gras oméga-3 comme de possibles agents préventifs ou thérapeutiques contre des maladies auto-immunes telles que le DT1, la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES) et la sclérose en plaques (SEP). Elles suggèrent un potentiel de synergie entre les traitements médicaux et les décisions alimentaires favorisant la consommation d'acides gras oméga-3. Les bienfaits des oméga-3 sont principalement attribués à leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant, de nombreuses tentatives d'utilisation de suppléments d'huile de poisson, essentiellement composés d'oméga-3, pour traiter certaines maladies chez l'humain ont produit des résultats variés, parfois peu clairs, malgré l'abondance des données épidémiologiques disponibles. Dans certains cas, les analyses n'ont abouti qu'à des conclusions faibles ou peu convaincantes (Schlienger et Monnier, 2020).

La randomisation mendélienne est une méthode de recherche qui fournit des preuves sur les relations causales supposées entre des facteurs de risque modifiables et les maladies, en utilisant des variantes génétiques comme expériences naturelles, moins sujettes à la confusion ou à l'inversion de causalité que les études observationnelles classiques. Nous visons à évaluer la véracité des liens rapportés entre les acides gras oméga-3 et le risque de maladies auto-immunes, en réalisant une revue ombrelle de revues systématiques et de méta-analyses, ainsi qu'une analyse de randomisation mendélienne, afin de surmonter les limites identifiées dans les données antérieures. Cette méthode nous permet d'examiner avec précision les données courantes, dont les résultats sont présentés dans la section suivante, dans le but d'évaluer l'impact réel des acides gras oméga-3 sur différentes maladies auto-immunes (Schlienger et Monnier, 2020).

3.2.2.4. Résultats

a) Oméga-3 et polyarthrite rhumatoïde

Trois études ont montré que les suppléments d'oméga-3 peuvent réduire l'activité de la PR, notamment la raideur matinale, le nombre d'articulations sensibles et enflées, et le marqueur inflammatoire LTB4 chez les patients atteints de PR (Gkiouras *et al.*, 2024 ; Gioxari *et al.*, 2018 ; Miles et Calder, 2012)

b) Oméga-3 et lupus érythémateux systémique

Selon une revue systématique, la supplémentation en oméga-3 semble avoir une influence positive sur l'activité de la maladie et les scores SLAM-R à 12 et 24 semaines ($p = 0,009$ et $< 0,001$, respectivement) (Ramessar *et al.*, 2022).

c) Oméga-3 et psoriasis

Une étude menée qu'un régime riche en huile de poisson améliorerait significativement les scores PASI de base. (Pona *et al.*, 2019).

d) Oméga-3 et sclérose en plaques

De plus, la revue systématique a démontré que les acides gras oméga-3 réduisent les marqueurs inflammatoires et le taux de rechutes tout en améliorant la qualité de vie des patients atteints de SEP. 24 (AlAmmar *et al.*, 2021).

e) Oméga-3 et néphropathie à IgA

Deux méta-analyses ont observé que des suppléments à haute dose d'oméga-3 (>3 g/jour)

peuvent améliorer la protéinurie chez les patients atteints de néphropathie à IgA, sans pour autant préserver la fonction rénale (Hu *et al.*, 2017 ; Chou *et al.*, 2012).

f) Oméga-3 et maladie de Crohn / rectocolite hémorragique

Les suppléments d'oméga-3 peuvent réduire le taux de rechute et pourraient constituer une alternative viable aux traitements corticostéroïdes chez les enfants atteints de la maladie de Crohn (Leslie *et al.*, 1985)

Cependant, les acides gras oméga-3 n'apportent aucun avantage pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, qu'elles soient actives ou en rémission.³⁶(Volker *et al.*, 2000).

Les associations entre la consommation d'oméga-3 et les différentes maladies auto-immunes ont donné des résultats contradictoires ; toutefois, les données les plus solides indiquent que les acides gras oméga-3 exercent un effet bénéfique sur le lupus érythémateux systémique (LES) et la polyarthrite rhumatoïde (PR), en réduisant le risque de survenue, en diminuant l'activité de la maladie et en atténuant les biomarqueurs inflammatoires (Schlienger et Monnier, 2020).

3.3. Nutrition et cancer

3.3.1. Voie mTOR et prolifération tumorale

3.3.1.1. La voie mTOR : complexes, fonctions et implications pathologiques

La cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) forme deux complexes distincts sur les plans structural et fonctionnel : le complexe mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) et le complexe mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2).

- Le complexe mTORC1 est composé de mTOR, Raptor, GβL (également appelé mLST8) et Deptor,

- Tandis que le complexe mTORC2 comprend mTOR, Rictor, GβL, PRR5, Deptor et SIN1.

Le complexe mTORC1 intègre les signaux provenant de multiples facteurs de croissance, de nutriments et de l'état énergétique cellulaire afin de favoriser la croissance cellulaire en conditions énergétiques suffisantes, ou d'activer des processus cataboliques en cas de privation énergétique.

Il régule principalement la croissance et le métabolisme cellulaires, tandis que mTORC2 intervient surtout dans la prolifération et la survie cellulaires (Unni et Arteaga, 2019)

Des études ont montré que mTOR est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, telles que :

- La voie PI3K/AKT
- Le complexe TSC1/TSC2-Rheb
- La kinase activée par l'AMP (AMPK)
- Ainsi que les GTPases Rag/VAM6, entre autres (Dowling *et al.*, 2010).

mTOR influence la transcription et la synthèse des protéines en intégrant divers signaux extracellulaires, et régule en aval des processus clés tels que l'apoptose, la croissance cellulaire et l'autophagie (Neufeld, 2010).

Par ailleurs, mTOR est fortement impliquée dans plusieurs processus pathologiques, notamment la formation tumorale, l'arthrite, la résistance à l'insuline et l'ostéoporose (Zoncu *et al.*, 2011 ; Saxton et Sabatini, 2017).

Parmi ces pathologies, la tumorigenèse représente un domaine majeur où mTOR joue un rôle central. De nombreuses études ont en effet suggéré que les tumeurs activent fréquemment de manière excessive la voie de signalisation AKT/mTOR, favorisant ainsi la croissance et la survie anormale des cellules tumorales (Mossmann *et al.*, 2018 ; Guo *et al.*, 2020).

3.3.1.2. Rôle physiologique de mTOR et dérèglement dans les cellules tumorales

Dans des conditions physiologiques normales, mTOR est un régulateur majeur de la croissance et de la division cellulaires. Cependant, dans les cellules tumorales, une activation anormale de mTOR déclenche des signaux favorisant la prolifération, la métastase et l'invasion de tissus sains par les cellules cancéreuses (Hsieh *et al.*, 2012).

3.3.1.3. Implication de la voie PI3K/PTEN/AKT/TSC dans l'activation de mTORC1

Parmi les voies activant mTORC1, la voie PI3K/PTEN/AKT/TSC est l'une des plus importantes. Des mutations génétiques affectant cette voie peuvent entraîner le développement de tumeurs malignes (Nathan *et al.*, 2017)

3.3.1.4. Perte de l'expression de PTEN et progression tumorale

L'expression de PTEN est fréquemment supprimée dans de nombreuses tumeurs via des mécanismes épigénétiques, génétiques ou post-transcriptionnels, ce qui conduit à une surexpression de la voie PI3K/AKT/mTOR (Lim *et al.*, 2015; Hou *et al.*, 2014) ont montré que des mutations du gène PTEN provoquaient une activation anormale de la voie PI3K/PTEN dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). La suppression de PTEN entraîne l'expression de B7-H1, responsable d'une immunosuppression et d'une augmentation de la progression tumorale (Zhang *et al.*, 2013).

3.3.1.5. Rôle de la voie PI3K/AKT/mTOR dans l'invasion et les métastases

Dans le cancer du foie, l'activation de la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR est impliquée dans l'invasion et la métastase tumorales via une surexpression de MMP-9 (Chen *et al.*, 2009).

De même, cette voie régule la prolifération et la survie des cellules souches cancéreuses du côlon (CCSC). Ces cellules peuvent être à l'origine des récives et métastases dans le cancer colorectal sporadique (Chen *et al.*, 2017 ; Xie *et al.*, 2018).

3.3.1.6. Mutation de LKB1 et inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN

Des études récentes ont montré que des mutations du gène LKB1 ou des signaux extracellulaires de croissance peuvent activer mTORC1.

Ce complexe inhibe l'activité de la protéine RNF168 par phosphorylation de la sérine 60, ce qui réduit la modification ubiquitine des histones H2A et H2AX. Cela inhibe la réponse aux dommages de l'ADN, réduisant la stabilité génomique et favorisant la transformation cellulaire maligne (Deng *et al.*, 2019).

3.3.1.7. Régulation de Rheb et activation/inhibition de mTORC1

Il a été démontré que l'ubiquitination de Rheb, régulée par les facteurs de croissance, favorise sa liaison à TSC2, entraînant ainsi l'inhibition de mTORC1 (Deng *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2017). Rheb est une GTPase qui active mTORC1 lorsqu'elle est liée au GTP.

3.3.1.8. Participation de mTORC2 dans la tumorigenèse

En plus de mTORC1, le complexe mTORC2 joue également un rôle clé dans la progression tumorale (Wang *et al.*, 2017), ont démontré que la déubiquitinase OTUD7B réduit l'ubiquitination de G β L, ce qui empêche son interaction avec SIN1. Cette inhibition favorise l'activation de la voie mTORC2/AKT tout en réduisant l'expression de mTORC1, conduisant ainsi à une activation partielle de la signalisation oncogénique AKT et à la promotion de la tumorigenèse. À l'inverse, la ligase E3 TRAF2 augmente l'ubiquitination de G β L, limitant par conséquent l'activité de mTORC2 (Kovalski *et al.*, 2019).

En plus de mTORC1, mTORC2 joue un rôle clé dans la progression tumorale .Wang *et al.*, (2017) ,ont démontré que la déubiquitinase OTUD7B réduit l'ubiquitination de G β L, empêchant son interaction avec SIN1, ce qui active la voie mTORC2/AKT et diminue l'expression de mTORC1. Cela entraîne une activation partielle de la signalisation oncogénique AKT et favorise la tumorigenèse. À l'inverse, la ligase E3 TRAF2 augmente l'ubiquitination de G β L, limitant l'activité de mTORC2 (Kovalski *et al.*, 2019).

3.3.1.9. Rôle des mutations de Ras dans l'activation de mTORC2

Les mutations du gène Ras peuvent se lier à mTOR (au sein du complexe mTORC2) et à MAPKAP1, activant ainsi la kinase mTORC2 et déclenchant des programmes transcriptionnels associés à la prolifération cellulaire. (Zou *et al.*, 2020).

3.3.1.10. mTOR, un acteur central dans la biologie tumorale

La voie de signalisation mTOR est étroitement associée au développement tumoral, car elle joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire, du métabolisme, de l'apoptose et de l'autophagie (Zhou *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019) (Figure 10)

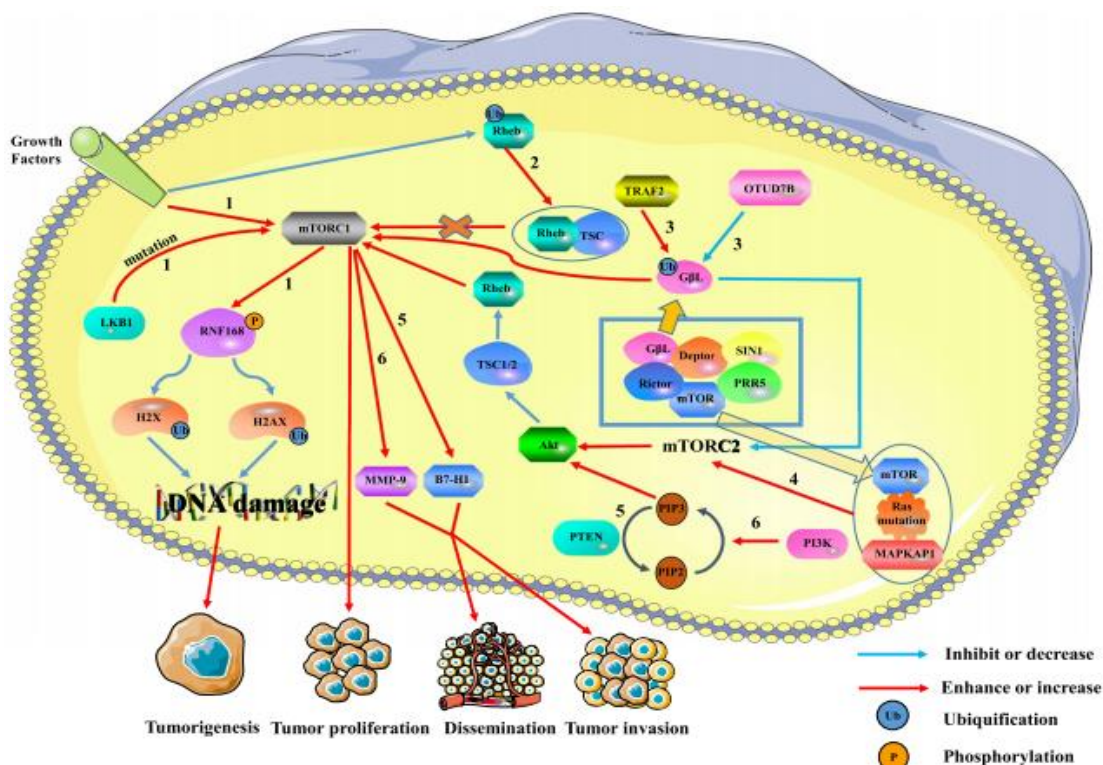


Figure 11: Relation entre la voie mTOR et les tumeurs (Zou *et al.*, 2020).

3.3.2. Effets des polyphénols sur l'apoptose cellulaire

3.3.2.1. Introduction générale sur les polyphénols

Les polyphénols sont des composés organiques caractérisés par la présence de plusieurs unités phénoliques (groupes phényle liés à un groupe hydroxyle). On les retrouve dans les plantes, les fruits, le chocolat, les légumineuses ainsi que dans certaines boissons telles que le thé et le vin. Ils regroupent plus de 8 000 composés différents (Arts et Hollman, 2005 ; Bravo, 1998 ; Scalbert *et al.*, 2005), classés en différentes catégories selon leur structure chimique. Les deux principales classes de polyphénols sont les flavonoïdes (isoflavones, quercétines, cyanidines et catéchines) et les acides phénoliques (acides caféique et férulique).

Ces composés, largement étudiés pour leurs propriétés antioxydantes, présentent également un intérêt croissant pour leur rôle potentiel dans l'induction de l'apoptose cellulaire, un mécanisme essentiel dans la lutte contre la progression tumorale.

3.3.2.2. Rôle physiologique et défensif de l'apoptose

L'apoptose se produit normalement au cours du développement et du vieillissement, ainsi que comme un mécanisme homéostatique destiné à maintenir la population cellulaire au sein des tissus. Elle intervient également comme mécanisme de défense, notamment dans les réactions immunitaires ou en réponse à des lésions cellulaires induites par des maladies ou des agents nocifs (Norbury et Hickson, 2001).

Bien qu'une grande variété de stimuli et de conditions, tant physiologiques que pathologiques, puissent déclencher l'apoptose, toutes les cellules ne réagissent pas nécessairement à un même stimulus. L'irradiation ou les agents chimiothérapeutiques anticancéreux peuvent endommager l'ADN de certaines cellules, conduisant à la mort cellulaire apoptotique via une voie dépendante de p53. Certaines hormones, comme les corticostéroïdes, peuvent induire l'apoptose dans certains types cellulaires (par exemple, les thymocytes), alors que d'autres cellules restent insensibles ou même stimulées.

Certaines cellules expriment des récepteurs Fas ou TNF, qui peuvent induire l'apoptose par liaison au ligand et réticulation des protéines. D'autres possèdent une voie de mort par défaut qui doit être inhibée par un facteur de survie tel qu'une hormone ou un facteur de croissance.

3.3.2.3. Apoptose vs Nécrose : distinction, continuum et dépendance au contexte

Il convient également de distinguer l'apoptose de la nécrose, deux processus pouvant survenir de manière indépendante, successive ou simultanée (Zeiss, 2003).

Dans certains cas, c'est la nature ou l'intensité du stimulus qui détermine si une cellule meurt par apoptose ou par nécrose. À faibles doses, divers stimuli délétères tels que la chaleur, les radiations, l'hypoxie ou les agents cytotoxiques peuvent induire une apoptose, tandis que ces mêmes stimuli peuvent provoquer une nécrose à doses plus élevées. L'apoptose est un processus coordonné et souvent dépendant de l'énergie, impliquant l'activation d'un groupe de protéases à cystéine appelées « caspases », et une cascade complexe d'événements reliant le stimulus initial à la mort cellulaire finale.

Malgré des mécanismes et des morphologies distincts, l'apoptose et la nécrose présentent des chevauchements. Certaines données suggèrent qu'elles représentent les expressions morphologiques d'un réseau biochimique commun appelé le « continuum apoptose-nécrose » (Zeiss, 2003). Par exemple, une baisse de la disponibilité en caspases ou en ATP intracellulaire

peut transformer un processus apoptotique en un processus nécrotique (Denecker *et al.*, 2001). La décision entre apoptose et nécrose dépend en partie du type de signal de mort cellulaire, du type tissulaire, du stade de développement et de l'environnement physiologique (Fiers *et al.*, 1999 ; Zeiss, 2003).

L'histologie conventionnelle ne permet pas toujours de distinguer facilement l'apoptose de la nécrose, d'autant plus que ces phénomènes peuvent coexister en fonction de l'intensité et de la durée du stimulus, du degré de déplétion en ATP et de la disponibilité en caspases (Zeiss, 2003).

3.3.2.4. Caractéristiques morphologiques et conséquences inflammatoires de la nécrose cellulaire

Contrairement à l'apoptose qui s'accompagne d'un rétrécissement cellulaire, de pycnose La nécrose, en tant qu'alternative à l'apoptose, est considérée comme un processus toxique où la cellule est une victime passive d'un mode de mort indépendant de l'énergie. Cependant, certains chercheurs estiment que le terme « nécrose » est inadéquat pour décrire un mécanisme de mort cellulaire, étant donné qu'il désigne principalement les processus de dégradation survenant après la mort cellulaire. Ainsi, le terme « onchose » est parfois utilisé pour décrire un processus conduisant à la nécrose avec caryolyse et gonflement et de caryorrhexie. Les termes « mort cellulaire oncotique » et « nécrose oncotique » ont été proposés pour désigner la mort cellulaire associée à un gonflement cellulaire, bien qu'ils soient encore peu employés (Levin *et al.*, 1999).

3.3.2.5. Voies moléculaires de l'apoptose : extrinsèque, intrinsèque et granzyme

Les mécanismes régissant l'apoptose sont hautement complexes, impliquant une cascade moléculaire énergétiquement dépendante (Figure 3). On distingue principalement deux voies apoptotiques : la voie extrinsèque (ou des récepteurs de mort) et la voie intrinsèque (ou mitochondriale). Des preuves récentes montrent que ces deux voies sont interconnectées et que des molécules appartenant à une voie peuvent influencer l'autre (Igney et Krammer, 2002). Une voie supplémentaire est la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T via les granules contenant de la perforine et des granzymes. Cette dernière peut induire l'apoptose via les granzymes B ou A. Les voies extrinsèque, intrinsèque et celle médiée par la granzyme B convergent vers une voie d'exécution commune, impliquant l'activation de la caspase-3, la fragmentation de l'ADN, la dégradation de protéines cytosquelettiques et nucléaires, la formation de corps apoptotiques, et leur reconnaissance par les récepteurs des cellules phagocytaires. La voie de la granzyme A

active un processus parallèle, indépendant des caspases, induisant des lésions à l'ADN simple brin (Martinvalet *et al.*, 2005).

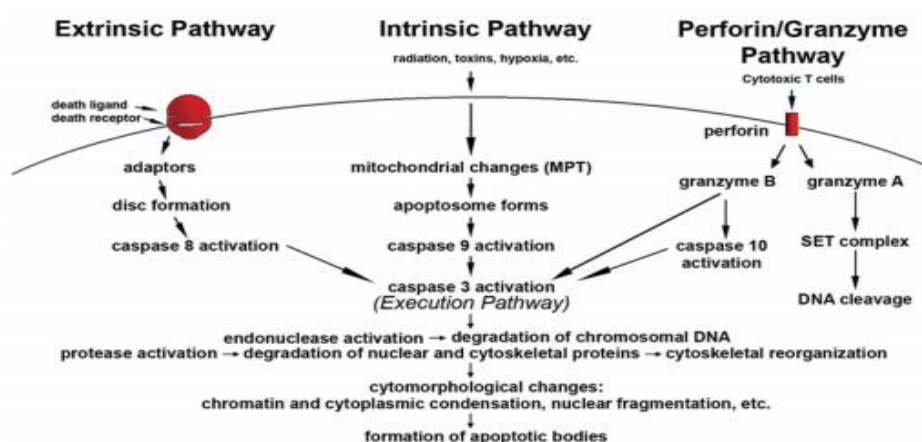


Figure 12 : Représentation schématique des événements apoptotiques (Elmore, 2007).

3.3.2.6. Signatures biochimiques de l'apoptose : caspases, ADN, marqueurs de surface

Les cellules apoptotiques présentent plusieurs modifications biochimiques telles que le clivage des protéines, la réticulation des protéines, la fragmentation de l'ADN et la reconnaissance par les cellules phagocytaires. Ensemble, ces altérations conduisent à une pathologie structurale distinctive, telle que décrite précédemment (Hengartner, 2000).

Les caspases sont largement exprimées dans la plupart des cellules sous forme de proenzymes inactives. Une fois activées, elles peuvent à leur tour activer d'autres procaspases, initiant ainsi une cascade protéolytique. Certaines procaspases peuvent également s'agréger et s'autoactiver. Cette cascade, où une caspase active les suivantes, amplifie le signal apoptotique et entraîne une mort cellulaire rapide. Les caspases possèdent une activité protéolytique, capable de cliver les protéines au niveau des résidus d'acide aspartique, bien que leur spécificité varie selon la reconnaissance des acides aminés voisins. Une fois activées, leur action semble engager irréversiblement la cellule vers la mort.

À ce jour, dix caspases majeures ont été identifiées et sont classées en trois grandes catégories : les caspases initiatrices (caspase-2, -8, -9, -10), les caspases effectrices ou exécutrices (caspase-3, -6, -7), et les caspases inflammatoires (caspase-1, -4, -5) (Rai *et al.*, 2005).

Bien que l'externalisation de la phosphatidylsérine soit un signal de reconnaissance bien établi pour les phagocytes, des études récentes ont montré que d'autres protéines sont également exposées à la surface cellulaire lors du processus de clairance apoptotique. Parmi elles figurent l'annexine I et la calréticuline.

L'annexine V est une protéine recombinante qui se lie spécifiquement et avec une grande affinité aux résidus de phosphatidylsérine ; elle est couramment utilisée pour la détection de l'apoptose (Arur *et al.*, 2003).

La calréticuline, quant à elle, est une protéine capable de se lier à un récepteur de type LDL sur la cellule phagocytaire ; elle agirait en synergie avec la phosphatidylsérine comme signal de reconnaissance (Gardai *et al.*, 2005).

L'apoptose ne s'accompagne pratiquement d'aucune réaction inflammatoire, ni au cours de son déroulement ni lors de l'élimination des cellules apoptotiques, et ce pour plusieurs raisons :

- Les cellules apoptotiques ne libèrent pas leur contenu dans le tissu interstitiel
- Elles sont rapidement phagocytées par les cellules environnantes, ce qui empêche probablement une nécrose secondaire
- Les cellules phagocytaires n'induisent pas la production de cytokines pro-inflammatoires (Savill et Fadok, 2000 ; Kurosaka *et al.*, 2003).

3.3.2.7. Mécanismes moléculaires de l'action anticancéreuse

D'autres études avancent que l'activité antiproliférative des polyphénols pourrait s'exercer via des voies de transduction des signaux liées à la croissance cellulaire, impliquant l'inhibition de la protéine kinase C et de l'activité transcriptionnelle dépendante d'AP-1 (Dong *et al.*, 1997 ; Barthelman *et al.*, 1998), ou encore par la suppression de l'enzyme ornithine décarboxylase, impliquée dans la synthèse des polyamines, associées à la prolifération cellulaire (Linsalata *et al.*, 2010).

3.3.2.8. Cas spécifiques : EGCG et resvératrol

Des essais cliniques humains sur l'EGCG ont eu lieu. Une étude a impliqué 40 hommes et femmes en bonne santé, qui ont reçu soit 800 mg une fois par jour, soit 400 mg deux fois par jour d'EGCG ou de Polyphenon E pendant quatre semaines, avec quelques effets légers observés. Cela a conduit à la conclusion que la consommation de produits polyphénols du thé vert, en quantités équivalentes à la teneur en EGCG de 8 à 16 tasses de thé vert par jour pendant quatre semaines, était sans danger pour les individus en bonne santé. L'étude a également révélé une augmentation de plus de 60 % de la biodisponibilité systémique de l'EGCG ou du Polyphenon E à une dose quotidienne élevée de 800 mg, par rapport à deux doses quotidiennes de 400 mg (Chow *et al.*, 2003).

Dans l'étude, 40 volontaires en bonne santé ont reçu 0,5, 1,0, 2,5 ou 5,0 g de resvératrol par jour pendant 29 jours, et cela s'est avéré sans danger ; cependant, les doses de 2,5 et 5,0 g ont causé des symptômes gastro-intestinaux légers à modérés. Les résultats ont montré que le resvératrol provoquait une diminution de l'IGF-1 circulant et de l'IGFBP-3 ($p < 0,04$ pour les deux), par rapport au moment où la thérapie a été initiée, en particulier au niveau de la dose de 2,5 g. La diminution observée suggérait son activité chimiopréventive. (Brown *et al.*, 2010).

Pour conclure, les polyphénols jouent un rôle important dans l'induction de l'apoptose, ce qui leur donne un potentiel intéressant dans la prévention et le traitement du cancer

Chapitre 04 :
Perspectives et
Recommandations

4 . Perspectives et Recommandations

4.1. Nutrition personnalisée

4.1.1. Concept de nutrition personnelle

Les facteurs alimentaires sont des contributeurs bien établis aux maladies courantes, notamment les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le diabète de type 2 et certains cancers (Micha *et al.*, 2017 ; Ferlay *et al.*, 2012). Malgré le lien avéré entre alimentation et pathologies, les interventions visant à modifier les comportements alimentaires, améliorer la santé publique et accroître le bien-être n'ont eu qu'un impact limité. La personnalisation des approches pourrait se révéler plus efficace pour induire des changements de comportement (Woolf et Purnell, 2016), influençant ainsi positivement les indicateurs de santé (Celis-Morales *et al.*, 2015).

Il n'existe pas de définition consensuelle de la nutrition personnalisée. Aux fins de cette revue, nous la définissons comme une approche qui utilise les informations relatives aux caractéristiques individuelles pour développer des conseils nutritionnels, des produits ou des services ciblés. Gibney et al. (2016) la décrivent comme une approche qui « aide les individus à atteindre un changement durable de comportement alimentaire bénéfique pour la santé ». La nutrition personnalisée recoupe partiellement des termes connexes tels que la nutrition de précision, la nutriginomique, la nutriginétique, ou encore la génomique nutritionnelle (Ordovas *et al.*, 2018).

L'objectif fondamental de la nutrition personnalisée est de préserver ou d'améliorer l'état de santé en s'appuyant sur une combinaison de données génétiques, phénotypiques, cliniques, nutritionnelles et autres variables pertinentes, dans le but de fournir des conseils alimentaires plus spécifiques ainsi que d'autres produits et services nutritionnels adaptés. Elle est applicable tant aux patients qu'aux personnes en bonne santé, qu'ils présentent ou non une susceptibilité génétique accrue à certaines maladies (Ordovas *et al.*, 2018).

La nutrition personnalisée peut être appliquée dans deux grands domaines : d'une part, pour la prise en charge nutritionnelle de populations spécifiques, telles que les personnes atteintes de pathologies chroniques ou nécessitant un accompagnement nutritionnel particulier par

exemple durant la grossesse ou la vieillesse ; d'autre part, pour le développement d'interventions plus efficaces visant à améliorer la santé publique. Traditionnellement, elle s'est concentrée sur la maximisation des bénéfices et la réduction des effets indésirables liés aux changements alimentaires pour l'individu. Cependant, cette focalisation sur l'individu pourrait limiter son impact à l'échelle de la population. Pour avoir une portée plus large, la nutrition personnalisée doit être mise en œuvre à grande échelle et de manière à réduire, plutôt qu'à accroître, les disparités en matière de santé.

En outre, les individus peuvent également souhaiter recourir à la nutrition personnalisée pour atteindre des objectifs ou des ambitions personnels, moins directement liés à la santé par exemple, pour gérer des préférences ou aversions alimentaires spécifiques, pour viser une certaine morphologie corporelle, ou encore dans le cadre de la pratique de sports de compétition (Pickering et Kiely, 2018).

4.1.2. Quelles sont les bases conceptuelles de la nutrition personnalisée ?

La nutrition personnalisée repose sur l'hypothèse selon laquelle l'individualisation des conseils, produits ou services nutritionnels serait plus efficace que les approches standardisées (Ordovas *et al.*, 2018).

La personnalisation peut se fonder sur :

- Des preuves biologiques démontrant des réponses différentielles aux aliments ou aux nutriments en fonction de caractéristiques génotypiques ou phénotypiques.
- L'analyse du comportement alimentaire actuel, des préférences, des obstacles rencontrés et des objectifs poursuivis, suivie de la mise en œuvre d'interventions visant à motiver et à permettre à chaque individu d'apporter des modifications adaptées à son mode d'alimentation (Ordovas *et al.*, 2018).

4.1.2.1. Personnalisation fondée sur les caractéristiques biologiques de l'individu

Les variations interindividuelles dans la réponse aux composants alimentaires sont bien documentées depuis près d'un siècle (Miller *et al.*, 1988 ; Morris *et al.*, 2013 ; Sweeney, 1927). Ces observations constituent le fondement scientifique et la principale motivation du

développement de stratégies de nutrition personnalisée. Cette orientation vers la personnalisation découle de trois évolutions majeures :

1. Les progrès de la recherche en nutrition, qui ont permis une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels l'alimentation influence la santé.
2. L'émergence de technologies innovantes permettant des mesures plus précises et continues des marqueurs de santé et de condition physique individuelle.
3. Le développement d'outils analytiques avancés capables d'interpréter ce flux massif de données en informations concrètes et accessibles.

Par ailleurs, la nutrition personnalisée s'inscrit dans un paradigme évolutif des sciences biomédicales et des politiques de santé publique, privilégiant une approche préventive plutôt que curative des maladies chroniques. Les réponses individuelles à l'alimentation peuvent se manifester de manière diverse, notamment :

- Des réponses différentielles de la concentration de cholestérol plasmatique à l'apport en graisses saturées ;
- Des allergies ou intolérances alimentaires (par exemple, l'intolérance au lactose ou la sensibilité au gluten) ;
- Des pathologies plus graves telles que la phénylcétonurie ou d'autres erreurs innées du métabolisme.

On outre, l'élaboration de recommandations nutritionnelles personnalisées peut tenir compte de facteurs clés tels que l'âge (enfant, adolescent, adulte, personne âgée), le stade de vie (grossesse, allaitement), le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'état de santé ou de maladie, ainsi que l'origine ethnique et les pratiques culturelles ou religieuses influençant les choix alimentaires (Ordovas *et al.*, 2018).

4.1.2.2. Personnalisation fondée sur l'analyse des comportements, des préférences et des obstacles

La majorité des chercheurs et autres acteurs du domaine de la nutrition personnalisée se sont principalement focalisés sur la caractérisation génotypique ou phénotypique des individus. L'hypothèse implicite sous-jacente est que plus on mesure, plus les effets de la

personnalisation seront optimaux (Riedl *et al.*, 2017). Cependant, il est de plus en plus reconnu que, contrairement aux traitements pharmacologiques, les modifications du régime alimentaire exigent de la part des individus des décisions répétées, parfois à l'échelle horaire.

L'adoption de ces changements repose donc fortement sur l'engagement actif des participants, qui doivent être soutenus dans la prise de responsabilité vis-à-vis de leurs comportements alimentaires et, par extension, de leur santé. Si les technologies numériques disponibles aujourd'hui peuvent effectivement encourager une alimentation plus saine, la majorité d'entre elles reposent sur une approche générique, souvent biaisée au profit de cultures dominantes ou de sous-groupes spécifiques de population.

Les données disponibles suggèrent qu'il est possible de faciliter le changement de comportement en utilisant des tests génétiques ou des conseils personnalisés comme leviers (Macready *et al.*, 2018 ; Horne *et al.*, 2018). Il devient donc essentiel de développer des approches comportementales contextualisées, susceptibles de mieux motiver certains individus ou groupes culturels (Ordovas *et al.*, 2018).

Il pourrait s'avérer pertinent d'abandonner un modèle décisionnel exclusivement centré sur la perspective des professionnels de santé pour adopter une prise de décision partagée. Dans ce cadre, une intervention nutritionnelle devient véritablement personnalisée lorsqu'elle est coconstruite entre le prestataire de soins et le bénéficiaire, ce qui peut en améliorer l'acceptabilité et l'adhésion.

L'étude Food4Me illustre bien cette approche. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé (ECR) réalisé auprès de plus de 1600 participants issus de sept pays européens. Les résultats ont montré que la nutrition personnalisée produisait des effets supérieurs à ceux d'une intervention nutritionnelle standard de type « universelle » (Celis-Morales *et al.*, 2017). L'une des limites de cette étude réside dans l'absence de suivi des participants au-delà de six mois. Toutefois, une revue systématique et une méta-analyse antérieure ont suggéré que les changements observés à six mois étaient susceptibles d'être maintenus pendant au moins un an (Lara *et al.*, 2014).

4.1.3. Suggestions pour l'avenir

Une première étape dans le développement de lignes directrices relatives à l'utilisation des recommandations fondées sur le génotype en nutrition personnalisée a été proposée par le consortium Food4Me (Grimaldi *et al.*, 2017). Il sera essentiel que les communautés de recherche et les instances réglementaires procèdent à une évaluation rigoureuse de ces lignes directrices proposées. Cette démarche pourrait conduire à l'élaboration de recommandations plus générales, potentiellement utiles aux autorités réglementaires nationales et internationales.

Cependant, en raison de la diversité des approches existantes en matière de nutrition personnalisée, il est probable qu'un consensus sur les principes fondamentaux de telles lignes directrices génériques soit difficile à atteindre. L'expérience montre que les acteurs commerciaux sont fréquemment enclins à proposer des produits ou services prématurément, c'est-à-dire avant que les preuves scientifiques ne soient pleinement consolidées.

Si certaines de ces offres étaient dépourvues de risque, cela serait sans conséquence. Néanmoins, des modifications inappropriées du régime alimentaire peuvent avoir des effets délétères tant sur la santé que sur la situation financière des consommateurs. Il devient ainsi crucial de mettre en place des mécanismes de régulation permettant de limiter les allégations exagérées, susceptibles de nuire à la crédibilité de la nutrition personnalisée en tant que science émergente (Ordovas *et al.*, 2018).

4.2. Intégration de la nutriginomique dans la médecine moderne

4.2.1. Génétique nutritionnelle

La génétique nutritionnelle désigne l'application des outils de la génomique à l'étude des interactions entre les nutriments et les gènes. Elle vise à mieux comprendre comment ces deux éléments s'influencent mutuellement (Rist *et al.*, 2006). La génétique nutritionnelle ne constitue pas un domaine unique, mais est considérée comme la combinaison de deux disciplines : la nutriginomique et la nutriginétique (German, 2005) .

4.2.1.1. Nutriginétique

La nutriginétique, quant à elle, cherche à identifier comment le profil génétique d'un individu influence sa réponse aux différents nutriments alimentaires. Elle permet également de comprendre pourquoi et comment les individus réagissent de manière variable à un même

nutriment (Hawkinson ;2007) . Ensemble, ces deux approches sont porteuses d'un savoir scientifique essentiel pour appréhender les effets de l'alimentation sur chaque individu (German, 2005) ; à terme, la nutriginomique devrait conduire à l'élaboration de stratégies d'intervention diététique fondées sur des données probantes, en vue de restaurer la santé et la condition physique, ainsi que de prévenir les maladies liées à l'alimentation (Afman et Muller ;2006)

4.2.1.2. Nutriginomique

La nutriginomique étudie les effets des nutriments et autres composants alimentaires sur l'expression et la régulation des gènes. Autrement dit, elle analyse les interactions entre l'alimentation et le génome afin d'identifier les éléments nutritionnels ayant des effets bénéfiques ou néfastes sur la santé (German, 2005 ; Miggiano et De Sanctis, 2006).

Elle vise également à déterminer les besoins nutritionnels individualisés en fonction du profil génétique de chaque personne (régime personnalisé), ainsi qu'à établir des liens entre l'alimentation et les maladies chroniques. Cela permettra de mieux comprendre les causes étiologiques de maladies telles que le cancer, le diabète de type 2, l'obésité et les maladies cardiovasculaires (MCV) (Miggiano et De Sanctis, 2006).

La nutriginomique cherche en outre à identifier les gènes impliqués dans les réponses physiologiques à l'alimentation, ainsi que ceux dont de légères variations, appelées polymorphismes, peuvent avoir des conséquences nutritionnelles significatives. Elle étudie également l'influence des facteurs environnementaux sur l'expression génique (De Busk *et al.*, 2005).

La nutriginomique analyse comment les composants de l'alimentation interagissent avec le génome dans son ensemble. Elle s'intéresse notamment à :

- L'intégrité du matériel génétique,
- Les modifications épigénétiques,
- Les profils d'expression génique, et les conséquences métaboliques qui en résultent (Bunger *et al.*, 2007).

Dans cette approche, les nutriments agissent à plusieurs niveaux :

- Certains nutriments (acides gras, vitamines, oligoéléments) activent des facteurs de transcription régulant directement l'expression des gènes sans en modifier la structure (Bunger et al., 2007).
- D'autres (comme le folate, la choline ou les vitamines B12, B2, B6) interviennent dans des modifications épigénétiques qui modifient l'accessibilité des gènes sans altérer leur séquence (Kauwell, 2008).
- Par ailleurs, des carences ou excès, notamment en vitamines, peuvent entraîner des mutations, telles que des cassures de l'ADN ou le raccourcissement des télomères (Bull & Fenech, 2008).
- Certains micronutriments, comme le sélénium, améliorent la stabilité de l'ADN et la résistance au stress oxydatif (Kauwell, 2005 ; Davis & Milner, 2004).
- Enfin, plusieurs nutriments, en particulier les vitamines et les acides gras essentiels, peuvent pénétrer dans les cellules et agir comme de véritables interrupteurs moléculaires. Ils influencent l'activité des gènes soit en interagissant avec les facteurs de transcription, soit en modifiant l'accessibilité des gènes par des mécanismes épigénétiques (Nathalie et Walter, 2013)(voir la figure 12).

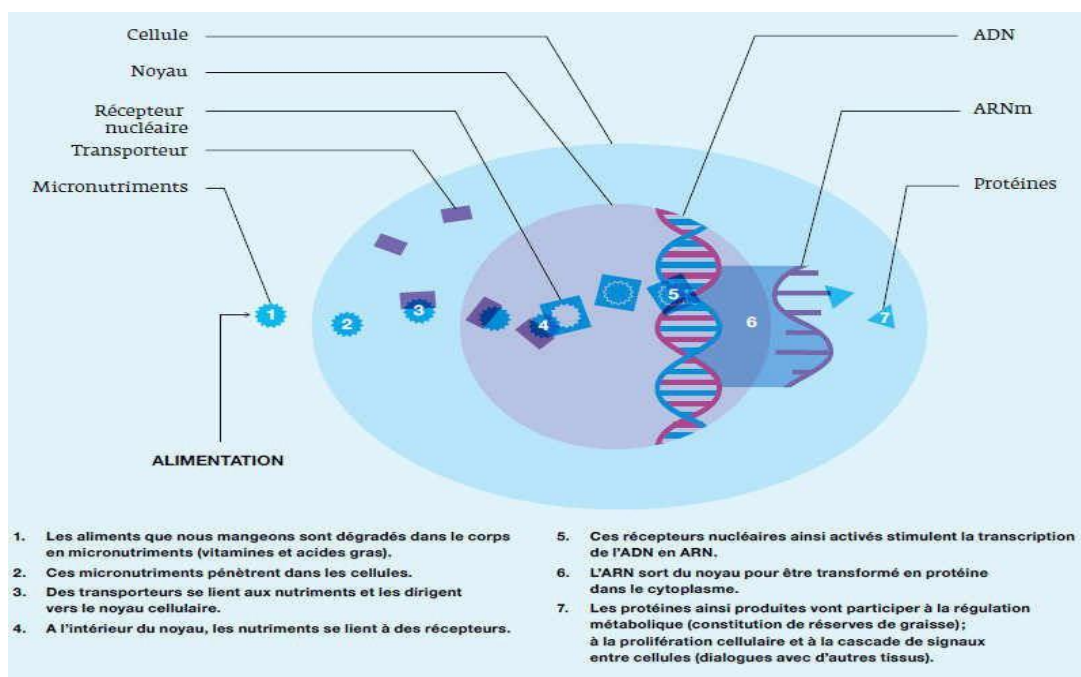


Figure 13: L'interaction entre les aliments et notre ADN (Émilie, 2012).

La modulation de l'expression génique exerce une influence directe sur les voies métaboliques de l'organisme, jouant ainsi un rôle déterminant dans le maintien de la santé ou, à l'inverse, dans l'apparition de pathologies métaboliques.

Ce processus, par lequel les nutriments affectent l'activité des gènes sans en altérer la séquence nucléotidique, repose sur des mécanismes épigénétiques, activant ou réprimant l'expression des gènes (Nathalie et Walter, 2013).

4.2.2. Interaction gène-alimentation-maladie

Il est établi que 97 % des gènes associés aux maladies humaines sont impliqués dans des maladies monogéniques (Jimenez-Sanchez *et al* ;2001) . Une modification de l'apport alimentaire peut permettre de prévenir certaines de ces maladies .

Par exemple, dans le cas de la phénylcétonurie (PCU), il est impératif d'éviter les aliments contenant l'acide aminé phénylalanine, notamment les aliments riches en protéines tels que le poisson, le poulet, les œufs, le lait, le fromage, les légumineuses sèches, les noix et le tofu. En cas de déficit en aldéhyde déshydrogénase, la consommation d'alcool doit être strictement évitée.

Les personnes atteintes de galactosémie (absence d'une enzyme hépatique nécessaire à la digestion du galactose) doivent exclure de leur alimentation toute source de lactose ou de galactose, y compris le lait et ses dérivés. De même, en cas d'intolérance au lactose (due à un déficit en lactase), les produits laitiers doivent être évités (Mondal et Panda , 2021).

4.2.3. La nutriginomique dans la médecine moderne

La nutriginomique offre un potentiel important en matière de bénéfices pour la santé de certains individus. Toutefois, les médecins généralistes reçoivent une formation limitée en nutrition et en génétique, tandis que les généticiens médicaux sont fortement sollicités mais peu nombreux (Castle et Ries, 2007).

Les professionnels de la diététique, quant à eux, sont des experts en sciences de la nutrition, et l'intérêt pour la nutriginomique ne cesse de croître au sein de ce groupe professionnel. Néanmoins, à l'instar des médecins, les diététiciens auraient besoin d'une formation approfondie pour intégrer pleinement la nutriginomique dans leur pratique (Castle et Ries, 2007).

Au cours des dernières années, l'élaboration d'une carte de recombinaison à haute résolution du génome humain a permis d'accroître les connaissances sur l'organisation génétique des marqueurs polymorphes, ainsi que sur la cartographie des SNPs (polymorphismes mononucléotidiques) du génome humain (Kong *et al.*, 2002).

Il est espéré que cette cartographie des SNPs fournira des outils moléculaires puissants pour élucider le rôle de la nutrition dans la santé humaine et dans la survenue des maladies, et qu'elle contribuera à la définition de régimes alimentaires optimaux (Ardekani et Jabbari, 2009).

L'analyse génétique avancée, combinée aux études sur les jumeaux, pourrait offrir des perspectives nouvelles pour comprendre les bases des traits complexes, ainsi que l'influence des génotypes individuels sur le développement de maladies polygéniques liées à l'alimentation, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires (MCV) (Boomsma *et al.*, 2002).

Ainsi, la nutriginomique considère l'alimentation comme un facteur environnemental majeur dans l'interaction gène-environnement, avec pour objectif final la personnalisation de l'alimentation et de la nutrition, et in fine l'individualisation des stratégies de préservation de la santé, en adaptant l'alimentation au génotype propre à chaque individu (Iacoviello *et al.*, 2008).

4.3. Recommandation pour une alimentation optimisée en fonction des besoins physiologique

4.3.1. Nutrition, Alimentation et Aliment :

Selon le Comité mixte d'experts de l'OMS et de la FAO (1973), les définitions suivantes sont proposées :

- La nutrition : correspond à l'ensemble des processus par lesquels les êtres vivants transforment et utilisent les aliments afin de préserver leur vie, favoriser leur croissance, assurer le bon fonctionnement de leurs organes et tissus, et produire l'énergie nécessaire à leurs activités.
- L'alimentation : désigne le fait de fournir de la nourriture ou de se nourrir soi-même.

- L'aliment : au sens physiologique, c'est une substance qui, une fois ingérée, contribue à maintenir l'organisme en bon état, à soutenir sa croissance, à renouveler ses tissus et à répondre à ses besoins énergétiques. Sur le plan comportemental, il s'agit de toute substance d'origine biologique qu'un individu ou un groupe reconnaît comme apte à remplir ces fonctions, et qu'il consomme régulièrement dans ce but. Il arrive également que cette substance soit consommée pour des raisons sociales, culturelles ou autres.

4.3.2. Classification des aliments

D'après Trémolière et ses collaborateurs (1975), le classement des aliments devrait reposer sur des critères clairs et bien définis :

- Les aliments doivent avoir une valeur nutritionnelle similaire, c'est-à-dire une composition en nutriments qui présente des dominantes de même nature ;
- Ils doivent exercer un effet émotionnel comparable, c'est-à-dire stimuler l'appétit de manière similaire ;
- Ils doivent s'inscrire dans les mêmes valeurs culturelles des groupes sociaux.

Parmi ces classifications, celles figurant dans le tableau 01 sont présentées à titre d'exemples (Trémolière *et al.*, 1975) (voir la tableaux 1).

Tableau 1: exemples de classification des aliments

Sources	Groupes d'aliments	Caractéristiques nutritionnelles
INSP : Institut National de la Santé Publique	Viandes, poissons, œufs, produits laitiers	Protéines d'origine animale
	Légumineuses	Protéines d'origine végétale
	Céréales, produits céréaliers et produits sucrés	Glucides

(Algérie)	Corps gras	Lipides
	Fruits et légumes	Vitamines et sels minéraux
	Boissons et condiments	Minéraux
FAO citée par Malassis et Gherzi, 1996)	Viande, poissons, œufs, légumes secs	Protides, vitamines B, fer
	Produits laitiers	Protides, calcium, vitamines A, B2
	Lipides	Vitamines A et D
	1. Pain, céréales 2. Pomme de terre 3. Produits sucrés	
	Légumes et fruits frais	Vitamines et sels minéraux
	Boissons	Minéraux
Malassis et Gherzi , 1996	Céréales, racines et tubercules, sucre et miel, fruits et légumes	Glucides
	Légumineuses, viandes et abats, œufs, poissons et fruits de mer, produits laitiers	Protéines
	Huiles et graisses végétales, huiles et graisses animales, noix et oléagineux	Lipides
	Boissons et épices	Stimulants
	Boissons	

4.3.3. Les besoins nutritionnels

Les besoins nutritionnels correspondent aux apports indispensables au maintien de la santé, au bon développement de l'organisme et à la réalisation d'une activité physique adéquate. Par conséquent, l'alimentation doit permettre de satisfaire l'ensemble des besoins fondamentaux d'une population spécifique (de Luca ,2019).

4.3.4. Les apports nutritionnels de référence fondés sur les besoins physiologiques

Ces recommandations visent à établir des bases nutritionnelles précises afin de répondre aux besoins physiologiques du corps à chaque étape de la vie et pour chaque catégorie de population.

L'organisme a besoin de certains éléments pour fonctionner de manière optimale, notamment pour :

- La construction des tissus.
- La régulation des fonctions vitales.
- Le soutien de l'énergie et de l'immunité.

Ces besoins varient en fonction de :

- L'âge (petite enfance, enfance, adulte, vieillesse).
- Du sexe,
- De la grossesse ou de l'allaitement,
- De la pratique d'une activité physique,
- Ou de la présence de pathologies.

Les tableaux annexes (Apports Nutritionnels de Référence – DRIs : Dietary Reference Intakes) fournissent des normes scientifiques sur lesquelles se fondent les experts en nutrition et en santé publique pour élaborer des régimes alimentaires sains et sûrs, adaptés aux besoins physiologiques propres à chaque groupe.

Tableau 2: Apports nutritionnels de référence (ANREF) : Apports nutritionnels recommandés et apports adéquats, eau totale et macronutriments (L'énergie, les glucides, les fibres, les lipides, les

acides gras, le cholestérol, les protéines et les acides aminés (2002/2005), l'eau, le potassium, le sodium, le chlorure et le sulfate (2005).

Groupe d'Étapes de Vie	Eau Totale (L/jour) a	Glucides (g/jour)	Fibres totales (g/j)	Lipides (g/j)	Acide linoléique (g/j)	Acide α -linoléique (g/j)	Protéines (g/j) b
Nourrissons							
0-6 mois	0.7*	60*	ND	31*	4.4*	0.5*	9.1*
6-12 mois	0.8*	95*	ND	30*	4.6*	0.5*	11.0
Enfants							
1-3 ans	1.3*	130	19*	ND ^c	7*	0.7*	13
4-8 ans	1.7*	130	25*	ND	10*	0.9*	19
Hommes							
9-13 ans	2.4*	130	31*	ND	12*	1.2*	34
14-18 ans	3.3*	130	38*	ND	16*	1.6*	52
19-30 ans	3.7*	130	38*	ND	17*	1.6*	56
31-50 ans	3.7*	130	38*	ND	17*	1.6*	56
51-70 ans	3.7*	130	30*	ND	14*	1.6*	56
>70 ans	3.7*	130	30*	ND	14*	1.6*	56
Femmes							
9-13 ans	2.1*	130	26*	ND	10*	1.0*	34
14-18 ans	2.3*	130	26*	ND	11*	1.1*	46

19-30 ans	2.7*	130	25*	ND	12*	1.1*	46
31-50 ans	2.7*	130	25*	ND	12*	1.1*	46
51-70 ans	2.7*	130	21*	ND	11*	1.1*	46
>70 ans	2.7*	130	21*	ND	11*	1.1*	46
Grossesse							
14-18 ans	3.0*	175	28*	ND	13*	1.4*	71
19-30 ans	3.0*	175	28*	ND	13*	1.4*	71
31-50 ans	3.0*	175	28*	ND	13*	1.4*	71
Lactation							
14-18 ans	3.8*	210	29*	ND	13*	1.3*	71
19-30 ans	3.8*	210	29*	ND	13*	1.3*	71
31-50 ans	3.8*	210	29*	ND	13*	1.3*	71

REMARQUE :

Ce tableau (tiré des rapports sur les Apports Nutritionnels de Référence [DRI], présente les Apports Nutritionnels Recommandés (ANR) en caractères gras et les Apports Adéquats (AA) en caractères ordinaires suivis d'un astérisque (*).

a : L'eau totale comprend l'ensemble de l'eau contenue dans les aliments, les boissons et l'eau de consommation.

b : Basé sur la quantité de protéines en grammes par kilogramme de poids corporel de référence, par exemple, pour les adultes : 0,8 g/kg de poids corporel de référence.

c : Non déterminé.

Tableau 3 : Apports de référence en nutriments (ARN) : Apports nutritionnels de référence recommandés et apports suffisants, vitamines (Apports nutritionnels de référence (ANR) pour le calcium, le phosphore, le magnésium, la vitamine D et le fluor (1997), la thiamine, la riboflavine, la niacine, la vitamine B6, le folate, la vitamine B12, l'acide pantothénique, la biotine et la choline (1998), la vitamine C, la vitamine E, le sélénium et les caroténoïdes (2000), la vitamine A, la vitamine K, l'arsenic, le bore, le chrome, le cuivre, l'iode, le fer, le manganèse, le molybdène, le nickel, le silicium, le vanadium et le zinc (2001), l'eau, le potassium, le sodium, le chlorure et le sulfate (2005), le calcium et la vitamine D (2011).

Groupe d'Étapes de Vie	VA (µg/j) a	VC (mg/j)	V D (µg/j) b.c	V E (mg/j) d	V K (µg/j)	VB1 (mg/j)	VB2 (mg/j)	VB3 (mg/j) e	VB6 (mg/j)	VB9 (µg/j) f	V B12 (µg/j) j
Nourrissons											
0-6 mois	400*	40*	10*	4*	2.0*	0.2*	.3*	2*	0.1*	65*	0.4*
6-12 mois	500*	50*	10*	5*	2.5*	0.3*	0.4*	4*	0.3*	80*	0.5*
Enfants											
1-3 ans	300	15	15	6	30*	0.5	0.5	6	0.5	150	0.9
4-8 ans	400	25	15	7	55*	0.6	0.6	8	0.6	200	1.2
Hommes											
9-13 ans	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8

14-18 ans	900	75	15	15	75*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4
19-30 ans	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4
31-50 ans	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4
51-70 ans	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 h
>70 ans	900	90	20	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 h
Femmes											
9-13 ans	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8
14-18 ans	700	65	15	15	75*	1.0	1.0	14	1.2	400 i	2.4
19-30 ans	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 i	2.4
31-50 ans	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 i	2.4
51-70 ans	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 h
>70 ans	700	75	20	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 h
Grossesse											
14-18 ans	750	80	15	15	75*	1.4	1.4	18	1.9	600 j	2.6

19-30 ans	770	85	15	15	90*	1.4	1.4	18	1.9	600 j	2.6
31-50 ans	770	85	15	15	90*	1.4	1.4	18	1.9	600 j	2.6
Lactation											
14-18 ans	120 0	115	15	19	75*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8
19-30 ans	130 0	120	15	19	90*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8
31-50 ans	1300	120	15	19	90*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8

REMARQUE : Ce tableau (tiré des rapports sur les Apports Nutritionnels de Référence [DRI], présente les Apports Nutritionnels Recommandés (ANR) en caractères gras et les Apports Adéquats (AA) en caractères ordinaires, suivis d'un astérisque (*).

a : Exprimé en équivalents d'activité du rétinol (EAR). 1 EAR = 1 µg de rétinol, 12 µg de β-carotène, 24 µg d'α-carotène ou 24 µg de β-cryptoxanthine.

L'EAR pour les caroténoïdes provitamine A d'origine alimentaire est deux fois plus élevé que l'équivalent rétinol (ER), tandis que l'EAR pour la vitamine A préformée est équivalent à l'ER.

b : Exprimé en cholécalciférol. 1 µg de cholécalciférol = 40 UI de vitamine D.

c : Sous l'hypothèse d'une exposition minimale au soleil.

d : Exprimé en α-tocophérol. L'α-tocophérol inclut le RRR-α-tocophérol, seule forme naturellement présente dans les aliments, ainsi que les formes stéréoisomériques 2R de l'α-tocophérol (RRR-, RSR-, RRS- et RSS-α-tocophérol) présentes dans les aliments enrichis et les suppléments.

Cela n'inclut pas les formes stéréoisomériques 2S de l' α -tocophérol (SRR-, SSR-, SRS- et SSS- α -tocophérol), également présentes dans les aliments enrichis et les suppléments.

e : Exprimé en équivalents niacine (EN). 1 mg de niacine = 60 mg de tryptophane ; pour les nourrissons de 0 à 6 mois, les valeurs concernent uniquement la niacine préformée (et non les EN).

f : Exprimé en équivalents folates alimentaires (EFA). 1 EFA = 1 μ g de folate alimentaire = 0,6 μ g d'acide folique provenant d'un aliment enrichi ou d'un supplément pris avec les repas = 0,5 μ g d'un supplément pris à jeun.

g : Bien que des apports adéquats aient été établis pour la choline, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si un apport alimentaire est nécessaire à toutes les étapes du cycle de vie. Il est possible que, dans certaines de ces étapes, la synthèse endogène soit suffisante pour couvrir les besoins.

h : Étant donné que 10 à 30 % des personnes âgées absorbent mal la vitamine B12 liée aux protéines alimentaires, il est recommandé aux individus de plus de 50 ans de satisfaire leur ANR principalement par la consommation d'aliments enrichis en vitamine B12 ou de suppléments en contenant.

i : Compte tenu des preuves liant l'apport en folate à la prévention des anomalies du tube neural chez le fœtus, il est recommandé à toutes les femmes susceptibles de devenir enceintes de consommer 400 μ g d'acide folique provenant de suppléments ou d'aliments enrichis, en plus du folate alimentaire provenant d'un régime alimentaire varié.

j : Il est supposé que les femmes continueront à consommer 400 μ g d'acide folique provenant de suppléments ou d'aliments enrichis jusqu'à ce que leur grossesse soit confirmée et qu'elles débutent un suivi prénatal, ce qui survient généralement après la période périconceptionnelle — période critique pour la formation du tube neural.

Tableau 4 : Apports nutritionnels de référence (ANR) : Apports nutritionnels recommandés et apports suffisants, Éléments (Apports nutritionnels de référence pour le calcium, le phosphore, le magnésium, la vitamine D et le fluor (1997), la thiamine, la riboflavine, la niacine, la vitamine B6, le folate, la vitamine B12, l'acide pantothénique, la biotine et la choline (1998), la vitamine C, la vitamine E, le sélénium et les caroténoïdes (2000), la vitamine A, la vitamine K, l'arsenic, le bore, le chrome, le cuivre, l'iode, le fer, le manganèse, le molybdène, le nickel, le silicium, le vanadium et le zinc (2001), l'eau, le potassium, le sodium, le chlorure et le sulfate (2005), le calcium et la vitamine D (2011), le sodium et le potassium (2019).

Groupe d'Étapes de Vie	Cal cium (mg/j)	Cui vre (µg/j)	Fer (mg/j)	Magn ésium (mg/j)	Mang anèse (mg/j)	Phos phore (mg/j)	Sélén ium (µg/j)	Zinc (mg/ j)	Sod ium (mg/j)	Chlori de (g/j)
Nourrissons										
0-6 mois	200* a	200*	0.27*	30*	0.003*	100*	15*	2*	110*	0.18*
7-12 mois	260* a	220*	11	75*	0.6*	275*	20*	3	370*	0.57*
Enfants										
1-3 ans	700	340	7	80	1.2*	460	20	3	800*	1.5*
4-8 ans	1,000	440	10	130	1.5*	500	30	5	1,000*	1.9*
Hommes										
9-13 ans	1,300	700	8	240	1.9*	1,250	40	8	1,200*	2.3*
14-18 ans	1,300	890	11	410	2.2*	1,250	55	11	1,500*	2.3*
19-30 ans	1,000	900	8	400	2.3*	700	55	11	1,500*	2.3*
31-50 ans	1,000	900	8	420	2.3*	700	55	11	1,500*	2.3*
51-70 ans	1,000	900	8	420	2.3*	700	55	11	1,500*	2.0*

>70 ans	1,200	900	8	420	2.3*	700	55	11	1,500*	1.8*
Femmes										
9-13 ans	1,300	700	8	240	1.6*	1,250	40	8	1,200*	2.3*
14-18 ans	1,300	890	15	360	1.6*	1,250	55	9	1,500*	2.3*
19-30 ans	1,000	900	18	310	1.8*	700	55	8	1,500*	2.3*
31-50 ans	1,000	900	18	320	1.8*	700	55	8	1,500*	2.3*
51-70 ans	1,200	900	8	320	1.8*	700	55	8	1,500*	2.0*
>70 ans	1,200	900	8	320	1.8*	700	55	8	1,500*	1.8*
Grossesse										
14-18 ans	1,300	1,000	27	400	2.0*	1,250	60	12	1,500*	2.3*
19-30 ans	1,000	1,000	27	350	2.0*	700	60	11	1,500*	2.3*
31-50 ans	1,000	1,000	27	360	2.0*	700	60	11	1,500*	2.3*
Lactation										
14-18 ans	1,300	1,300	10	360	2.6*	1,250	70	13	1,500*	2.3*
19-30 ans	1,000	1,300	9	310	2.6*	700	70	12	1,500*	2.3*
31-50 ans	1,000	1,300	9	320	2.6*	700	70	12	1,500*	2.3*

REMARQUE :

Ce tableau (tiré des rapports sur les Apports Nutritionnels de Référence [DRI], présente les Apports Nutritionnels Recommandés (ANR) en caractères gras et les Apports Adéquats (AA) en caractères ordinaires, suivis d'un astérisque (*).

a : Les groupes d'âge pour les nourrissons sont définis comme suit : de 0 à 5,9 mois et de 6 à 11,9 mois.

Conclusion

Conclusion

À l'issue de ce travail, nous sommes arrivées à la conclusion que la nutrition dépasse largement son rôle traditionnel de simple apport énergétique ou nutritionnel. Elle s'impose désormais comme un facteur biologique actif, capable d'interagir avec des mécanismes cellulaires complexes, jouant un rôle clé dans la régulation de fonctions vitales telles que le métabolisme, l'immunité ou encore la mort cellulaire programmée.

L'analyse des différentes études nous a permis de comprendre comment certains composants alimentaires peuvent moduler des voies de signalisation telles que mTOR ou AMPK, ce qui influence directement l'équilibre entre la santé et la maladie. Ce constat nous a amenées à considérer la nutrition non seulement comme outil de prévention, mais aussi comme une approche thérapeutique prometteuse, notamment dans le contexte des maladies chroniques modernes telles que le diabète, l'obésité ou certains cancers.

Nous avons également pris conscience que l'intégration des sciences de la nutrition, de la biologie moléculaire et de la médecine représente un enjeu central pour le développement d'une médecine préventive et personnalisée. Toutefois, de nombreux défis restent à relever, comme la variabilité génétique entre les individus ou le besoin de recherches cliniques plus approfondies.

En définitive, nous estimons que miser sur la nutrition en tant qu'outil médical nécessite une évolution dans notre manière de penser la santé publique, l'éducation nutritionnelle et la recherche scientifique. Nous espérons que notre modeste contribution apportera un éclairage utile sur l'importance de ce domaine et encouragera de futures réflexions et recherches dans ce sens.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Adorini L. Intervention en auto-immunité : potentiel des agonistes des récepteurs de la vitamine D. *Cell Immunol.* 2005;233:115–124. doi:10.1016/j.cellimm.2005.04.013.

Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(4):569–576.

Aggarwal BB, et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004;24:2783–2840.

Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamine D dans les maladies auto-immunes systémiques et spécifiques d'organes. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:256–266. doi:10.1007/s12016-012-8342-y.

Alammar WA, et al. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutr Neurosci.* 2021;24(7):569–579.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–553. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 5^e éd. New York: Garland Science; 2002.

Alija G, Dauti M, Havziu D, Haxhiu Zaimi A, Nuhii N, Ibrahim Q. Human health and importance of nutrition. *Acta Med Balk Int J Med Sci.* 2024;9(17–18):147–155.

Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(3):327–330.

Ananthakrishnan R, Ehrlicher A. Les forces derrière le mouvement cellulaire. *Int J Biol Sci.* 2007;3:303–317.

Ardekani AM, Jabbari S. Nutrigenomics and cancer. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2009;1:9–17.

Arnér ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem.* 2000;267:6102–6109.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177–e232.

Arozal W, Louisa M, Soetikno V. Selected Indonesian medicinal plants for the management of metabolic syndrome: molecular basis and recent studies. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:82. [PubMed] [PMC]

Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(Suppl. 1):317S–325S.

Arur, S., Uche, U.E., Rezaul, K., et al. (2003). Annexin I is an endogenous ligand that mediates apoptotic cell engulfment. *Developmental Cell*, 4(4), 587–598.

B

Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):455.

Bandt MD, Grossin M, Driss F, et al. Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:522–532.

Barbero-Camps E, Fernandez A, Martinez L, Fernandez-Checa JC, Colell A. APP/PS1 mice overexpressing SREBP-2 exhibit combined A β accumulation and tau pathology underlying Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22:3460–3476.

Barthelman, M., Bair III, W.B., Stickland, K.K., et al. (1998). (–)-Epigallocatechin-3-gallate inhibition of ultraviolet B-induced AP-1 activity. *Carcinogenesis*, 19(12), 2201–2204.

- Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM.** Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*. 2004;432:324–331.
- Beal MF.** Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40:1305–1313.
- Behaska AA, Wu D, Serafini M, Meydani-SN.** Mechanism of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages from old mice: role of peroxynitrite. *Free Radic Biol Med*. 2002;32:503–511.
- Beretta S, Sala G, Mattavelli L, Ceresa C, Casciati A, Ferri A, Carri MT, Ferrarese C.** Mitochondrial dysfunction due to mutant copper/zinc superoxide dismutase associated with amyotrophic lateral sclerosis is reversed by N-acetylcysteine. *Neurobiol Dis*. 2003;13:213–221.
- Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK.** The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1(1):35.
- Bianconi E, Piovesan A, Allison L, et al.** Une estimation du nombre de cellules dans le corps humain. *Ann Hum Biol*. 2013;40:463–471.
- Bonvini A, Coqueiro AY, Tirapegui J, Calder PC, Rogero MM.** Rôle immunomodulateur des acides aminés à chaîne ramifiée. *Nutr Rev*. 2018;76:840–856. doi:10.1093/nutrit/nuy037.
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L.** Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2002;3:872–882.
- Bravo L.** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998;56(11):317–333.
- Bray SJ.** Notch signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17:722–735.
- Broach JR.** Nutritional control of growth and development in yeast. *Genetics*. 2012;192:73–105.
- Brown, V.A., Patel, K.R., Viskaduraki, M., et al.** (2010). Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Research*, 70(22), 9003–9011.
- Bruce CR, Febbraio MA.** It's what you do with the fat that matters! *Nat Med*. 2007;13:1137–1138. doi:10.1038/nm1007-1137
- Bruneton J.** *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales*. 5^e éd. Paris: Lavoisier Tec & Doc; 2015. p.1504.

Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(12):2918–2927. [PubMed]

Bull C, Fenech M. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or “nutriomes” for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(2):146–156.

C

Caballero B. Humans against obesity: who will win? *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S4–S9.

Cao B. Cellular Components: Proteins and Their Crucial Role in Cell Function. *J Biochem Res*. 2023;6(3):55–57.

Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:1086–1107.

Casati M, Boccardi V, Ferri E, Bertagnoli L, Bastiani P, Ciccone S, Mansi M, Scamosci M, Rossi PD, Mecocci P, et al. Vitamin E and Alzheimer’s disease: The mediating role of cellular aging. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:459–464.

Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: the challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res*. 2007;622(1–2):138–143.

Catozzi S, Ternet C, Gourrege A, Wynne K, Oliviero G, Kiel C. Reconstruction and analysis of a large-scale binary Ras-effector signaling network. *Cell Commun Signal*. 2022;20:24.

Celis-Morales C, Lara J, Mathers JC. Personalising nutritional guidance for more effective behaviour change. *Proc Nutr Soc*. 2015;74:130–138. doi:10.1017/S0029665114001633

Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF, et al., Food4Me Study. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4Me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol*. 2017;46:578–588. doi:10.1093/ije/dyw186

Cena H, Calder PC. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients*. 2020;12(2)

- Cerhan JR, Sagg KG, Merlino LA, et al.** Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2003;157:345–354.
- Chang ET, Adami HO.** The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1765–1777. [PubMed]
- Charoenngam N, Holick MF.** Effets immunologiques de la vitamine D sur la santé et les maladies humaines. *Nutrients.* 2020;12:E2097. doi:10.3390/nu12072097.
- Chen JS, Wang Q, Fu XH, Huang XH, Chen XL, Cao LQ, et al.** Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: association with MMP-9. *Hepatol Res.* 2009;39(2):177–186.
- Chen S, Fisher RC, Signs S, Molina LA, Shenoy AK, Lopez MC, et al.** Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling in PI3KR2-overexpressing colon cancer stem cells reduces tumor growth due to apoptosis. *Oncotarget.* 2017;8(31):50476–50488.
- Cho DH, Kim MN, Joo HJ, Shim WJ, Lim DS, Park SM.** Visceral obesity, but not central obesity, is associated with cardiac remodeling in subjects with suspected metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(4):360–366.
- Chou H-H, et al.** Omega–3 fatty acids ameliorate proteinuria but not renal function in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2012;121(1–2):c30–c35.
- Chow, H.H.S., Cai, Y., Hakim, I.A., Crowell, J.A., et al. (2003).** Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and Polyphenon E in healthy individuals. *Clinical Cancer Research*, 9(9), 3312–3319.
- Chung S, et al.** Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2010;501:79–90.
- Conrad N, et al.** Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023;401(10391):1878–1890.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J.** Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–354. [PubMed]

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–867. [PubMed] [PMC]

Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:27–42.

Cristi F, Perez-Mateluna G, Vera-Kellet C, Silva-Valenzuela S, Iturriaga C, Hoyos-Bachiloglu R, et al. Vitamin D modulates the allergic phenotype of dendritic cells in children with atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2019;28(3):308–311. doi:10.1111/exd.13873.

D

Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):23–33. doi:10.1124/jpet.107.127209.

Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; a literature review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139–9153. [PMC free article] [PubMed]

Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res*. 2004;551(1–2):51–64.

De Luca A. Besoins nutritionnels de l'adolescent. *J Pédiatr Puéric*. 2019;32:171–180.

De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE; Strong Heart Study Investigators. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1851–1856. [PubMed]

Debusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc*. 2005;105:589–598.

Denecker G, Vercammen D, Steemans M, et al. Death receptors induce apoptosis and necrosis through distinct mechanisms. *J Cell Biol*. 2001;152(1):27–37.

Deng L, Chen L, Zhao L, Xu Y, Peng X, Wang X, et al. Ubiquitination of Rheb governs growth factor-induced mTORC1 activation. *Cell Res*. 2019;29(2):136–150.

Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and

branched-chain α -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):4022.

Dodd KM, Tee AR. Leucine et mTORC1 : une relation complexe. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:E1329–E1342. doi:10.1152/ajpendo.00525.2011.

Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients.* 2021;13(6). [PubMed] [PMC]

Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004;3:19. [PubMed] [PMC]

Dong Y, Chen X, Liu Y, Shu Y, Chen T, Xu L, Li M, Guan X. Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33:e257–e263.

Dong, Z., Ma, W., Huang, C., & Yang, C.S. (1997). Inhibition of tumor promoter-induced activator protein 1 activation and cell transformation by tea polyphenols, (–)-epigallocatechin gallate, and theaflavins. *Cancer Research*, 57(19), 4414–4419.

Dowling RJ, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1804(3):433–439.

E

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2960–2984.

Edwards CRW, Bouchier IAD, editors. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 16^e éd. UK: Churchill Livingstone; 1994.

Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495–516.

Émilie V. Dis-moi ce que tu manges, je te dirai à quoi ressemble ton ADN. *Planète Santé Magazine.* 2012. Disponible sur : <https://www.planetesante.ch/Magazine/Alimentation-et-nutrition/Mieux-manger/Dis-moi-ce-que-tu-manges-je-te-dirai-a-quoi-ressemble-ton-ADN>

Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med.* 2004;10:355–361. doi:10.1038/nm1025

Eyster KM. The membrane and lipids as integral participants in signal transduction: lipid signal transduction for the non-lipid biochemist. *Adv Physiol Educ.* 2007;31(1):5–16.

F

Fahn S. A pilot trial of high-dose alpha-tocopherol and ascorbate in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1992;32:S128–S132.

Faizan U, Rouster AS. Nutrition and hydration requirements in children and adults. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Aug 28.

Fan Y, Futawaka K, Koyama R, Fukuda Y, Hayashi M, Imamoto M, et al. Vitamin D3/VDR resists diet-induced obesity by modulating UCP3 expression in muscles. *J Biomed Sci.* 2016;23:56. doi:10.1186/s12929-016-0271-2

Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab.* 2011;13(2):115–117.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210

Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, Girardin S. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:227–235. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.

Fiers W, Beyaert R, Declercq W, Vandenabeele P. More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene.* 1999;18(54):7719–7730.

Freedman DM, Kuncl RW, Weinstein SJ, Albanes D. Comment on “Intakes of vitamin C and carotenoids and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Pooled results from 5 cohort studies”. *Ann Neurol.* 2013;74:307.

Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6377–6381.

Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins. *Linus Pauling Institute*, Oregon State University; 1997. Disponible sur : <http://lpi.oregonstate.edu/f-w97/reactive.html>

G

- Galmes S, Serra F, Palou A.** Vitamin E metabolic effects and genetic variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients*. 2018;10:1919. doi:10.3390/nu10121919.
- Garbossa SG, Folli F.** Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:243–258. doi:10.1007/s11154-017-9423-2
- Gardai, S.J., et al.** (2005). Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell*, 123(2), 321–334.
- Genestra M.** Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19:1807–1819. doi:10.1016/j.cellsig.2007.04.009.
- German JB.** Genetic dietetic: nutrigenomics and the future of dietetic practice. *J Am Diet Assoc*. 2005:530–531.
- Gershoff SN.** Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev*. 1993;51:313–326.
- Gibney M, Walsh M, Goosens J.** Personalized nutrition: paving the way to better population health. In: Eggersdorfer M, Kraemer M, Vordaro JB, et al., eds. *Good Nutrition: Perspectives for the 21st Century*. Basel: Karger Publishers; 2016:235–248.
- Gilbert SF.** *Developmental Biology*. 6^e éd. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
- Gioxari A, et al.** Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:114–124.e4.
- Gkiouras K, et al.** Efficacy of n-3 fatty acid supplementation on rheumatoid arthritis' disease activity indicators: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(1):16–30.
- Glivic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, Isenovic ER.** Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):30–39.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, et al.** Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399–410. [PubMed]

Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J.* 2005;19(9):1067–1077.

Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:227–241. doi:10.1007/s11154-016-9403-y.

Gray B, Swick J, Ronnenberg AG. Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E-induced improvement in insulin sensitivity. *Nutr Rev.* 2011;69:155–161. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00377.x

Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240–4270.

Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr.* 2003;23(1):117–145. doi:10.1146/annurev.nutr.23.011702.073114.

Grimaldi KA, Van Ommen B, Ordovas JM, et al. Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. *Genes Nutr.* 2017;12:35. doi:10.1186/s12263-017-0584-0

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143.

Guo B, Li D, Du L, Zhu X. piRNAs: biogenesis and their potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09863-0>

H

Habas R, Dawid IB. Dishevelled and Wnt signaling: is the nucleus the final frontier? *J Biol.* 2005;4:2.

Haider S, et al. Nutritional supplements for neuropsychiatric symptoms in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020;35(11):1285–1291.

- Halliwell B.** Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:1147–1150. doi:10.1042/BST0351147.
- Han JM, Jeong SJ, Park MC, Kim G, Kwon NH, Kim HK, Ha SH, Ryu SH, Kim S.** La leucyl-ARNt synthétase est un capteur intracellulaire de leucine pour la voie de signalisation mTORC1. *Cell.* 2012;149:410–424. doi:10.1016/j.cell.2012.02.044.
- Handelsman Y.** Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol.* 2009;37(1):18–20.
- Haro D, Marrero PF, Relat J.** Nutritional regulation of gene expression: carbohydrate-, fat- and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1386. doi:10.3390/ijms20061386.
- Hawkinson AK.** Nutrigenomics and nutrigenetics in whole food nutritional medicine. *Townsend Lett.* 2007 Feb–Mar.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH.** Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046–17049.
- Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, et al.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):855–858. doi:10.1111/bjd.12077.
- Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F.** The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21). [PubMed] [PMC]
- Hengartner, M.O.** (2000). The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 407(6805), 770–776.
- Herbein G.** Les voies de signalisation intracellulaire. *Réflexions Rhumatologiques.* 2010;14(129):8–12.
- Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V.** Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3). [PubMed] [PMC]
- Herrmann N, Nümm T, Iwamoto K, Leib N, Koch S, Majlesain Y, et al.** Vitamin D3-induced promotor dissociation of PU.1 and YY1 results in FcεRI reduction on dendritic cells in atopic dermatitis. *J Immunol.* 2020;206:ji2000667.

Hirsch T, Marchetti P, Susin SA, et al. The apoptosis-necrosis paradox. *Oncogene*. 1997;15:1573–1581.

Holman RT. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr*. 1998;128(2 Suppl):427S–433S.

Horne J, Madill J, O’connor C, Shelley J, Gilliland J. A systematic review of genetic testing and lifestyle behaviour change: are we using high-quality genetic interventions and considering behaviour change theory? *Lifestyle Genom*. 2018. doi:10.1159/000488086

Hou W, Liu J, Chen P, Wang H, Ye BC, Qiang F. Mutation analysis of key genes in RAS/RAF and PI3K/PTEN pathways in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2014;8(3):1249–1254.

Hsieh AC, Liu Y, Edlind MP, Ingolia NT, Janes MR, Sher A, et al. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*. 2012;485(7396):55–61.

Hu J, Liu Z, Zhang H. Omega-3 fatty acid supplementation as an adjunctive therapy in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(1):58–64.

I

Iacoviello L, Santimone I, Lalella MC, De Gaetano G, Donati MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes Nutr*. 2008;3:19–24.

Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(4):277–288.

J

Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care*. 2002;5:66–74.

Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature*. 2001;409(6822):853–855.

K

Kadiiska MB, Basu S, Brot N, Cooper C, Saari Csallany A, Davies MJ, George MM, Murray DM, Jackson Roberts L 2nd, Shigenaga MK, et al. Free Radic Biol Med. 2013;61:408–415.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444:840–846. doi:10.1038/nature05482.

Kaplan NM. The deadly quartet and the insulin resistance syndrome: an historical overview. *Hypertens Res*. 1996;19 Suppl 1:S9–S11. [PubMed]

Kauwell GP. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(1):75–87.

Kauwell GP. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(6):1056–1059.

Khan F, Kumar Garg V, Kumar Singh A, Tinku T. Role of free radicals and certain antioxidants in the management of Huntington’s disease: A review. *J Anal Pharm Res*. 2018;7:386–392.

Kiel C, Matallanas D, Kolch W. The ins and outs of RAS effector complexes. *Biomolecules*. 2021;11:236.

Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J, Jonsdottir GM, Gudjonsson SA, Richardsson B, et al. A high resolution recombination map of the human genome. *Nat Rev Genet*. 2002;31:241–247.

Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, et al. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):295–302. doi:10.1093/ajcn/87.2.295.

Kovalski JR, Bhaduri A, Zehnder AM, Neela PH, Che Y, Wozniak GG, et al. The functional proximal proteome of oncogenic Ras includes mTORC2. *Mol Cell*. 2019;73(4):830–844.e12.

Kurosaka, K., Watanabe, N., & Kobayashi, Y. (2003). Silent cleanup of very early apoptotic cells by macrophages. *Journal of Immunology*, 171(1), 467–470.

L

Lackey DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:15–28. doi:10.1038/nrendo.2015.189.

- Lal MK, Sharma E, Tiwari RK, Devi R, Mishra UN, Thakur R, Sahu SK.** Nutrient-mediated perception and signalling in human metabolism: a perspective of nutrigenomics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11305.
- Landrier JF, Gouranton E, Elyazidi C, Malezet C, Balaguer P, Borel P, et al.** Adiponectin expression is induced by vitamin E via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Endocrinology.* 2009;150:5318–5325. doi:10.1210/en.2009-0506.
- Laplante M, Sabatini DM.** mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149:274–293.
- Lara J, Evans EH, O’Brien N, et al.** Association of behaviour change techniques with effectiveness of dietary interventions among adults of retirement age: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med.* 2014;12:177. doi:10.1186/s12916-014-0177-3
- Lee HJ, Cha JY.** Recent insights into the role of ChREBP in intestinal fructose absorption and metabolism. *BMB Rep.* 2018;51:429–436. doi:10.5483/bmbrep.2018.51.9.197.
- Leslie CA, et al.** Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decreases arthritis susceptibility in mice. *J Exp Med.* 1985;162(4):1336–1349.
- Li Y, Schellhorn HE.** New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007;137:2171–2184.
- Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, et al.** Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev.* 1998;56(5 Pt 2):S3–S19.
- Lim HJ, Crowe P, Yang JL.** Current clinical regulation of PI3K/PTEN/Akt/mTOR signalling in treatment of human cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(4):671–689.
- Linn T, Santosa B, Gronemeyer D, Aygen S, Scholz N, Busch M, et al.** Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia.* 2000;43:1257–1265. doi:10.1007/s001250051521.
- Linsalata, M., Orlando, A., Messa, C., et al.** (2010). Quercetin inhibits human DLD-1 colon cancer cell growth and polyamine biosynthesis. *Anticancer Research*, 30(9), 3501–3507.
- Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A.** The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer’s disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:879.

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. Molecular Cell Biology. 6^e éd. New York: W.H. Freeman; 2007.

M

Machold R, Fishell G. Hedgehog patterns midbrain architecture. *Trends Neurosci.* 2002;25:10–11.

Macready AL, Fallaize R, Butler LT, et al. Application of behavior change techniques in a personalized nutrition electronic health intervention study: protocol for the web-based Food4Me randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2018;7:e87. doi:10.2196/resprot.8703

Maestro B, Champion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47:383–391. doi:10.1507/endocrj.47.383.

Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 2019;299:125124. [PubMed]

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-fat, Western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells.* 2021;10(11). [PubMed] [PMC]

Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:13–27. doi:10.1038/nrendo.2012.199.

Manore MM, Larson-Meyer DE, Lindsay AR, Hongu N, Houtkooper L. Dynamic energy balance: an integrated framework for discussing diet and physical activity in obesity prevention—is it more than eating less and exercising more? *Nutrients.* 2017;9:905. doi:10.3390/nu9080905.

Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, et al. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00679. doi:10.1002/prp2.679.

Martina JA, Puertollano R. Les GTPases Rag interviennent dans le recrutement dépendant des acides aminés de TFEB et MITF vers les lysosomes. *J Cell Biol.* 2013;200:475–491. doi:10.1083/jcb.201209135.

- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al.** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
- Martinvalet D, Zhu P, Lieberman J.** Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*. 2005;22(3):355–370.
- Mathien S, Tesnière C, Meloche S.** Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways by the ubiquitin-proteasome system and its pharmacological potential. *Pharmacol Rev*. 2021;73(4):263–296.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T.** The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629–639.
- Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF.** Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8892–8897.
- Medzhitov R.** Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140:771–776. doi:10.1016/j.cell.2010.03.006.
- Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D.** Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317:912–924. doi:10.1001/jama.2017.0947
- Michie KA, Löwe J.** Filaments dynamiques du cytosquelette bactérien. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:467–492.
- Miggiano GA, Desantis.** Nutritional genomics: toward a personalized diet. *Clin Ter*. 2006;157(4):355–361.
- Miles EA, Calder PC.** Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*. 2012;107(Suppl. 2):S171–S184.
- Miller JZ, Weinberger MH, Daugherty SA, Fineberg NS, Christian JC, Grim CE.** Blood pressure response to dietary sodium restriction in healthy normotensive children. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:113–119. doi:10.1093/ajcn/47.1.113.

Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamine D et développement des allergies : quelle est son importance ? *Clin Exp Allergy*. 2015;45:114–125. doi:10.1111/cea.12430.

Molino S, Dossena M, Buonocore D, Ferrari F, Venturini L, Ricevuti G, Verri M. Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sci*. 2016;161:69–77.

Mondal S, Panda D. Nutrigenomics: An interface of mineral deficiencies: Electrolyte disturbances, genes, diet and disease interface 1. Google Books; 2021. <https://books.google.com/>

Morris AL, Mohiuddin SS. Biochemistry, nutrients. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 May 1.

Morris C, O'grada C, Ryan M, et al. Identification of differential responses to an oral glucose tolerance test in healthy adults. *PLoS One*. 2013;8:e72890. doi:10.1371/journal.pone.0072890

Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(12):744–757.

N

Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9613090.

Nathalie C, Walter W. La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive. *Article*. 2013. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/270579086_La_nutriginomique_ou_la_voie_royale_vers_la_nutrition_preventive/link/54aea3cd0cf2b48e8ed45528/download

Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140:871–882. doi:10.1016/j.cell.2010.02.029.

Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 signaling pathway. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):51–60.

Neufeld TP. TOR-dependent control of autophagy: biting the hand that feeds. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22(2):157–168.

Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2005;27:131–136.

Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:367–401.

O

Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RD. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants.* 2023;12(2):517.

Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Personalised nutrition and health. *BMJ.* 2018;361.

Owen MR, Sherratt JA, Myers SR. How far can a juxtacrine signal travel? *Proc Biol Sci.* 1999;266(1419):579–585.

P

Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:138–145.

Palay SL, Chan-Palay V. A guide to the synaptic analysis of the neuropil. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1976;40:1–16.

Paolisso G, D'amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:650–656. doi:10.1093/ajcn/57.5.650.

Penna G, Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000;164(5):2405–2411. doi:10.4049/jimmunol.164.5.2405.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510:84–91. doi:10.1038/nature13478.

Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89–96.

Pickering C, Kiely J. Are the current guidelines on caffeine use in sport optimal for everyone? Inter-individual variation in caffeine ergogenicity, and a move towards personalised sports nutrition. *Sports Med.* 2018;48:7–16. doi:10.1007/s40279-017-0776-1

Pincemail J, et al. Espèces oxygénées en médecine humaine : une approche didactique. *Vaisseaux Cœur Poumon*. 1998;3:133–138.

Pincemail J. Free radicals, antioxidants and human diseases. In: Favier A, et al., eds. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Basel, London, Boston: Birkhäuser; 1995. p. 83–98.

Pona A, et al. Diet and psoriasis. *Dermatol Online J*. 2019;25.

Prior I. Ras variant biology and contributions to human disease. *Methods Mol Biol*. 2021;2262:3–18.

R

Rai, N.K., et al. (2005). Caspases: the future of cancer therapy. *Current Drug Targets*, 6(6), 675–682.

Ramessar N, Borad A, Schlesinger N. The effect of Omega-3 fatty acid supplementation in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review. *Lupus*. 2022;31(3):287–296.

Ratovitski EA. Anticancer natural compounds as epigenetic modulators of gene expression. *Curr Genomics*. 2017;18(2):175–205. [PubMed] [PMC]

Reyes P, Ashraf MA, Brown KN. Physiology, cellular messengers. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Apr 24.

Rico-Campa A, Martinez-Gonzalez MA, Alvarez-Alvarez I, Mendonca RD, De La Fuente-Arrillaga C, Gomez-Donoso C, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all-cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*. 2019;365:11949. doi:10.1136/bmj.11949.

Riedl A, Gieger C, Hauner H, Daniel H, Linseisen J. Metabotyping and its application in targeted nutrition: an overview. *Br J Nutr*. 2017;117:1631–1644. doi:10.1017/S0007114517001611

Rigby W, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest*. 1984;74(4):1451. doi:10.1172/JCI111545.

Rines AK, Sharabi K, Tavares CD, Puigserver P. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:786–804. doi:10.1038/nrd.2016.151.

Rist MJ, Wenzel U, Daniel H. Nutrition and food science gogenomic. *Trends Biotechnol.* 2006;24(4):172–178.

Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–225.

Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease in the 21st century: a review and preview. *Am J Epidemiol.* 2016;183(5):403–406.

Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:983–987. doi:10.1073/pnas.92.4.983.

Russell WR, Baka A, Bjorck I, Delzenne N, Gao D, Griffiths HR, et al. Impact of diet composition on blood glucose regulation. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56:541–590. doi:10.1080/10408398.2013.792772.

Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalence of diabetes, epidemiological characteristics and vascular complications. *Arch Cardiol Mex.* 2023;93(1):30–36. [PubMed] [PMC]

S

Sachse A, Wolf G. Angiotensin II–induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2439–2446.

Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.

Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414:799–806. doi:10.1038/414799a.

Salvemini D, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP, Cuzzocrea S. Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2909–2921.

Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1–23.

Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148:852–871. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017.

Šaponjac VT, Čanadanović-Brunet J, Četković G, Djilas S. Detection of bioactive compounds in plants and food products. In: *Emerging and traditional technologies for safe, healthy and quality food*. Springer, Cham; 2016. p.81–109.

Sarıkaya E, Doğan S. In: *Glutathione System and Oxidative Stress in Health and Disease*. London: IntechOpen; 2020.

Savill, J., & Fadok, V. (2000). Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 407(6805), 784–788.

Saxton RA, Sabatini DM. Signalisation mTOR dans la croissance, le métabolisme et la maladie. *Cell*. 2017;168:960–976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004.

Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(4):287–306.

Scheiber A, Mank V. Anti-inflammatory diets. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597377/>

Schneider L, Su LJ, Arab L, Bensen JT, Farnan L, Fontham ETH, Song L, Hussey J, Merchant AT, Mohler JL, Steck SE. Dietary patterns based on the Mediterranean diet and DASH diet are inversely associated with high aggressive prostate cancer in PCaP. *Ann Epidemiol*. 2019;29:16–22.e1. [PubMed]

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, Juncos JL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: Evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*. 2002;59:1541–1550.

Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell*. 2017;170:17–33.

Simpson F, Kerr MC, Wicking C. Trafficking, development and hedgehog. *Mech Dev*. 2009;126:279–288.

Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol*. 2015;6:167.

Sunshine H, Iruela-Arispe ML. Membrane lipids and cell signaling. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(5):408–413. doi:10.1097/MOL.0000000000000443.

Sweeney JS. Dietary factors that influence the dextrose tolerance test: a preliminary study. *Arch Intern Med.* 1927;40:818–830. doi:10.1001/archinte.1927.00130120077005

T

Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr.* 2016;146(8):1560–1570. [PubMed] [PMC]

Tangye SG, Pelham SJ, Deenick EK, Ma CS. Cytokine-mediated regulation of human lymphocyte development and function: insights from primary immunodeficiencies. *J Immunol.* 2017;199:1949–1958.

Toftgard R. Hedgehog signalling in cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:1720–1731.

Tremblay F, Lavigne C, Jacques H, Marette A. Dietary cod protein restores insulin-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and GLUT4 translocation to the T-tubules in skeletal muscle of high-fat-fed obese rats. *Diabetes.* 2003;52:29–37.

Tremolière J, Serville Y, Jacquot R. *Manuel élémentaire de l'alimentation humaine. Tome 2 : Les aliments.* Paris : Éditions E.S.F.; 1975. 515 p.

U

Unni N, Arteaga CL. Is dual mTORC1 and mTORC2 therapeutic blockade clinically feasible in cancer? *JAMA Oncol.* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2525> (Epub ahead of print).

V

van der Pal KC, Koopman ADM, Lakerveld J, van der Heijden AA, Elders PJ, Beulens JW, Rutters F. Sleep characteristics and the metabolic syndrome in the general population: the New Hoorn study. *Sleep Med.* 2018;52:51–57.

van Gerwen J, Shun-Shion AS, Fazakerley DJ. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance. *Biochem Soc Trans.* 2023;51(3):1057–1069.

Vasefi M, Hudson M, Ghaboolian-Zare E. Diet associated with inflammation and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2019;3(1):299–309. [PubMed] [PMC]

Volker DH, FitzGerald PE, Garg ML. The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in Lew/SSN rats. *J Nutr.* 2000;130(3):559–565.

Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamine D et cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:58. doi:10.3389/fendo.2012.00058.

W

Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, Josse R, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos.* 2012;7(1):155–172.

Wang B, Jie Z, Joo D, Ordureau A, Liu P, Gan W, et al. TRAF2 and OTUD7B govern a ubiquitin-dependent switch that regulates mTORC2 signalling. *Nature.* 2017;545(7654):365–369.

Wang H, Guo W, Mitra J, Hegde PM, Vandoorne T, Eckelmann BJ, Mitra S, Tomkinson AE, Van Den Bosch L, Hegde ML. *Nat Commun.* 2018;9:3683.

Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Schatzkin A, Kolonel LN, Ascherio A. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2011;173:595–602.

Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 2010;285(4):2227–2231.

Wang Z, Guo J, Han X, Xue M, Wang W, Mi L, et al. Metformin represses the pathophysiology of AAA by suppressing the activation of PI3K/AKT/mTOR/autophagy pathway in ApoE(–/–) mice. *Cell Biosci.* 2019;9:68.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA guideline for the management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127–e248.

Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, Sabatini DM. Sestrin2 est un capteur de leucine pour la voie mTORC1. *Science.* 2016;351:43–48. doi:10.1126/science.aab2674.

Woolf SH, Purnell JQ. The good life: working together to promote opportunity and improve population health and well-being. *JAMA*. 2016;315:1706–1708. doi:10.1001/jama.2016.4263

X

Xie X, Hu H, Tong X, Li L, Liu X, Chen M, et al. The mTOR-S6K pathway links growth signalling to DNA damage response by targeting RNF168. *Nat Cell Biol*. 2018;20(3):320–331.

Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1).

Y

Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD008824.

Yamaguchi TP. Heads or tails: Wnts and anterior-posterior patterning. *Curr Biol*. 2001;11:713–724.

Z

Zeiss CJ. The apoptosis–necrosis continuum: insights from genetically altered mice. *Toxicol Pathol*. 2003;31(5):591–596.

Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Diet-dependent net acid load and risk of incident hypertension in United States women. *Hypertension*. 2009;54(4):751–755. [PubMed] [PMC]

Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamine D, récepteur de la vitamine D et barrières tissulaires. *Tissue Barriers*. 2013;1:e23118. doi:10.4161/tisb.23118.

Zhang Y, Zhang J, Xu K, Xiao Z, Sun J, Xu J, et al. PTEN/PI3K/mTOR/B7-H1 signaling pathway regulates cell progression and immuno-resistance in pancreatic cancer. *Hepatology*. 2013;60(127):1766–1772.

Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41:901–910. doi:10.1159/000452591.

Zhou Y, Wang Y, Zhou W, Chen T, Wu Q, Chutturghoon VK, et al. YAP promotes multi-drug resistance and inhibits autophagy-related cell death in hepatocellular carcinoma via the RAC1-ROS-mTOR pathway. *Cancer Cell Int*. 2019;19:179.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782–787. doi:10.1038/414782a.

Zoncu R, Bar-Peled L, Efeyan A, Wang S, Sancak Y, Sabatini DM. La protéine mTORC1 détecte les acides aminés lysosomaux par un mécanisme de l'intérieur vers l'extérieur qui nécessite l'ATPase H⁺ vacuolaire. *Science*. 2011;334:678–683. doi:10.1126/science.1207056.

Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(1):21–35.

Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci*. 2020;10(1):31.

ملخص

تُعتبر الإشارات الخلوية نظام اتصال معقد ودقيق يتيح للخلايا التواصل مع بيئتها وتنظيم وظائفها الحيوية، تعتمد هذه الآلية على مجموعة من التفاعلات الكيميائية والبيولوجية. تستجيب لمحفزات مثل المغذيات، الهرمونات، أو الإشارات البيئية، تشمل هذه المنظومة مسارات جزيئية متطورة مثل PI3K/Akt/mTOR، MAPK، JAK/STAT، و Wnt. التي تلعب دوراً في النمو، التكاثر، التمايز الخلوي، والحفاظ على التوازن الداخلي. في هذا السياق، تلعب التغذية دوراً محورياً في تعديل هذه المسارات، حيث تؤثر المغذيات الكبيرة (البروتينات و الدهون والكربوهيدرات) ، و المغذيات الصغرى (الفيتامينات والمعادن) وكذلك المركبات النشطة بيولوجياً مثل البوليفينولات على سلوك الخلايا من خلال تنظيم الإشارات الداخلية، وقد أظهرت الدراسة ان عناصر غذائية محددة قادرة على تعديل مسارات رئيسية مثل مسار الإنسولين، و mTOR، والسيرتونينات، فيؤثر في عمليات فسيولوجية أساسية كالإلتهاب، والاستجابة المناعية، والإجهاد التأكسدي. وتلعب هذه الآليات دوراً حاسماً في الوقاية من الأمراض الاستقلابية (كالسمنة و السكري) والامراض الالتهابية، والمناعية، بل وحتى السرطانية. ويهدف هذا البحث إلى تحليل تأثير المكونات الغذائية على تنظيم المسارات الإشارية الخلوية، واستكشاف انعكاساتها الفسيولوجية، بهدف إبراز دور التغذية كوسيلة وقائية فعالة ضد الأمراض. كما يبرز هذا البحث أيضاً أهمية تبني نهج تغذوي شخصي قائم على علم التغذية الجينومية (Nutrigenomics)، حيث تعد التغذية السليمة المبنية على أسس علمية وسيلة حديثة وفعالة للحفاظ على الصحة.

الكلمات المفتاحية : الإشارات الخلوية - المسارات الجزيئية - المغذيات - الإجهاد التأكسدي - التغذية الجينومية.

Abstract

Cell signaling is a complex and precise communication system that enables cells to interact with their environment and regulate vital functions. This mechanism relies on a series of chemical and biological interactions in response to stimuli such as nutrients, hormones, or environmental signals. It involves advanced molecular pathways such as PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JAK/STAT, and Wnt, which play key roles in growth, proliferation, cell differentiation, and maintaining homeostasis. In this context, nutrition plays a pivotal role in modulating these pathways. Macronutrients (proteins, fats, and carbohydrates), micronutrients (vitamins and minerals), and bioactive compounds such as polyphenols influence cell behavior by regulating internal signaling. Studies have shown that specific nutrients can modify key pathways such as insulin signaling, mTOR, and sirtuins, affecting fundamental physiological processes like inflammation, immune response, and oxidative stress. These mechanisms play a critical role in the prevention of metabolic diseases (such as obesity and diabetes), inflammatory and immune disorders, and even cancer. This research aims to analyze the impact of dietary components on the regulation of cellular signaling pathways and explore their physiological implications, highlighting the role of nutrition as an effective preventive tool against disease. Furthermore, this study underscores the importance of adopting a personalized nutritional approach based on nutrigenomics, where scientifically grounded dietary choices serve as a modern and effective means to maintain health.

Keywords :

Cell signaling – Molecular pathways – Nutrients – Oxidative stress – Nutrigenomics

Résumé :

La signalisation cellulaire est un système de communication complexe et précis qui permet aux cellules d'interagir avec leur environnement et de réguler leurs fonctions vitales. Ce mécanisme repose sur une série d'interactions chimiques et biologiques, en réponse à des stimuli tels que les nutriments, les hormones ou les signaux environnementaux. Il implique des voies moléculaires sophistiquées telles que PI3K/Akt/mTOR, MAPK, JAK/STAT et Wnt, qui jouent un rôle essentiel dans la croissance, la prolifération, la différenciation cellulaire et le maintien de l'homéostasie. Dans ce contexte, la nutrition joue un rôle central dans la modulation de ces voies. Les macronutriments (protéines, lipides et glucides), les micronutriments (vitamines et minéraux), ainsi que les composés bioactifs tels que les polyphénols, influencent le comportement cellulaire en régulant les signaux intracellulaires. Les études ont montré que certains nutriments spécifiques peuvent moduler des voies clés telles que la signalisation de l'insuline, la voie mTOR et les sirtuines, affectant ainsi des processus physiologiques fondamentaux comme l'inflammation, la réponse immunitaire et le stress oxydatif. Ces mécanismes jouent un rôle crucial dans la prévention des maladies métaboliques (comme l'obésité et le diabète), des maladies inflammatoires, immunitaires, et même cancéreuses. Cette recherche vise à analyser l'impact des composants nutritionnels sur la régulation des voies de signalisation cellulaire et à explorer leurs implications physiologiques, afin de mettre en évidence le rôle de la nutrition en tant qu'outil préventif efficace contre les maladies. Cette étude souligne également l'importance d'adopter une approche nutritionnelle personnalisée fondée sur la **nutrigénomique**, où une alimentation saine, basée sur des principes scientifiques, constitue un moyen moderne et efficace de préserver la santé.

Mots-clés :

Signalisation cellulaire – Voies moléculaires – Nutriments – Stress oxydatif – Nutrigénomique.