
CLINIC TERRAIN

Monographie scientifique

Optimiser la restauration du NAD+

Maîtrise de la consommation, équilibre des donneurs de méthyle et utilisation mitochondriale : une approche mécanistique

Version 1.1

22 références bibliographiques

15 chapitres

Données examinées jusqu'au 2026-08-13

www.clinicterrain.com/fr/recherche/nad/optimisation

Résumé

La restauration du NAD⁺ est souvent réduite à son apport : on choisit un précurseur ou l'on perfuse le dinucléotide, puis l'on suppose que la substance administrée produit une amélioration durable du fonctionnement intracellulaire. Ce modèle est incomplet. L'exposition vasculaire ou circulante doit composer avec le métabolisme extracellulaire, la distribution tissulaire et le transport entre compartiments. Elle s'accompagne d'une consommation enzymatique, et sa contribution aux réactions d'oxydoréduction dépend des systèmes métaboliques qui oxydent les substrats et transfèrent les équivalents réducteurs.

Cette monographie expose les bases biochimiques d'une optimisation de la restauration du NAD⁺, sans transformer une association fixe de compléments en prescription universelle. Elle examine plusieurs interventions conditionnelles : maîtrise d'une consommation active, continuité de l'apport en précurseurs, équilibre des donneurs de méthyle lors de l'élimination du nicotinamide, utilisation mitochondriale par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, et voie dépendante du magnésium qui relie l'ATP et le NAD⁺ au NADP(H). CD38, les PARP, les sirtuines, NNMT, SLC25A51, la NAD kinase, la coenzyme Q et les complexes déshydrogénases dépendants du lipoate sont étudiés selon leur rôle causal précis. L'apigénine, la TMG, le NR, le NMN, le magnésium, la PQQ, l'ubiquinol et l'acide R-alpha-lipoïque ne sont présentés ni comme interchangeables ni comme systématiquement nécessaires.

La hiérarchie suivie est causale. L'identité moléculaire et la chimie de la réaction viennent d'abord ; suivent le mécanisme cellulaire, l'exposition atteignable, la pharmacologie in vivo et la physiologie intégrée. Les études interventionnelles humaines servent à tester, en bout de chaîne, la traduction clinique pour la voie, la dose, la population et le critère effectivement étudiés. Il en résulte un cadre réfutable permettant de déterminer quelle étape pourrait être limitante chez une personne et quelle observation remettrait cette hypothèse en question.

Points essentiels

01 · L'apport ne garantit pas l'utilisation

L'exposition vasculaire directe modifie la voie d'entrée, mais ne démontre ni l'arrivée de la molécule intacte dans les cellules, ni son accès aux mitochondries, ni une production accrue d'ATP.

02 · La consommation peut dépasser les apports

CD38, les PARP, les sirtuines et d'autres enzymes consommatrices de NAD peuvent rendre la restauration transitoire lorsque la demande sous-jacente persiste.

03 · Chaque complément répond à une hypothèse particulière

L'apigénine, le NR, le NMN, la TMG, la coenzyme Q, la PQQ et le lipoate correspondent chacun à une proposition causale distincte. La biochimie du NAD ne justifie aucune association universelle.

04 · La méthylation s'évalue en termes de flux

NNMT relie l'élimination du nicotinamide à la SAM, à la SAH et à l'homocystéine, mais cette réaction ne démontre pas un épuisement systématique des donneurs de méthyle.

05 · La mitochondrie dépend d'une chaîne complète

Le couple NAD⁺/NADH, SLC25A51, les déshydrogénases, la coenzyme Q, l'oxygène et la capacité de phosphorylation fonctionnent de manière couplée.

06 · Le magnésium intervient dans la biochimie, sans preuve d'une absorption accrue

Les réactions utilisant le MgATP et la NAD kinase dépendante du magnésium relient le NAD⁺ au NADP(H). Elles ne prouvent pas que le magnésium augmente l'entrée cellulaire du NAD⁺ ou l'effet clinique d'une perfusion.

07 · La réponse observée doit pouvoir remettre le modèle en question

Un complément ne trouve sa place que si sa conséquence biochimique ou fonctionnelle attendue est définie puis réévaluée.

Sommaire

1. Périmètre de l'analyse et démarche scientifique
2. Apport, distribution et devenir intracellulaire
3. Les voies de consommation active du NAD⁺
4. Moduler CD38 : la place exacte de l'apigénine
5. Continuité des apports : le NR et le NMN comme précurseurs
6. Élimination du nicotinamide et équilibre des donneurs de méthyle
7. Du NADH au transfert d'électrons : la coenzyme Q
8. Déshydrogénases dépendantes du lipoate et acide R-alpha-lipoïque
9. PQQ et biogenèse mitochondriale
10. Magnésium, MgATP et voie du NADP(H)
11. Ordre d'administration et glutathion : quelle logique d'oxydoréduction ?
12. Physiologie intégrée : le terrain détermine l'étape limitante
13. Grille de décision mécanistique
14. Mettre l'hypothèse à l'épreuve du suivi
15. Conclusion scientifique

1. Périmètre de l'analyse et démarche scientifique

Cette publication est une monographie mécanistique, pas un catalogue de traitements. Elle porte sur le problème biochimique qui suit une tentative d'augmentation de la disponibilité du NAD⁺ : qu'est-ce qui détermine si un apport ponctuel ou prolongé persiste, atteint le compartiment pertinent et participe à des flux d'oxydoréduction utiles ? La question est plus précise et plus difficile que celle de l'importance biologique du NAD⁺. Le NAD⁺ est indispensable ; ce fait n'identifie pas l'étape limitante chez une personne donnée.

La hiérarchie des preuves commence par l'identité et la chimie. Il faut caractériser une molécule avant de lui attribuer un effet. La stœchiométrie des réactions et la spécificité enzymatique établissent ce qui peut se produire. Le mécanisme cellulaire situe la réaction. La pharmacologie détermine si la concentration pertinente atteint ce lieu pendant une durée suffisante. La physiologie intégrée examine comment les voies concurrentes modifient le résultat global. Les observations humaines interviennent en dernier et ne testent que la proposition complète effectivement mise en œuvre. Un résultat négatif à ce stade peut réfuter la traduction clinique dans des conditions définies sans effacer une réaction chimique démontrée ; un résultat positif ne peut pas créer un mécanisme manquant.

Optimiser ne signifie donc pas ajouter le plus grand nombre de substances. Il s'agit de repérer la contrainte la plus plausible, de choisir l'intervention minimale capable de la tester et de conserver la possibilité d'attribuer les effets observés. Les associations automatiques réduisent cette capacité d'analyse : un changement ne peut plus être rattaché à un composant, et une évolution défavorable ne peut plus être isolée sur le plan mécanistique.

2. Apport, distribution et devenir intracellulaire

L'administration intraveineuse contourne l'absorption digestive et produit une exposition vasculaire directe. Elle ne contourne ni la distribution plasmatique, ni les interfaces endothéliales, ni les ectoenzymes, ni le traitement rénal, ni le transport tissulaire. Dans l'étude métabolomique de perfusion chez l'humain, le NAD⁺ administré à environ 3 micromoles par minute disparaissait rapidement du plasma pendant au moins les deux premières heures. Les profils ultérieurs des métabolites et des urines étaient compatibles avec des activités glycohydrolase et pyrophosphatase [2]. La conclusion causale est une transformation extracellulaire du substrat administré, et non la saturation immédiate de tous les réservoirs intracellulaires.

La compartimentation est déterminante. Les réserves cytosoliques, nucléaires et mitochondriales de NAD échangent des informations, mais ne constituent pas un réservoir homogène unique. SLC25A51 est nécessaire au transport mitochondrial du NAD dans les cellules humaines ; sa perte diminue le NAD⁺ et le NADH mitochondriaux, altère la respiration dépendante du complexe I et réduit le flux du cycle de Krebs [1]. L'accès aux mitochondries relève donc d'un transport régulé. Cela explique aussi pourquoi la hausse d'un marqueur circulant lié au NAD ne peut pas être assimilée à une restauration de la capacité d'oxydoréduction mitochondriale.

Le NR et le NMN pris par voie orale alimentent les voies métaboliques de façon différente. Leur devenir dépend de leur identité chimique, de la digestion, de l'absorption, des conversions

extracellulaires ainsi que des transporteurs et des kinases présents. Une exposition prolongée aux précurseurs peut assurer la continuité des apports, mais ce n'est pas une version moins puissante d'une perfusion. Un apport ponctuel et une alimentation continue d'une voie répondent à des questions pharmacologiques distinctes.

3. Les voies de consommation active du NAD⁺

Le NAD⁺ n'est pas seulement recyclé entre ses formes oxydée et réduite ; il est aussi consommé de manière irréversible. Les PARP clivent le NAD⁺ lors de l'ADP-ribosylation, les sirtuines le consomment lors de la désacylation, CD38 hydrolyse des substrats liés au NAD, et SARM1 peut provoquer un effondrement des réserves axonales après une lésion. La restauration peut donc échouer parce que l'apport est insuffisant, la distribution limitée, l'utilisation altérée ou la consommation toujours excessive.

CD38 constitue une voie de consommation particulièrement importante, car son activité NADase relie l'état immunitaire, la sénescence et le métabolisme extracellulaire lié au NAD. Dans les modèles de vieillissement, des cellules immunitaires exprimant CD38 s'accumulent dans le tissu adipeux et le foie. Des signaux inflammatoires associés à la sénescence induisent cette accumulation, et la manipulation de CD38 modifie les concentrations tissulaires de NAD et de NMN [3,4]. La chaîne causale est étayée à plusieurs niveaux : identité enzymatique, consommation du substrat, origine cellulaire et conséquence tissulaire.

Cette chaîne conserve toutefois des limites. CD38 n'explique pas universellement le manque d'énergie, le brouillard mental ou le vieillissement biologique. L'activité des PARP, les troubles du sommeil, l'exposition à l'alcool, une maladie inflammatoire, une infection, la surcharge métabolique, une faible disponibilité des substrats, les médicaments et un déséquilibre entre effort et récupération peuvent entraîner des consommations différentes ou convergentes. Une démarche rationnelle recherche la voie plausible et mesurable, au lieu de considérer que chaque patient présente une activité élevée de CD38.

4. Moduler CD38 : la place exacte de l'apigénine

L'apigénine est une flavone aux multiples actions moléculaires. Des travaux sur enzyme purifiée et sur cellules montrent une inhibition de l'activité NADase de CD38, une augmentation du NAD⁺ intracellulaire et une modification de l'acétylation des protéines à des concentrations expérimentales micromolaires [5]. La proposition biochimique est donc réelle : l'apigénine peut inhiber CD38 dans des conditions d'essai définies. Le mécanisme est également cohérent dans les cellules où une quantité suffisante d'apigénine libre atteint CD38 et où cette enzyme contribue sensiblement à la consommation de NAD.

Cela ne valide pas à lui seul une dose orale exprimée en milligrammes. La formulation orale, l'absorption, la conjugaison, le métabolisme de premier passage, la concentration libre, la distribution tissulaire et la durée déterminent si l'on approche la plage inhibitrice expérimentale dans le compartiment pertinent. La plage de 50 à 100 mg parfois utilisée dans les protocoles de supplémentation ne peut pas se voir attribuer l'effet observé sur enzyme recombinante, en

culture cellulaire ou après administration intrapéritonéale simplement parce que la molécule porte le même nom.

Dans l'organisme, l'apigénine n'est pas non plus un outil sélectif permettant d'étudier uniquement CD38. Elle agit sur la signalisation inflammatoire, les flux calciques et d'autres systèmes enzymatiques. Des travaux récents sur des monocytes et des macrophages humains ont montré une inhibition de l'activation de NLRP3 qui persistait indépendamment de CD38 [6]. Ce résultat ne nie pas l'inhibition de CD38 ; il empêche d'attribuer tous les effets en aval à cette enzyme. La position défendable reste conditionnelle : l'apigénine est un candidat cohérent pour une intervention visant CD38, à condition de préciser sa formulation et son exposition, et de ne pas confondre la réponse attendue avec la preuve d'une action sélective sur la cible.

5. Continuité des apports : le NR et le NMN comme précurseurs

Le nicotinamide riboside et le nicotinamide mononucléotide peuvent alimenter les voies de recyclage, mais leur utilisation dépend des enzymes. Le NR doit être phosphorylé en NMN par les NR kinases. Dans certains systèmes, le NMN peut être déphosphorylé en NR à l'extérieur des cellules avant son entrée ; dans d'autres, des transports propres aux tissus peuvent contribuer à son utilisation. Tous deux conduisent au NAD⁺ grâce aux enzymes NMNAT. L'étape limitante ne correspond donc pas simplement à la position imprimée du précurseur sur un schéma métabolique : elle dépend de son identité, de l'exposition obtenue et de la capacité enzymatique du tissu.

Des études humaines montrent que le NR oral peut augmenter les métabolites sanguins liés au NAD, dont le NAAD, et modifier le métabolome tissulaire dans certaines situations. Ces observations attestent une action biochimique. Elles ne prouvent ni qu'un symptôme individuel est limité par le NAD, ni que tous les tissus bénéficient de la même restauration. La continuité est surtout cohérente lorsqu'une intervention ponctuelle est suivie d'un apport prolongé à la voie métabolique, dont l'action et la conséquence fonctionnelle peuvent être distinguées des autres changements.

Le choix d'un précurseur destiné à prolonger l'apport doit donc répondre à une limite précise : exposition insuffisante au substrat, difficultés d'observance, intolérance, conversion défectueuse, consommation active ou distribution tissulaire. Si aucune n'est identifiée, l'ajout d'un précurseur peut augmenter les métabolites mesurables sans corriger le facteur physiologique limitant.

6. Élimination du nicotinamide et équilibre des donneurs de méthyle

Les réactions qui consomment le NAD libèrent du nicotinamide. Celui-ci peut être recyclé par NAMPT ou méthylé par la nicotinamide N-méthyltransférase. NNMT transfère un groupe méthyle de la S-adénosylméthionine au nicotinamide, produisant du N1-méthylnicotinamide et de la S-adénosylhomocystéine. Cette réaction relie le renouvellement du NAD au cycle de la méthionine et peut modifier à la fois la disponibilité des précurseurs et l'environnement de méthylation défini par le rapport SAM/SAH [7]. L'augmentation de l'excrétion du nicotinamide méthylé pendant l'exposition au NAD⁺ intraveineux montre que cette voie d'élimination peut assurer un flux chez l'humain [2].

La TMG, ou bétaine, peut soutenir la reméthylation de l'homocystéine en méthionine par la bétaine-homocystéine méthyltransférase, principalement dans le foie et le rein. Il s'agit d'une réaction définie. Elle fournit un fondement rationnel, mais conditionnel, lorsque l'homocystéine est élevée ou augmente, que les apports en donneurs de méthyle sont insuffisants, que le statut en vitamines B est inadéquat, que l'élimination cumulée du nicotinamide est importante ou que le métabolisme hépatique modifie cet équilibre.

L'existence de cette réaction ne prouve pas que toute intervention visant le NAD épuise les donneurs de méthyle. Elle ne prouve pas non plus qu'il faille administrer automatiquement de la TMG avant chaque perfusion. La bétaine peut diminuer l'homocystéine, mais des effets sur les lipides dépendant de la dose ont également été observés [8,9]. Les folates, les vitamines B12 et B6, la choline, les apports protéiques et en méthionine, la fonction hépatique et le bilan lipidique initial doivent rester pris en compte. La TMG est donc une intervention ciblant un flux métabolique, pas un accompagnement rituel.

7. Du NADH au transfert d'électrons : la coenzyme Q

Le NAD⁺ acquiert des équivalents réducteurs lors de l'oxydation des substrats et devient du NADH. Au niveau du complexe I mitochondrial, le NADH cède des électrons qui entrent dans la chaîne respiratoire. La coenzyme Q, ou ubiquinone, est un transporteur d'électrons liposoluble qui reçoit les électrons des complexes I et II et les transfère vers le complexe III. La présence de NAD⁺ ne garantit donc pas, à elle seule, le transport d'électrons : activité des déshydrogénases, potentiel de membrane, complexes respiratoires, disponibilité de la coenzyme Q, oxygène et ATP synthase doivent fonctionner de façon couplée.

Le rôle biochimique de la coenzyme Q comme transporteur d'électrons est incontestable. Affirmer séparément qu'une supplémentation orale en ubiquinol améliore une fonction ciblée par l'apport de NAD exige des données pharmacologiques supplémentaires : statut initial, formulation, absorption intestinale, transport par les lipoprotéines, captation tissulaire et synthèse endogène. Le besoin biochimique en coenzyme Q n'équivaut pas à une carence universelle en coenzyme Q.

L'inférence appropriée reste conditionnelle. L'ubiquinol peut être pertinent lorsque la disponibilité du transporteur d'électrons paraît limitée, lorsqu'un médicament ou une maladie

modifie sa synthèse, ou lorsqu'une évolution fonctionnelle mesurée soutient l'hypothèse. Il ne doit pas être présenté comme un équipement métabolique que toute personne recevant du NAD⁺ devrait prendre.

8. Déshydrogénases dépendantes du lipoate et acide R-alpha-lipoïque

Le lipoate est lié de manière covalente à des complexes enzymatiques qui assurent des décarboxylations oxydatives. Les complexes pyruvate déshydrogénase et alpha-cétoglutarate déshydrogénase relient le carbone issu de la glycolyse et le flux du cycle de Krebs à la production d'acétyl-CoA, de succinyl-CoA et de NADH. Le lipoamide est réduit pendant la catalyse, puis réoxydé par la lipoamide déshydrogénase, avec réduction du NAD⁺ en NADH. Il s'agit d'un point de rencontre biochimique direct entre la chimie du lipoate et le couple d'oxydoréduction du NAD.

L'acide R-alpha-lipoïque apporté sous forme de complément est lié à cette chimie, mais il n'est pas identique au cofacteur lipoyle fixé à une enzyme. La captation, l'activation, le devenir mitochondrial et l'incorporation distinguent la molécule administrée du groupement prosthétique déjà assemblé sur un complexe déshydrogénase. L'acide R-alpha-lipoïque exerce aussi des effets d'oxydoréduction et de signalisation qui dépassent le remplacement d'un cofacteur.

Son ajout n'est donc cohérent sur le plan mécanistique que si la contrainte envisagée est explicite : altération de l'oxydation du pyruvate, contexte oxydatif particulier, défaut d'utilisation du lipoate ou autre étape métabolique définie. Affirmer globalement que l'acide R-alpha-lipoïque est nécessaire à l'assimilation du NAD⁺ confond plusieurs niveaux de causalité ; cette formulation doit être évitée.

9. PQQ et biogenèse mitochondriale

La pyrroloquinoléine quinone peut influencer la signalisation d'oxydoréduction et la biogenèse mitochondriale dans les systèmes cellulaires. Des travaux expérimentaux relient l'exposition à la PQQ à la phosphorylation de CREB, à une augmentation de l'expression de PGC-1alpha, aux facteurs respiratoires nucléaires et aux systèmes de transcription mitochondriale [12]. Ils identifient une voie de signalisation susceptible de modifier le contenu mitochondrial ou sa capacité de résistance.

La PQQ n'est pas un cofacteur humain du transport mitochondrial d'électrons comparable au NAD ou à la coenzyme Q. Sa classification biologique, son exposition et l'étendue de ses cibles doivent rester précises. Accroître un signal de biogenèse ne revient pas non plus à produire des mitochondries fonctionnelles : l'intégrité de l'ADN mitochondrial, l'import des protéines, l'assemblage des membranes, la mitophagie, l'apport de substrats et la demande respiratoire déterminent si l'augmentation du contenu en organites est utile.

La PQQ peut donc constituer une intervention de signalisation guidée par une hypothèse, mais pas un élément obligatoire d'une perfusion de NAD. La conséquence attendue doit être précisée,

par exemple une évolution d'un indicateur fonctionnel ou métabolique validé. Son absence doit réduire la justification d'une poursuite.

10. Magnésium, MgATP et voie du NADP(H)

Le magnésium n'est pas un facilitateur d'absorption du NAD⁺ intraveineux. L'administration intraveineuse contourne déjà l'absorption digestive, et le passage de l'exposition vasculaire aux cellules et aux organites reste régi par les transformations extracellulaires, le transport membranaire et la biologie des compartiments. Le magnésium intervient ailleurs dans la chaîne causale. Dans les cellules, les réactions dépendantes de l'ATP utilisent couramment de l'ATP complexé au magnésium. La NAD kinase humaine catalyse le transfert d'un phosphate de l'ATP au NAD⁺, produisant du NADP⁺ et de l'ADP. L'enzyme humaine étudiée exige un cation métallique divalent ; la NAD kinase isolée de neutrophiles humains était strictement dépendante du Mg²⁺ dans les conditions d'essai rapportées [20,21].

Cette réaction établit un lien biochimique direct entre les réserves de NAD⁺ et le NADP(H). Le NADPH fournit le pouvoir réducteur à la glutathion réductase, aux systèmes des thiorédoxines, aux biosynthèses réductrices et à de multiples réactions antioxydantes. Le lien est précis : la NAD kinase, l'ATP et un cation divalent compatible sont nécessaires à la synthèse du NADP⁺. L'inférence plus large doit rester conditionnelle. L'existence d'une chimie dépendante du magnésium ne montre pas que celui-ci est limitant chez une personne donnée, qu'une dose intraveineuse corrige le compartiment intracellulaire pertinent, ni que le magnésium administré après une perfusion augmente l'effet clinique du NAD⁺ reçu.

La question de la tolérance est encore distincte. Une petite étude rétrospective humaine a rapporté nausées, crampes abdominales, diarrhées, vomissements, augmentation de la fréquence cardiaque et oppression thoracique pendant la perfusion de NAD⁺, la durée de perfusion étant contrainte par les symptômes [22]. Elle ne comportait aucune comparaison avec le magnésium et ne peut donc pas établir un effet préventif de celui-ci. Le magnésium administré avant le NAD⁺ peut relever d'une hypothèse clinique fondée sur la physiologie neuromusculaire, les muscles lisses et le contexte électrolytique. Cette hypothèse doit être présentée comme telle, avec l'exposition, les contre-indications et l'effet attendu sur la tolérance. De même, le magnésium après le NAD⁺ constitue une proposition de soutien mécanistique centrée sur le MgATP et la NAD kinase, pas une preuve d'amélioration de l'absorption, de la rétention ou de l'efficacité clinique du NAD⁺.

11. Ordre d'administration et glutathion : quelle logique d'oxydoréduction ?

Le glutathion est le principal système tampon thiol de faible masse moléculaire dans de nombreux compartiments cellulaires. Ses formes réduite et oxydée participent à la détoxification des peroxydes et au maintien de l'état des groupements thiols des protéines. C'est le NADPH, et non le NADH, qui fournit le pouvoir réducteur à la glutathion réductase. Le NAD⁺, le NADH, le NADP⁺, le NADPH et le glutathion forment donc des systèmes d'oxydoréduction reliés, mais non interchangeables.

Un protocole qui administre le glutathion et le NAD⁺ à des jours différents peut répondre à des raisons pratiques ou de tolérance, mais la biochimie n'impose pas, à elle seule, un calendrier universel. Parler de séquençage des interventions d'oxydoréduction exige de préciser quelle réaction, quelle charge oxydative transitoire ou quelle mesure devrait différer lorsque les substances sont séparées. Sans ce lien, le calendrier relève d'une convention clinique et non d'une loi mécanistique.

La position scientifique la plus solide préserve cette distinction. Un soutien du glutathion peut être pertinent lorsque la charge oxydative, la capacité de synthèse, la disponibilité de la cystéine ou l'état d'oxydoréduction du glutathion paraît limitant. Il ne doit pas être automatiquement présenté comme neutralisant une poussée oxydative prévisible provoquée par toute perfusion de NAD⁺.

12. Physiologie intégrée : le terrain détermine l'étape limitante

Une même exposition administrée peut rencontrer des terrains biochimiques différents. L'inflammation peut augmenter CD38. Les lésions de l'ADN peuvent accroître la demande liée aux PARP. Un mauvais sommeil et les perturbations circadiennes peuvent modifier les oscillations liées à NAMPT. Le métabolisme de l'alcool modifie l'état d'oxydoréduction hépatique. L'insulinorésistance change les flux de substrats. Une carence en micronutriments peut limiter les déshydrogénases, la méthylation ou les systèmes antioxydants. Le déconditionnement peut réduire la demande mitochondriale même lorsque les systèmes moléculaires sont présents.

C'est pourquoi le jeûne, l'exercice en zone 2, le renforcement musculaire, les contraintes thermiques, la régularité du sommeil et la nutrition ne peuvent pas être ajoutés à une association universelle autour du NAD. Chacun modifie la physiologie par plusieurs voies. Ils peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline, la demande mitochondriale, la fonction vasculaire, la signalisation de l'autophagie ou l'organisation circadienne ; ils peuvent aussi être inadaptés en cas de dénutrition, de maladie aiguë, d'instabilité du système nerveux autonome ou de charge d'entraînement excessive. L'intervention doit découler de la contrainte identifiée.

Une démarche de précision distingue le déficit, l'apport, la distribution, la consommation et la réponse démontrée. Elle y ajoute l'utilisation : le compartiment pertinent peut-il convertir la disponibilité du NAD en flux d'oxydoréduction sans être freiné par un autre substrat, un transporteur, une enzyme, un transporteur d'électrons ou un problème d'apport en oxygène ? Cette question évite qu'une dose plus élevée devienne la réponse automatique à une défaillance du système.

13. Grille de décision mécanistique

Une intervention visant la consommation est envisagée lorsque l'inflammation, la signalisation associée à la sénescence, la demande liée aux lésions de l'ADN ou une autre voie NADase semble dominer la restauration. Son indicateur doit distinguer l'action biologique sur la cible d'une modification non spécifique des symptômes. Une intervention de continuité est envisagée lorsqu'un apport prolongé en précurseurs peut tester une limitation de l'approvisionnement. Une intervention sur la méthylation se justifie lorsque le flux NNMT, l'homocystéine, le statut nutritionnel ou le contexte hépatique rend pertinent l'équilibre des donneurs de méthyle. Une intervention sur l'utilisation mitochondriale est envisagée lorsque la liaison entre oxydation des substrats et transfert d'électrons semble limitante. Le magnésium n'est envisagé que si son statut, une fonction dépendante du MgATP, le contexte électrolytique ou une hypothèse définie de tolérance rend ce lien plausible ; la biochimie du NAD ne diagnostique pas, à elle seule, une limitation en magnésium.

Chaque intervention a une limite à ne pas franchir. La biologie de CD38 ne valide pas une dose d'apigénine non vérifiée. La réaction NNMT ne justifie pas l'ajout automatique de TMG. Le rôle de la coenzyme Q ne diagnostique pas une carence en CoQ. La chimie du lipoate ne prouve pas que l'acide R-alpha-lipoïque oral s'incorpore aux complexes enzymatiques. La signalisation PGC-1alpha ne démontre pas une biogenèse mitochondriale utile. Ces limites ne sont pas des réserves de principe : elles préservent la portée causale exacte de chaque fait.

Une association ne se justifie qu'une fois les hypothèses propres à chaque composant explicitées. Lorsque plusieurs facteurs limitants coexistent plausiblement, l'ordre choisi doit maximiser l'information : corriger une carence en amont, stabiliser les principales voies de consommation, introduire si possible une intervention permettant de départager les hypothèses, puis observer l'évolution attendue. Une association dont on ne peut pas séparer les composants ne permet pas de savoir lequel a fonctionné.

14. Mettre l'hypothèse à l'épreuve du suivi

Une démarche mécanistique devient une démarche de science clinique lorsqu'elle précise à l'avance ce qui contredirait sa propre hypothèse. Si une modulation visant CD38 est proposée, le suivi doit définir l'indicateur indirect accessible ou la conséquence fonctionnelle attendue, en reconnaissant les actions de l'apigénine indépendantes de CD38. Si un soutien des donneurs de méthyle est proposé, l'homocystéine, le statut en vitamines B et les lipides doivent évoluer de façon cohérente. Si l'on vise l'utilisation mitochondriale, la fonction doit s'améliorer sans aggravation d'une intolérance aux substrats, d'un surentraînement ou d'une instabilité d'oxydoréduction. Si le magnésium est proposé pour améliorer la tolérance de la perfusion, il faut consigner le moment des symptômes, le débit de perfusion, l'exposition au magnésium et le critère d'échec prédéfini. Une meilleure tolérance ne peut pas être rebaptisée preuve d'une arrivée accrue de NAD⁺ dans les cellules.

Le résultat pertinent n'est pas nécessairement une moyenne de population, et ce n'est pas non plus un témoignage. Il s'agit d'une évolution individuelle datée, reposant sur des définitions stables et un délai plausible, avec consignation de l'observance et de l'exposition, identification

des changements concurrents et règle explicite d'arrêt ou de révision. Le mouvement d'un biomarqueur sans cohérence fonctionnelle peut indiquer une action biologique sans démontrer un succès. Une amélioration fonctionnelle sans la variation biochimique attendue peut signifier que le mécanisme initialement proposé était erroné.

Les études humaines réalisées en bout de chaîne restent utiles : elles peuvent estimer la fréquence et l'ampleur de la traduction clinique pour une intervention définie et révéler des effets indésirables non anticipés par un mécanisme étroit. Elles restent à ce stade de la chaîne, car elles ne peuvent pas, à elles seules, résoudre l'identité chimique, compenser une exposition inadéquate ou expliquer la causalité. La force de la conclusion dépend de la hiérarchie complète, et non d'un niveau isolé.

15. Conclusion scientifique

Optimiser la restauration du NAD⁺ ne revient pas à maximiser son apport. Il s'agit de coordonner rigoureusement l'approvisionnement, l'accès aux compartiments, la consommation active, l'équilibre des donneurs de méthyle, les systèmes mitochondriaux d'oxydoréduction et la réponse mesurée. La chaîne causale est la plus solide lorsque la molécule exacte, la réaction, la cible, le compartiment et l'exposition atteignable sont tous caractérisés.

CD38 constitue une cible crédible de consommation ; l'apigénine est un candidat modulateur réel, mais dont la pharmacologie reste incomplètement établie. NNMT relie biochimiquement l'élimination du nicotinamide à l'équilibre des groupes méthyle ; la TMG fournit un moyen conditionnel de reméthylation, pas un accompagnement obligatoire. Le magnésium participe aux réactions utilisant le MgATP et à la réaction de la NAD kinase qui établit la voie du NADP(H), sans devenir pour autant un complément universel du NAD⁺ ni prouver une meilleure absorption. La coenzyme Q et le lipoate occupent des positions indispensables dans le métabolisme énergétique ; leur supplémentation dépend du caractère effectivement limitant de leurs étapes respectives. La PQQ peut moduler la signalisation mitochondriale, mais n'appartient pas au fonctionnement biochimique central du NAD. Le NR et le NMN peuvent fournir un apport prolongé aux voies métaboliques, sans que l'on puisse supposer une correction dans tous les tissus ou de tous les symptômes.

La règle pratique est donc minimale et exigeante : identifier l'étape limitante, choisir l'intervention cohérente la plus restreinte, préserver l'attribution des effets et permettre au suivi de réfuter le modèle. C'est ainsi qu'une aide à la construction d'un protocole devient une approche médicale mécanistique, sans se transformer en brochure de compléments.

Références bibliographiques

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chowanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>
- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;513:486-493. PMID: 30975470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia*. 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD⁺-CD38 axis. *Am J Chin Med*. 2021. PMID: 34049472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism*. 2004;53:165-173. PMID: 14767867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys*. 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging*. 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>