

# Restauration du nicotinamide adénine dinucléotide en médecine mécanistique et clinique

Monographie intégrant la biochimie du NAD<sup>+</sup>, sa compartimentation, l'exposition intraveineuse, la continuité des apports oraux de précurseurs, les donneurs de méthyle, la qualité des préparations et le raisonnement clinique longitudinal

Autrice : Valentine Wibowo, chercheuse clinique

Affiliation : Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cekat Sehat, Bali, Indonésie

Révision médicale : dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH ; révision médicale terminée, approbation finale signée

Statut : monographie scientifique définitive, approuvée pour publication

Version : 3.1, définitive

Date limite de prise en compte des données : 12 août 2026

Usage prévu : doctrine scientifique, formation des cliniciens, préparation de recherches et raisonnement clinique structuré. Ce document ne constitue ni une prescription universelle ni un substitut à l'évaluation médicale.

Type de manuscrit : monographie mécanistique et translationnelle structurée ; il ne s'agit ni d'une revue systématique, ni de recommandations de pratique clinique, ni d'une communication promotionnelle.

Édition française intégrale préparée le 10 septembre 2026. Les déclarations d'approbation et de vérification reproduites dans ce document concernent le manuscrit anglais original.

## Résumé

Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) occupe une place singulière dans la biologie humaine. Il est à la fois un cofacteur d'oxydoréduction, un déterminant du transfert d'énergie, un substrat pour les enzymes de signalisation et de réparation, et un métabolite dont la signification biologique dépend du tissu, du compartiment cellulaire, de l'état redox et des vitesses de synthèse et de consommation. La restauration du NAD<sup>+</sup> constitue donc une stratégie clinique plausible, mais elle se prête mal aux raisonnements simplistes. Une augmentation du NAD<sup>+</sup> dans le sang total témoigne d'une action sur la cible biochimique ; elle ne prouve pas, à elle seule, une restauration mitochondriale, la disparition des symptômes ou une modification de l'évolution d'une maladie.

Cette monographie intègre six domaines de données : la biochimie établie ; la distribution cellulaire et subcellulaire ; la pharmacologie propre à chaque voie d'administration ; les interventions chez l'être humain ; la sécurité et les données contradictoires ; enfin, la réponse longitudinale des patients. L'autorisation réglementaire est consignée comme un fait opérationnel, sans servir de substitut à la vérité biochimique ou à la valeur clinique. Réciproquement, la plausibilité mécanistique n'est pas assimilée d'emblée à une efficacité clinique. Chaque conclusion est rattachée au niveau de preuve qui la soutient effectivement.

La proposition clinique centrale est de considérer la restauration du NAD<sup>+</sup> comme un ensemble organisé d'interventions plutôt que comme un produit isolé. Le NAD<sup>+</sup> intraveineux provoque une exposition extracellulaire aiguë ; il est rapidement métabolisé et sa vitesse d'administration est souvent limitée par la tolérance. Le nicotinamide riboside (NR) et le nicotinamide mononucléotide (NMN) oraux peuvent modifier plus lentement et durablement le métabolome circulant du NAD. Certaines études montrent aussi des changements mesurables dans le muscle squelettique ou dans les signaux cérébraux liés au NAD. La triméthylglycine (TMG, bétaine) n'est pas un accompagnement obligatoire. Son emploi comme donneur de méthyle dépend du devenir du nicotinamide, de l'homocystéine, des statuts en folates et en vitamine B12, du contexte hépatique et rénal, des apports alimentaires de groupements méthyle et de l'évolution du bilan lipidique.

Les essais chez l'être humain confirment régulièrement une action biochimique du NR et du NMN sur leur cible, tandis que les résultats fonctionnels restent hétérogènes, variables selon les populations et souvent nuls. Les données sur le NAD<sup>+</sup> intraveineux lui-même sont nettement plus limitées : une petite étude pilote métabolomique montre sa disparition rapide du plasma et la formation de métabolites en aval ; une série clinique rétrospective décrit des symptômes digestifs liés au débit, une oppression thoracique et un allongement de la durée des perfusions. Aucun essai robuste portant sur les résultats cliniques n'établit le NAD<sup>+</sup> intraveineux comme traitement universel de la fatigue, du brouillard mental, du vieillissement ou des addictions.

Clinic Terrain propose donc le modèle de raisonnement clinique NAD-5D : Déficit, Délivrance, Distribution, Déperdition et Démonstration de la réponse. Ce modèle prévient des confusions fréquentes : assimiler l'administration à une délivrance intracellulaire, l'action biochimique à un bénéfice pour le patient, ou une réponse initiale à une restauration durable. Les soins ciblant le NAD sont surtout défendables lorsqu'ils s'intègrent dans un programme défini sur le plan mécanistique, soumis à un contrôle de qualité et dont les hypothèses peuvent être mises à l'épreuve dans le temps.

## Principaux résultats

- Le NAD constitue un réseau compartimenté, et non une quantité circulante unique. Les réserves cytosoliques, nucléaires et mitochondriales communiquent, sans être interchangeables ; une action mesurée dans le sang ne peut être assimilée automatiquement à une restauration des tissus ou des organites.
- Le NAD du sang total est un biomarqueur d'exposition, pas un biomarqueur validé du vieillissement humain. Une analyse publiée en 2026, portant sur sept cohortes, a montré sa remarquable stabilité avec l'âge et lors d'interventions sur le mode de vie, tout en confirmant sa réponse au NR [43]. Les résultats dans les tissus humains sont plus hétérogènes et dépendent fortement du tissu, du sexe, de la matrice et de la méthode de dosage [44-46].
- Le NAD intraveineux crée une exposition vasculaire contrôlée ; il ne démontre pas une délivrance intracellulaire de la molécule intacte. La principale étude métabolomique humaine décrit sa disparition rapide du plasma et la formation de métabolites en aval [6]. Les données contrôlées restent absentes pour les affirmations générales relatives à la fatigue, au brouillard mental, aux addictions ou au vieillissement en bonne santé.
- Le NR et le NMN oraux modifient de façon reproductible le métabolome circulant du NAD. Certaines études montrent une action musculaire ou cérébrale, mais les résultats cliniques vont de signaux positifs à des résultats explicitement nuls sur le critère principal [11-24,38-40,53-55].
- La TMG relève d'une indication conditionnelle. La NNMT relie mécaniquement le renouvellement du NAD au métabolisme monocarboné, mais les données humaines ne justifient pas une supplémentation obligatoire en donneurs de méthyle. Sa pertinence dépend de l'homocystéine, du statut en vitamines B, de l'alimentation, du contexte hépatique et rénal et de la réponse lipidique [25-29,40].
- Le cancer exige une analyse propre à chaque contexte. Le NAD peut soutenir la résistance des tissus normaux, la réparation de l'ADN ou la réponse au traitement ; il peut aussi entretenir le métabolisme tumoral et, dans des modèles expérimentaux, la résistance thérapeutique. L'analyse du risque doit dépendre du type de tumeur, de l'état de la maladie et du mécanisme du traitement [31-37].
- L'unité clinique défendable est une expérimentation thérapeutique longitudinale dont l'hypothèse peut être réfutée. Le modèle NAD-5D de Clinic Terrain distingue Déficit, Délivrance, Distribution, Déperdition et Démonstration de la réponse, et impose la traçabilité du produit, des critères de résultat prédéfinis et des règles d'arrêt.

# Sommaire

1. Objet et périmètre
2. Constitution des données et méthode d'évaluation des connaissances
3. Le NAD<sup>+</sup> comme cofacteur redox et substrat consommé
4. Voies de biosynthèse et de récupération
5. Compartimentation cellulaire
6. Métrologie et interprétation des biomarqueurs
7. Vieillesse et consommation active du NAD
8. NAD<sup>+</sup> intraveineux
9. NR et NMN oraux
10. Métabolisme monocarboné et utilisation conditionnelle de la TMG
11. Le modèle de raisonnement clinique NAD-5D
12. Phénotypes cliniques et hypothèses vérifiables
13. Oncologie
14. Qualité des préparations
15. Mesure et mise à l'épreuve longitudinale des hypothèses
16. Protocole prospectif d'intelligence clinique
17. Atlas des données humaines
18. Matrice des affirmations, des preuves et des données contradictoires
19. Discussion
20. Conclusions
21. Responsabilité du manuscrit, déclarations et vérification
22. Références

# 1. Objet et périmètre

Cette monographie clinique mécanistique n'est ni un document commercial ni un guide conventionnel d'efficacité thérapeutique. Elle répond à quatre questions :

- Que sait-on avec certitude, sur le plan biologique, de la synthèse, du transport, de la compartimentation et de la consommation du NAD<sup>+</sup> ?
- À quoi chaque voie d'administration expose-t-elle réellement l'organisme ?
- Quels résultats ont été démontrés chez l'être humain, lesquels restent des signaux et lesquels relèvent d'extrapolations non étayées ?
- Comment un clinicien doit-il déterminer si une stratégie ciblant le NAD est cohérente pour un patient donné et si elle fonctionne ?

La monographie traite du NAD<sup>+</sup> intraveineux, du NMN oral, du NR oral et du recours conditionnel aux donneurs de méthyle. Elle ne considère pas tous les dérivés de la vitamine B3 comme interchangeables. L'acide nicotinique, le nicotinamide, le NR, le NMN, le NADH et le NAD<sup>+</sup> entrent dans le réseau par des enzymes différentes, produisent des métabolites différents et présentent des profils distincts de tolérance et de preuves.

Le manuscrit distingue délibérément trois questions souvent confondues :

- La molécule ou son précurseur peut-il modifier le métabolome du NAD ?
- Cette modification atteint-elle le tissu et le mécanisme visés ?
- Cette action produit-elle un effet clinique significatif et durable ?

Une réponse affirmative à un niveau ne tranche pas la question au niveau suivant.

## 2. Constitution des données et méthode d'évaluation des connaissances

### 2.1 Sources des données

Le corpus de données a été constitué à partir :

- de recherches ciblées dans PubMed/MEDLINE jusqu'au 12 août 2026 ;
- d'études primaires de biochimie et de transport ;
- d'essais humains randomisés et contrôlés sur le NR et le NMN ;
- d'études humaines de pharmacocinétique, de métabolomique et de tolérance concernant les composés liés au NAD administrés par voie intraveineuse ;
- de revues systématiques utilisées pour cartographier les essais humains et repérer les résultats discordants ;
- du corpus scientifique interne de Clinic Terrain consacré aux mitochondries, à la biologie redox, à la méthylation, au terrain métabolique, à l'oncologie et à la pratique intraveineuse.

Les principaux blocs de recherche étaient les suivants, conservés en anglais pour permettre leur reproduction :

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;
- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

Ce travail n'est pas présenté comme une revue systématique PRISMA. Il s'agit d'une monographie mécanistique structurée. La reproductibilité des recherches, la date limite des données, le type d'étude et les données contradictoires sont néanmoins explicités pour permettre l'audit des mises à jour futures.

### **2.1.1 Critères d'éligibilité et règles d'extraction**

Les essais humains primaires ont été privilégiés pour les affirmations cliniques. Les études primaires de biochimie, de traçage isotopique, de génétique et de transport l'ont été pour les affirmations mécanistiques. Les revues systématiques ont servi à localiser les essais, à vérifier si une conclusion narrative résistait à l'agrégation des résultats et à identifier les discordances ; elles n'ont pas remplacé les études primaires lorsqu'un essai déterminant était disponible. Les études animales et cellulaires n'ont été retenues que lorsqu'elles établissaient un mécanisme, une distribution ou une limite de sécurité impossible à définir d'abord chez l'être humain pour des raisons éthiques ou pratiques.

Pour chaque étude humaine, l'extraction portait sur la population, l'effectif randomisé, le comparateur, l'intervention, la durée, le critère principal prédéfini, le résultat quantitatif, les événements indésirables, les sorties d'étude, le financement et les conflits déclarés. Les résultats secondaires et exploratoires sont identifiés comme tels. Une variation intragroupe statistiquement significative n'est pas considérée comme la preuve d'un effet thérapeutique lorsque la comparaison intergroupe pertinente est nulle. Une modification de biomarqueur n'est pas rebaptisée efficacité clinique.

### 2.1.2 Contrôle des biais

Cinq sources récurrentes de distorsion ont fait l'objet d'une recherche active de données contradictoires : les déséquilibres initiaux dans les petits essais ; la multiplicité des analyses sans correction ; les conflits liés aux promoteurs ou aux inventeurs ; les effets d'apprentissage et d'attente ; et la mise en avant sélective des répondants ou des critères secondaires. Les essais négatifs ont été délibérément conservés. Cette précaution est essentielle dans un domaine où l'action sur la cible est fréquente, les effectifs faibles et la hiérarchie des critères parfois brouillée.

### 2.1.3 Domaines de preuve

La monographie intègre les données par domaine, sans attribuer à une institution le monopole de la vérité : identité chimique et stœchiométrie ; mécanisme cellulaire ; pharmacocinétique humaine et action tissulaire ; résultats cliniques contrôlés ; sécurité et données contradictoires ; qualité des préparations ; et réponse longitudinale reproductible. Le statut réglementaire est rapporté lorsqu'il présente un intérêt opérationnel, sans recevoir de poids scientifique.

## 2.2 Hiérarchie des inférences

Clinic Terrain n'assimile pas une décision réglementaire à une vérité scientifique.

L'autorisation de mise sur le marché, la classification des produits et leur statut administratif comptent pour la conformité des activités et l'information des patients, mais ne déterminent pas l'existence d'un mécanisme biochimique.

La hiérarchie des inférences scientifiques est la suivante :

- Identité chimique et biochimique : la molécule, la réaction, l'enzyme et la stœchiométrie sont établies.
- Mécanisme cellulaire : la voie fonctionne dans un système biologique défini.
- Distribution et action sur la cible : l'intervention administrée atteint ou modifie le compartiment pertinent, ou un indicateur indirect défendable.
- Réponse biologique fonctionnelle : le métabolisme, la signalisation ou la physiologie évolue dans le sens prédit.
- Résultat pertinent pour le patient : les symptômes, les performances, les mesures de la maladie ou la qualité de vie s'améliorent de manière significative.
- Durabilité et reproductibilité : l'effet persiste, réapparaît lors d'une réintroduction ou se généralise au-delà d'une cohorte restreinte.

Les niveaux inférieurs ne sont pas écartés au seul motif qu'un grand essai de résultats cliniques manque. Les niveaux supérieurs ne sont pas présumés établis au seul motif que les niveaux inférieurs sont convaincants.

## 2.2.1 Axe indépendant de validation clinique

La profondeur de l'explication causale et la validation clinique répondent à des questions différentes ; elles sont donc présentées séparément. La première décrit l'identité, le mécanisme, la distribution et la réponse biologique. La seconde décrit la solidité des résultats humains pertinents pour les patients, pour une intervention, une voie, une population et un critère précis. Aucun de ces axes ne remplace l'autre.

| Classe clinique | Données humaines sur les résultats                                                                 | Conclusion autorisée                                                                     | Limite principale                                                                                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A               | Résultats humains contrôlés, reproduits, avec une puissance suffisante                             | Estimation d'effet propre à une population, une intervention, une voie et une indication | Ne prédit pas toutes les réponses individuelles et n'établit pas tous les mécanismes             |
| B               | Étude humaine contrôlée ou essais convergents présentant des limites substantielles                | Signal clinique humain ou action robuste sur la cible                                    | Puissance, durée, critère, comparateur ou réplication potentiellement limités                    |
| C               | Observation humaine non contrôlée ou petite étude physiologique                                    | Faisabilité, hétérogénéité, signal de sécurité ou hypothèse                              | Ne permet pas d'isoler de façon fiable l'effet du traitement                                     |
| D               | Aucun résultat thérapeutique direct ; association endogène humaine ou exposition voisine seulement | Pertinence contextuelle chez l'être humain                                               | L'effet d'un traitement exogène reste non testé                                                  |
| E               | Aucune donnée humaine adéquate d'exposition ou de résultat pour l'intervention et la voie exactes  | Proposition de recherche uniquement                                                      | Des données portant sur une identité, une voie ou un modèle voisins ne comblent pas cette lacune |

Un mécanisme biochimique solide peut coexister avec une validation clinique de classe D ou E. À l'inverse, un résultat clinique contrôlé ne corrige pas un défaut d'identité moléculaire, d'exposition ou de correspondance de la voie d'administration. Ce système à deux axes reprend le cadre épistémique de la monographie de Clinic Terrain sur les peptides ; il est appliqué ici à chaque affirmation concernant les interventions ciblant le NAD.

### 2.3 Vocabulaire du degré de confiance

- Établi : démontré à plusieurs reprises par des mesures directes, sans contradiction majeure.
- Étayé : données cohérentes provenant de plusieurs domaines, avec une incertitude résiduelle.
- Signal : résultat qui mérite d'être testé, mais qui n'est pas encore assez stable pour soutenir une conclusion générale.
- Conditionnel : dépend probablement du phénotype, de la voie, de la dose, du tissu ou de l'état initial.
- Non résolu : données rares, contradictoires ou reposant sur des indicateurs indirects inadéquats.
- Réfuté en tant qu'affirmation universelle : les données contredisent directement une formulation générale, même si des contextes plus restreints restent plausibles.

## 3. Le NAD<sup>+</sup> comme cofacteur redox et substrat consommé

Le NAD<sup>+</sup> et le NADH forment un couple redox central pour la glycolyse, l'oxydation du pyruvate, le cycle des acides tricarboxyliques, la bêta-oxydation et la phosphorylation oxydative. Le NAD<sup>+</sup> accepte un hydrure pour devenir du NADH ; le NADH transfère des équivalents réducteurs vers la chaîne respiratoire mitochondriale ou d'autres réactions redox. La quantité totale de NAD n'est donc qu'une dimension du problème. Le rapport NAD<sup>+</sup>/NADH, le flux à travers ce pool et l'état redox propre à chaque compartiment peuvent compter autant que la concentration totale.

Le NAD<sup>+</sup> est également consommé de façon irréversible. Les poly(ADP-ribose) polymérases l'utilisent pour la signalisation et la réparation des lésions de l'ADN. Les sirtuines le clivent pendant la désacylation. CD38 et les ectoenzymes apparentées métabolisent les substrats liés au NAD accessibles dans l'espace extracellulaire ou à la membrane. SARM1 peut déclencher un épuisement catastrophique du NAD dans les axones lésés. Ces réactions relient la disponibilité du NAD à l'entretien du génome, à la régulation épigénétique, à la signalisation calcique, à la fonction immunitaire et à l'intégrité neuronale.

Ce double rôle crée une ambiguïté clinique centrale. Une diminution du pool de NAD peut refléter une synthèse insuffisante, une consommation excessive, une redistribution entre compartiments, une modification des flux redox ou une combinaison de ces phénomènes. Augmenter l'apport de précurseurs peut corriger un état limité par l'approvisionnement, sans

nécessairement résoudre une consommation active entretenue par l'inflammation, les lésions de l'ADN, l'activation immunitaire, les troubles du sommeil, l'alcool, la surcharge métabolique ou un autre facteur de stress persistant.

Conclusion : le NAD<sup>+</sup> n'est pas simplement un « carburant cellulaire ». C'est un métabolite en réseau, continuellement synthétisé, transporté, réduit, oxydé et consommé. L'expression peut être compréhensible pour informer les patients, mais elle reste scientifiquement insuffisante pour le raisonnement clinique.

## 4. Voies de biosynthèse et de récupération

Les cellules humaines entretiennent leur NAD par plusieurs voies interconnectées.

### 4.1 Synthèse de novo

Le tryptophane peut emprunter la voie de la kynurénine et aboutir à l'acide quinolinique, qui est ensuite converti vers le NAD<sup>+</sup> par des étapes dépendant de KMO. Cette voie est coûteuse sur le plan métabolique et dépend fortement de la fonction hépatique, de la signalisation immunitaire, de la disponibilité des micronutriments et des voies concurrentes du métabolisme de la kynurénine. Une augmentation du flux de kynurénine ne garantit donc pas une augmentation de la synthèse du NAD.

### 4.2 Voie de Preiss-Handler

L'acide nicotinique est transformé par NAPRT en mononucléotide d'acide nicotinique, puis en NAD<sup>+</sup>. Cette voie diffère pharmacologiquement des voies des précurseurs amidés et ne doit pas être considérée comme équivalente à celles du NR ou du NMN.

### 4.3 Voie de récupération du nicotinamide

Le nicotinamide produit par les réactions qui consomment le NAD peut être recyclé en NMN par NAMPT, puis adénylé en NAD<sup>+</sup> par les enzymes NMNAT. Cette voie joue un rôle quantitatif important dans de nombreux tissus de mammifères. Elle explique pourquoi l'efficacité de la restauration du NAD peut dépendre non seulement de l'apport de précurseurs, mais aussi de l'activité de NAMPT, de la disponibilité de l'ATP, de l'expression enzymatique propre au tissu et de la vitesse à laquelle le nicotinamide est détourné vers la méthylation et l'excrétion.

## 4.4 Entrée du NR et du NMN dans le réseau

Le NR est phosphorylé en NMN par les nicotinamide riboside kinases. Dans certains contextes, le NMN peut être déphosphorylé en NR dans l'espace extracellulaire avant l'entrée dans la cellule, tandis que des mécanismes de transport direct peuvent intervenir dans certains tissus. La part respective du transport du NMN intact, de sa conversion extracellulaire et des transformations par le microbiote dépend du contexte. Dans des modèles cellulaires de mammifères, NRK1 limite l'utilisation du NR et du NMN exogènes ; le traçage isotopique y étaye une conversion extracellulaire du NMN en NR avant son absorption cellulaire [50]. L'administration orale ne peut donc pas se réduire à une voie universelle d'absorption.

Le domaine des précurseurs ne se limite pas au NR et au NMN. La trigonelline a été identifiée comme précurseur du NAD par traçage isotopique et dans des modèles mécanistiques, avec des associations observationnelles humaines concernant l'état musculaire [57]. Cela en fait une candidate à la recherche, sans démontrer une équivalence clinique ni en faire un substitut actuel aux essais d'intervention.

Conséquence clinique : choisir un précurseur revient à choisir une voie métabolique. La décision doit tenir compte du facteur limitant probable, sans supposer que la molécule la plus proche du NAD sur un schéma de voie est nécessairement le précurseur le mieux délivré à tous les tissus.

## 5. La compartimentation cellulaire change le sens de l'expression « augmenter le NAD »

Les pools de NAD du cytosol, du noyau et des mitochondries sont liés sur le plan fonctionnel, mais ne sont pas interchangeables. Les pools nucléaire et cytosolique peuvent communiquer par des intermédiaires diffusibles et par la synthèse locale. La membrane mitochondriale interne pose un problème de transport distinct.

L'identification de SLC25A51 comme transporteur mitochondrial du NAD chez les mammifères a établi que le NAD<sup>+</sup> intact peut entrer dans les mitochondries grâce à un transporteur régulé [1,30]. La perte génétique de SLC25A51 épuise le NAD mitochondrial, altère la chaîne respiratoire et modifie la production d'ATP. Réciproquement, modifier son activité peut redistribuer le NAD vers les pools cytosolique et nucléaire et modifier la réparation de l'ADN dépendante de PARP1 [2].

Ces résultats invalident un raisonnement courant : une augmentation mesurée du NAD plasmatique ou sanguin total ne prouve pas que le NAD mitochondrial a augmenté dans le tissu à l'origine des symptômes du patient. Le sang est un compartiment utile et accessible, mais il ne constitue pas un indicateur universel du cerveau, du muscle squelettique, du foie, des cellules immunitaires ou de la matrice mitochondriale.

La même distinction vaut pour le rapport NAD<sup>+</sup>/NADH. Le NAD total peut augmenter alors que les conditions redox d'un compartiment restent limitées par une surcharge en substrats, une hypoxie, un transport électronique défaillant ou une réoxydation insuffisante du NADH.

Établi : la biologie du NAD chez les mammifères est compartimentée, et SLC25A51 est un transporteur mitochondrial majeur du NAD.

Non résolu en clinique : dans quelle mesure une intervention intraveineuse ou orale donnée modifie le NAD mitochondrial d'un tissu humain symptomatique, et si cette modification constitue le médiateur causal d'un bénéfice clinique.

## 6. Métrologie et interprétation des biomarqueurs

### 6.1 L'analyte est indissociable de sa matrice

Parler d'un « taux de NAD » est incomplet si le compte rendu ne précise pas l'espèce chimique, la matrice biologique, la fraction cellulaire, la méthode de prélèvement, le délai de stabilisation, la procédure d'extraction et la plateforme analytique. Le sang total est dominé par le matériel cellulaire, particulièrement les érythrocytes ; le plasma, le sérum, les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), le muscle squelettique et la spectroscopie cérébrale explorent des espaces biologiques différents. Le NAD total, le NAD<sup>+</sup>, le NADH, le rapport NAD<sup>+</sup>/NADH, le NADP(H), le NMN, le NR, le NAAD et les produits méthylés d'élimination répondent à des questions différentes.

Les métabolites du NAD posent des difficultés analytiques. Les réactions d'oxydoréduction peuvent se poursuivre après le prélèvement, la lyse cellulaire peut redistribuer les analytes et un retard d'arrêt des réactions peut créer une activité biologique ex vivo. Les méthodes validées de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique améliorent la spécificité et la récupération, mais une mesure techniquement excellente ne résout pas une inadéquation tissulaire [58,59]. Une valeur précise dans le sang total reste une valeur dans le sang total.

### 6.2 Biomarqueurs d'exposition, d'état et de résultat

Trois usages doivent être distingués :

- Biomarqueur d'exposition : démontre qu'une intervention a modifié un métabolome du NAD accessible à la mesure. Le NAD du sang total et le NAAD remplissent souvent cette fonction après une prise orale de NR [49].
- Biomarqueur d'état : estime une condition biologique pertinente avant traitement. Le NAD du sang total n'a pas été validé comme marqueur universel d'une limitation tissulaire en NAD ou du vieillissement biologique humain [43].
- Biomarqueur de résultat : prédit un bénéfice pertinent pour le patient ou participe à sa médiation. Une augmentation du NAD circulant n'a pas été validée comme critère de substitution universel pour l'énergie, la cognition, la performance physique ou la modification de l'évolution d'une maladie.

La confusion entre ces catégories constitue l'erreur d'interprétation centrale de la médecine commerciale du NAD.

### 6.3 NAD du sang total et vieillissement

Les données contradictoires récentes les plus rigoureuses proviennent de Trętowicz et de ses collègues, qui ont utilisé une méthode validée d'UHPLC couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution dans sept cohortes humaines indépendantes. Le NAD du sang total est resté remarquablement stable avec l'âge et lors des interventions sur le mode de vie, tout en augmentant après supplémentation en NR, comme attendu [43]. Ce résultat étaye son emploi comme marqueur d'exposition tout en remettant en question son utilisation comme marqueur de l'état de vieillissement.

Les études humaines antérieures ne sont pas simplement « erronées » : elles mesuraient des cohortes, des matrices ou des tissus différents. Une étude de 1 518 participants a décrit des associations entre NAD sanguin total et âge dépendant du sexe, avec une diminution plus nette chez les hommes [44]. Des prélèvements cutanés pelviens humains ont montré une diminution tissulaire liée à l'âge, associée au stress oxydatif et à l'activité de PARP [45]. Les études de spectroscopie par résonance magnétique du phosphore indiquent des différences liées à l'âge ou des associations physiologiques du NAD cérébral ; leurs mesures restent toutefois limitées, dépendantes de la méthode et non interchangeables avec celles du sang [46]. La synthèse scientifiquement correcte est celle d'une hétérogénéité tissulaire, et non d'une courbe universelle de diminution.

### 6.4 Mesures distinguant les compartiments

Les biocapteurs codés génétiquement montrent que le NAD libre peut être mesuré séparément dans le noyau, le cytosol et les mitochondries, et que ces pools répondent différemment [47]. Le traçage isotopique et les perturbations de SLC25A51 montrent aussi que le NAD mitochondrial peut tamponner ou redistribuer le système cellulaire plus large [1,2,30,48]. Ces outils ne sont pas des examens cliniques courants, mais ils définissent la limite de l'inférence : une mesure systémique ne peut, à elle seule, identifier le compartiment intracellulaire symptomatique.

### 6.5 Exigences minimales de compte rendu

Toute mesure du NAD réalisée par Clinic Terrain et destinée à une interprétation scientifique devrait consigner : l'état à jeun ou après repas ; l'heure ; l'exercice récent et la consommation d'alcool ; le tube de prélèvement ; le délai d'arrêt des réactions ou de congélation ; la température de conservation et les cycles de congélation-décongélation ; la matrice et la fraction ; la méthode de dosage ; les étalons internes ; les unités ; la procédure de référence du laboratoire ; et le délai depuis la dernière exposition. Les mesures successives devraient, autant que possible, utiliser la même matrice et la même méthode.

Conclusion métrologique : une augmentation du NAD sanguin peut confirmer une exposition biochimique. Elle ne permet pas, à elle seule, de diagnostiquer un déficit en NAD, de le localiser, de prouver une délivrance mitochondriale ou de certifier un bénéfice clinique.

## 7. Vieillesse et problème de la consommation active

Les variations du NAD avec l'âge ne sont pas uniformes entre les tissus ou les personnes ; les graphiques populaires attribuant une baisse fixe en pourcentage à chaque âge ne sont pas scientifiquement défendables. L'étude de 2026 portant sur sept cohortes n'a trouvé aucune relation significative avec l'âge dans le sang total [43], tandis que d'autres études humaines rapportaient des associations dépendant du tissu, du sexe ou de la méthode [44-46]. Il est donc inapproprié de diagnostiquer un déficit en NAD défini par l'âge ou d'affirmer à un patient que son NAD tombe nécessairement à un pourcentage donné à un certain âge. Le vieillissement demeure un contexte de risque mécanistique, et non un diagnostic biologique déduit de la date de naissance.

Sur le plan mécanistique, plusieurs facteurs sont néanmoins bien étayés. L'expression de CD38 et son activité NADase augmentent dans plusieurs modèles de vieillissement. Les facteurs sécrétés par les cellules sénescents peuvent induire CD38 dans les macrophages et d'autres cellules non sénescents. Dans les tissus murins, l'accumulation de cellules inflammatoires exprimant CD38 contribue à la diminution du NAD liée à l'âge [3-5]. Les lésions de l'ADN peuvent accroître la demande des PARP. L'activation immunitaire chronique peut simultanément augmenter la consommation et réorienter le métabolisme du tryptophane. Une baisse de l'activité de NAMPT, une régulation circadienne altérée, la surcharge métabolique et la dysfonction mitochondriale peuvent encore limiter la récupération. Dans les systèmes expérimentaux, l'expression de NAMPT et le NAD cellulaire oscillent sous contrôle circadien ; cela justifie de considérer les horaires de sommeil et les perturbations circadiennes comme des modificateurs potentiels, plutôt que comme de simples détails de mode de vie [52]. SARM1 constitue une source distincte de consommation neuronale : l'augmentation du rapport NMN/NAD après une lésion active son activité NADase intrinsèque et peut provoquer un effondrement métabolique axonal qui s'auto-entretient [51]. Ce mécanisme est établi dans les neurones expérimentaux et les modèles de lésion axonale ; il n'explique pas de façon générique le brouillard mental.

Il en découle un principe thérapeutique important : restaurer les apports sans maîtriser la consommation peut produire une correction biochimique transitoire, sans restauration durable. Si l'activité inflammatoire, la dette de sommeil, l'exposition à l'alcool, une infection persistante, la surcharge glycémique, les effets médicamenteux ou une dysfonction endocrinienne non traitée continuent d'augmenter la demande, les expositions répétées au NAD peuvent apporter des bénéfices décroissants.

La question clinique initiale devrait donc être : « Pourquoi ce patient est-il susceptible d'être limité par le NAD, dans quel tissu et par quel mécanisme ? », avant de demander quelle quantité administrer.

## 8. NAD<sup>+</sup> intraveineux : ce que la voie d'administration établit et ce qu'elle n'établit pas

### 8.1 Exposition extracellulaire aiguë

L'administration intraveineuse contourne l'absorption digestive et crée une exposition vasculaire directe. Cette affirmation est pharmacologiquement exacte. Elle ne justifie pas l'expression « biodisponibilité cellulaire de 100 % ». Avant toute conclusion sur la délivrance intracellulaire, la molécule perfusée reste soumise à la distribution plasmatique, aux interfaces endothéliales, au métabolisme extracellulaire, au traitement rénal et aux ectoenzymes.

Dans la principale étude pilote métabolomique humaine, huit participants ont reçu 750 mg de NAD<sup>+</sup> sur six heures, à environ 3 µmol/min [6]. Pendant au moins les deux premières heures, le NAD<sup>+</sup> perfusé a été rapidement et complètement retiré du plasma à ce débit. Le profil des métabolites concordait avec une dégradation extracellulaire, notamment une augmentation du nicotinamide, des produits liés à l'ADP-ribose et de l'excrétion de nicotinamide méthylé. Cette étude démontre le métabolisme du substrat perfusé. Elle n'établit pas quelle quantité de NAD intact est entrée dans un tissu ou un organe donné.

### 8.2 La tolérance apporte une information dépendante du débit

Une étude rétrospective de 2026 a comparé quatre jours consécutifs de NAD<sup>+</sup> intraveineux à 500 mg avec du NR intraveineux dans un cadre commercial [7]. Le NAD<sup>+</sup> intraveineux était associé à davantage de symptômes digestifs modérés à sévères, d'oppression thoracique et d'augmentation de la fréquence cardiaque pendant la perfusion, avec une durée moyenne de perfusion plus longue que pour le NR intraveineux. Les symptômes disparaissaient après la perfusion. L'étude apporte des données de tolérance en conditions réelles, mais elle est limitée par son caractère rétrospectif, ses faibles effectifs, les effets de sélection et ses critères exploratoires.

L'intolérance au débit ne doit pas être réduite à une gêne. Elle constitue une information pharmacodynamique. Des symptômes qui apparaissent lorsque l'administration s'accélère et diminuent lorsque le débit baisse indiquent que le pic d'exposition extracellulaire ou la production rapide de métabolites compte. La réponse pratique est un ajustement individuel du débit et une réévaluation, plutôt qu'un calendrier universel.

### 8.3 Ce qui n'a pas été démontré

Aucun essai contrôlé robuste portant sur les résultats cliniques n'établit le NAD<sup>+</sup> intraveineux lui-même comme traitement universel de la fatigue, du brouillard mental, du vieillissement en bonne santé, de la récupération après addiction ou de la « régénération cellulaire ». La revue systématique de 2026 sur les interventions liées au NAD a retrouvé une action biochimique constante des précurseurs oraux, mais aucun essai admissible portant sur les résultats du NAD<sup>+</sup> lui-même, intraveineux ou intramusculaire, pour des indications de lutte contre le vieillissement ou de bien-être [8].

Cette absence ne prouve pas qu'aucun patient ne puisse en bénéficier. Elle signifie que le clinicien ne peut pas s'appuyer uniquement sur des résultats publiés à l'échelle d'une population pour justifier l'usage. Celui-ci doit être présenté comme un essai thérapeutique surveillé et cohérent sur le plan mécanistique, avec des objectifs et des critères de réfutation prédéfinis.

## 8.4 Place défendable du NAD+ intraveineux

Le NAD+ intraveineux se conçoit surtout comme une composante d'exposition aiguë au sein d'un programme plus large de restauration. Ses avantages défendables sont l'administration contrôlée, l'exposition vasculaire directe, l'ajustement immédiat du débit et la possibilité d'une observation rapprochée. La délivrance tissulaire, la dose et la fréquence optimales, l'effet fonctionnel durable et le phénotype des répondeurs restent non résolus.

La voie intraveineuse n'est donc ni magique ni dénuée de sens. Elle constitue une exposition pharmacologique distincte dont la valeur dépend de la sélection des patients, de la qualité de la préparation, du débit, de l'organisation des interventions associées et de la réponse mesurée.

# 9. NR et NMN oraux pour assurer la continuité des apports

La cinétique et le profil de preuves des précurseurs oraux diffèrent nettement de ceux du NAD+ intraveineux. Le NR et le NMN oraux ne sont pas simplement des versions moins puissantes d'une perfusion : ils apportent des substrats de façon soutenue aux voies métaboliques.

## 9.1 Action biochimique sur la cible

La première étude pharmacocinétique humaine a montré des modifications du métabolome sanguin du NAD dépendant de la dose après des prises orales uniques de NR de 100, 300 et 1 000 mg, et a identifié le NAAD comme marqueur sensible d'une reconstitution effective [49]. Plusieurs essais humains randomisés ont ensuite montré que le NR oral augmente les métabolites liés au NAD dans le sang total selon la dose [9-12]. Chez des adultes en bonne santé d'âge moyen ou avancé, une prise quotidienne de NR augmentait les métabolites circulants du NAD et était généralement bien tolérée sur plusieurs semaines. Chez des hommes âgés, 1 000 mg/jour pendant 21 jours modifiaient le métabolome musculaire du NAD et les signatures transcriptomiques inflammatoires, sans améliorer la bioénergétique mitochondriale [12]. Chez des participants en surpoids ou insulino-résistants, d'autres essais retrouvaient une action métabolomique, mais aucune amélioration de la sensibilité à l'insuline ou de la respiration mitochondriale du muscle squelettique [13,14].

Les essais sur le NMN montrent eux aussi une action sur la cible circulante. Chez des femmes ménopausées prédiabétiques, 250 mg/jour pendant dix semaines amélioraient la captation musculaire du glucose stimulée par l'insuline et la signalisation dans un petit essai randomisé [15]. Une critique méthodologique soulignait un important déséquilibre initial de graisse hépatique entre les groupes, ce qui réduit la confiance dans une interprétation causale

générale [16]. D'autres études rapportaient des signaux concernant la vitesse de marche, le sommeil, le poids, la pression artérielle ou la rigidité artérielle, mais les critères principaux étaient parfois nuls et les cohortes petites [17-19]. Les méta-analyses jusqu'en 2024 retrouvaient des augmentations constantes des biomarqueurs liés au NAD, sans amélioration fiable de la glycémie à jeun, de l'insuline, de l'HbA1c ou des lipides dans des essais principalement courts et de faible effectif [20,21]. Une étude pilote sur l'hypertension, chez 54 participants prenant 1 000 mg/jour de NR pendant six semaines, n'améliorait pas le critère principal de pression artérielle systolique diurne par rapport au contrôle ; les observations sur la vitesse de l'onde de pouls et la pression nocturne restaient des tendances ou des analyses post hoc [56].

Les données de sécurité à court terme couvrent plusieurs contextes, sans trancher l'efficacité à long terme. Un essai randomisé de phase I a testé 3 000 mg/jour de NR pendant quatre semaines chez vingt personnes atteintes de la maladie de Parkinson [40]. Une petite étude d'escalade de dose associant NR et ptérostilbène dans l'insuffisance rénale aiguë a documenté une action biochimique et une tolérance à court terme, mais n'était pas conçue pour établir l'efficacité thérapeutique [41]. Ces études élargissent la plage d'exposition observée ; elles ne justifient pas l'emploi courant de fortes doses.

## 9.2 Exposition cérébrale

L'essai de phase I NADPARK a rapporté que 1 000 mg/jour de NR pendant 30 jours étaient bien tolérés et produisaient une augmentation variable du NAD cérébral mesuré par spectroscopie par résonance magnétique du phosphore, avec des modifications du métabolisme cérébral et des marqueurs inflammatoires [22]. Une autre étude spectroscopique aiguë retrouvait une augmentation du NAD cérébral quatre heures après 900 mg de NR chez dix volontaires sains [23]. Une étude pharmacocinétique de phase I publiée en 2026, portant sur le NR ou le NMN à 1 200 mg/jour chez douze participants, décrivait une accumulation sanguine plus lente, un plateau après environ deux semaines et des augmentations cérébrales mesurables après quatre semaines [24]. Ces études sont importantes parce qu'elles dépassent la seule mesure sanguine, mais elles restent petites et n'établissent pas un bénéfice cognitif durable.

## 9.3 L'hétérogénéité fonctionnelle ne signifie pas que la voie métabolique échoue

Les études explicitement négatives précisent le modèle plutôt qu'elles ne l'affaiblissent. Chez 14 personnes âgées présentant des limitations physiques, un mélange de tryptophane, d'acide nicotinique et de nicotinamide pendant 32 jours augmentait le méthyl nicotinamide musculaire, sans augmenter le NAD musculaire, la respiration mitochondriale ou l'efficacité de l'exercice [53]. Chez 32 adultes de 55 à 80 ans, 1 000 mg de NR et 200 mg de ptérostilbène par jour augmentaient les métabolites liés au NAD dans le sang total, sans améliorer le recrutement des cellules souches musculaires, la récupération de la force ou la régénération histologique après une lésion expérimentale [54]. Dans une étude pilote chez 20 personnes présentant un trouble cognitif léger, le NR multipliait le NAD sanguin par 2,6, sans modifier la cognition [55]. Ces essais montrent pourquoi l'exposition, l'état tissulaire et les résultats doivent être rapportés séparément.

Le schéma récurrent des études humaines est cohérent :

- l'action biochimique sur la cible est fréquente ;
- l'action tissulaire est démontrée dans certains contextes ;
- le bénéfice fonctionnel varie ;
- les effets généraux contre le vieillissement ne sont pas prouvés.

Cela n'est pas contradictoire. La limitation en NAD n'est pas le seul déterminant de la fonction et peut ne pas être le facteur limitant dominant chez chaque patient. On ne doit pas attendre d'une augmentation du NAD seule qu'elle normalise une fatigue due à une carence en fer, une dysfonction thyroïdienne, une apnée du sommeil, une inflammation non contrôlée, un apport calorique insuffisant, des effets médicamenteux ou une dépression majeure.

## 9.4 Organisation de la continuité

Le NR ou le NMN oral peut assurer une continuité lorsque l'objectif clinique est de maintenir l'apport de substrats entre des interventions aiguës. Le choix doit reposer sur la tolérance, l'identité du produit, la dose effectivement étudiée, l'observance, la réponse mesurée et le facteur limitant plausible de la voie. Il ne doit pas dépendre uniquement de la proximité du précurseur avec le NAD sur un schéma ou d'affirmations commerciales sur l'absorption.

# 10. Métabolisme monocarboné, élimination du nicotinamide et utilisation conditionnelle de la TMG

## 10.1 Le lien biochimique

Les réactions qui consomment le NAD libèrent du nicotinamide. Celui-ci peut être recyclé par NAMPT ou méthylé par la nicotinamide N-méthyltransférase (NNMT). La NNMT transfère un groupement méthyle de la S-adénosylméthionine (SAM) au nicotinamide, produisant du N1-méthylnicotinamide et de la S-adénosylhomocystéine (SAH). Cette réaction relie donc le renouvellement du NAD au cycle de la méthionine et à la gestion cellulaire des donneurs de méthyle [25].

La TMG, ou bétaine, peut céder un groupement méthyle par la bétaine-homocystéine méthyltransférase, principalement dans le foie et le rein, afin de convertir l'homocystéine en méthionine. Cette voie biochimique existe réellement. Elle ne prouve pas que toute personne recevant du NAD, du NR ou du NMN manque de groupements méthyle ou ait besoin de TMG.

## 10.2 Les données humaines s'opposent à une supplémentation automatique

Dans une analyse en double aveugle contre placebo portant sur 29 personnes atteintes de la maladie de Parkinson, du NR à forte dose pendant une courte période n'entraînait pas d'altération délétère de l'homéostasie de la méthylation de l'ADN, y compris chez les participants porteurs de variants courants de MTHFR [26]. Les études de NR à plus long terme n'ont pas non plus montré de perturbation constante du métabolisme monocarboné [10,11]. Ces résultats réfutent l'affirmation universelle selon laquelle les précurseurs du NAD « épuisent les groupements méthyle » de manière inévitable.

En parallèle, la métabolomique du NAD intraveineux montre une augmentation de l'excrétion de nicotinamide méthylé [6], et la réaction de la NNMT est biochimiquement établie. Une charge conditionnelle reste donc plausible lorsque le renouvellement est élevé, les apports de méthyle limités, l'homocystéine élevée ou le traitement hépatique altéré.

## 10.3 La TMG présente des bénéfices et des contreparties

Les essais randomisés montrent que la bétaine peut réduire l'homocystéine. Une méta-analyse retrouvait une baisse groupée d'environ 1,23  $\mu\text{mol/L}$  avec au moins 4 g/jour pendant six semaines ou plus [27]. Une autre synthèse retrouvait des effets à plus faible dose, mais aussi une augmentation du cholestérol total et du LDL à plus forte exposition [28]. Dans des études contrôlées, 6 g/jour augmentaient le LDL-cholestérol d'environ 0,36 mmol/L et les triglycérides d'environ 0,14 mmol/L après six semaines [29].

La TMG n'est donc pas un accompagnement rituel sans conséquence. C'est une intervention ciblée, avec un objectif biochimique et des contreparties mesurables.

## 10.4 Position de Clinic Terrain

La TMG est envisagée en présence d'un ou plusieurs des éléments suivants :

- homocystéine élevée ou en augmentation ;
- forte exposition cumulée aux précurseurs avec augmentation de l'élimination du nicotinamide méthylé ;
- faibles apports alimentaires en choline ou en bétaine, ou contexte insuffisant en protéines et en méthionine ;
- insuffisance en folates, en vitamine B12 ou en vitamine B6 à corriger ;
- contexte hépatique ou génétique modifiant le métabolisme monocarboné ;
- profil clinique reproductible suggérant une perte de bénéfice au cours d'une exposition prolongée ciblant le NAD, après évaluation des explications plus directes.

La TMG est réévaluée si le bilan lipidique s'aggrave, s'il n'existe aucun besoin biochimique, si l'accumulation d'interventions associées brouille la causalité ou si la correction d'un déficit plus directement en cause suffit.

Conclusion : la TMG est un soutien conditionnel des apports de méthyle, et non une composante automatique de tout programme NAD.

## 11. Le modèle de raisonnement clinique NAD-5D

Clinic Terrain propose un modèle à cinq domaines pour éviter un raisonnement centré uniquement sur l'administration.

### 11.1 Déficit

Quels éléments étayent un état limité par le NAD ? L'âge et la charge inflammatoire peuvent en faire partie, mais l'analyse doit aussi couvrir le phénotype, l'alimentation, l'exposition à l'alcool, les médicaments, le sommeil, l'état métabolique, la fonction des organes et, lorsque c'est possible, les mesures métaboliques directes ou indirectes. Les symptômes seuls ne sont pas spécifiques.

### 11.2 Délivrance

Quel substrat est délivré, par quelle voie, à quel débit, à quelle dose et pendant combien de temps ? Le NAD<sup>+</sup> intraveineux, le NR oral et le NMN oral sont des expositions distinctes. L'identité du produit et la dose réellement délivrée relèvent de ce domaine.

### 11.3 Distribution

Quel tissu et quel compartiment faut-il atteindre pour que l'hypothèse clinique soit vraie ? Quelle mesure directe ou quel indicateur indirect défendable permettra d'établir l'action sur la cible ? Le NAD du sang total n'est pas automatiquement une mesure cérébrale ou mitochondriale.

### 11.4 Déperdition

Quels processus peuvent consommer ou détourner le pool ? Les domaines pertinents incluent l'inflammation associée à CD38, l'activation des PARP et les lésions de l'ADN, le stress oxydatif, l'infection, la surcharge métabolique, un mauvais sommeil, l'alcool, le déséquilibre entre exercice et récupération, l'élimination du nicotinamide par NNMT et les autres demandes métaboliques concurrentes.

### 11.5 Démonstration de la réponse

Une réponse reproductible a-t-elle été observée aux niveaux biochimique, physiologique et pertinent pour le patient ? A-t-elle persisté ? Existait-il une relation avec la dose ou le débit ? L'effet disparaissait-il à l'arrêt et réapparaissait-il à la réintroduction ? Un marqueur objectif évoluait-il dans le sens prédit ? Quel résultat réfuterait l'hypothèse de travail ?

Le modèle se veut multiplicatif dans son principe. Une bonne délivrance ne compense pas automatiquement une hypothèse erronée de déficit, une distribution non pertinente, une consommation non maîtrisée ou l'absence de réponse.

## 12. Phénotypes cliniques et hypothèses vérifiables

### 12.1 Fatigue et manque d'énergie

La fatigue n'est pas un diagnostic de déficit en NAD. Une hypothèse défendable ciblant le NAD exige que les causes fréquentes et importantes aient été évaluées : anémie et statut martial, fonction thyroïdienne, quantité et qualité du sommeil, infection ou inflammation, dysrégulation glycémique, adéquation nutritionnelle, effets médicamenteux, limitation cardiopulmonaire, trouble de l'humeur et surentraînement.

Une composante liée au NAD devient plus plausible lorsque la fatigue s'associe à un stress métabolique, à une mauvaise récupération, à une modification post-infectieuse, à un déclin lié à l'âge ou à une réponse reproductible à une exposition antérieure ciblant le NAD. Même alors, la réponse doit être évaluée à l'aide de mesures fonctionnelles, et pas seulement d'une impression.

### 12.2 Brouillard mental et plaintes cognitives

Les études sur le NR établissent que le NAD cérébral peut être modifié chez l'être humain [22-24]. Elles ne prouvent pas qu'un brouillard mental non spécifique soit généralement dû à une insuffisance cérébrale en NAD. Les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression, les dysfonctions thyroïdiennes, les carences en fer ou en B12, l'inflammation post-virale, la variabilité glycémique, les effets médicamenteux et les maladies neurodégénératives restent des explications concurrentes.

Les mesures longitudinales utiles peuvent inclure une échelle standardisée de symptômes, une tâche de vitesse de traitement ou d'attention, des mesures du sommeil, du fonctionnement au travail et de la chronologie par rapport à l'intervention. Une sensation passagère de clarté peut avoir une pertinence clinique, sans être équivalente à une modification de l'évolution de la maladie.

### 12.3 Dysfonction métabolique

Certains essais sur le NMN montrent des signaux de sensibilité à l'insuline, tandis que les analyses groupées sont largement nulles pour les mesures usuelles de glucose et de lipides [15,20,21]. Une méta-analyse de 2026 sur la pression artérielle retrouvait une diminution groupée modeste de la pression diastolique et un signal systolique limité à un groupe d'âge, mais les données restaient préliminaires [42]. La conclusion correcte est celle d'un effet conditionnel, ni d'une efficacité universelle ni d'un échec universel. Le phénotype métabolique initial, la limitation tissulaire en NAD, la durée et les changements de mode de vie associés modifient probablement la réponse.

### 12.4 Récupération et performance physique

Les essais humains montrent des modifications des métabolites du NAD dans le muscle squelettique et du métabolisme de l'acétylcarnitine, mais la respiration mitochondriale, la sensibilité à l'insuline et les performances restent souvent inchangées [12-14]. Une affirmation de performance exige donc une mesure directe du domaine concerné, plutôt qu'une extrapolation à partir d'un biomarqueur.

## 12.5 Vieillessement en bonne santé

Le métabolisme du NAD recoupe plusieurs caractéristiques du vieillissement, notamment la dysfonction mitochondriale, l'instabilité génomique, l'altération de la détection des nutriments, la sénescence cellulaire et l'inflammation. Cette pertinence en réseau en fait une cible sérieuse de la gérosceince. Elle n'établit pas qu'augmenter le NAD sanguin ralentit le vieillissement humain, prolonge la vie ou inverse une horloge d'âge biologique. L'objectif approprié est de préserver ou de restaurer une fonction définie, plutôt que de promettre un rajeunissement non mesuré.

## 13. Oncologie : ni interdiction générale ni assurance désinvolte

Les cellules normales et malignes ont besoin de NAD. Les tumeurs peuvent dépendre de la récupération médiée par NAMPT, du transport mitochondrial du NAD, de l'activité des PARP et de la résistance au stress soutenue par le NAD. SLC25A51 est surexprimé dans plusieurs cancers et peut soutenir le métabolisme mitochondrial et la croissance tumorale dans des systèmes expérimentaux [31]. La dépendance à NAMPT constitue une vulnérabilité thérapeutique dans plusieurs modèles tumoraux [32,33]. Une étude animale de 2022 a rapporté une augmentation de la fréquence des tumeurs et des métastases cérébrales dans un modèle de cancer du sein triple négatif avec supplémentation en NR [34]. Une étude de 2026 sur le cancer du pancréas a montré que les dérivés de la vitamine B3 pouvaient soutenir la résistance à la chimiothérapie dans des modèles expérimentaux [35].

La relation ne va pas dans un seul sens. D'autres modèles rapportent une prévention des lésions de l'ADN ou une amélioration de la réponse au traitement avec les précurseurs du NAD [36,37]. Cette contradiction apparente est biologiquement plausible : restaurer le NAD peut protéger un tissu normal dans un contexte, corriger un déficit favorisant la cancérogenèse dans un autre ou soutenir la résistance métabolique d'une tumeur établie dans un troisième.

La conclusion de Clinic Terrain dépend donc du contexte :

- un cancer actif ou récemment traité exige une évaluation tenant compte de l'oncologie ;
- le type tumoral, le mécanisme du traitement et son calendrier comptent ;
- les interventions ciblant le NAD ne doivent pas être présentées comme intrinsèquement procancéreuses ou anticancéreuses ;
- leur utilisation concomitante avec un traitement cytotoxique, ciblant les PARP ou le métabolisme exige une réflexion mécanistique explicite ;
- l'incertitude doit conduire à une analyse individualisée du risque, plutôt qu'à une peur fondée sur des slogans.

Cette position est scientifiquement plus défendable qu'une exclusion automatique ou qu'une assurance générale.

## 14. La préparation fait partie de l'intervention scientifique

Une conclusion clinique est ininterprétable si le produit administré n'est pas suffisamment caractérisé. La qualité de la préparation n'est donc pas un simple élément administratif ; elle fait partie de l'inférence causale.

Pour une préparation liée au NAD réalisée pour un patient donné, le dossier scientifique minimal devrait comprendre :

- le fournisseur et la chaîne de traçabilité ;
- l'identification du lot et de la série de fabrication ;
- le certificat d'analyse rattaché au lot ;
- le contrôle d'identité et le dosage quantitatif ;
- le profil d'impuretés et les résidus pertinents ;
- les contrôles de stérilité et d'endotoxines pour les produits parentéraux ;
- les conditions de conservation, la protection contre la lumière et l'historique des températures ;
- la fiche de reconstitution, le diluant, la concentration finale et la justification de la durée limite d'utilisation ;
- l'inspection visuelle et la libération par un professionnel de la pharmacie habilité ;
- la dose exacte administrée, le débit, les horaires et toute interruption ;
- le relevé des événements indésirables et de la réponse, relié dans le temps au même lot.

Le certificat d'analyse ne doit pas être traité comme un PDF décoratif. L'identité de l'analyte, la méthode, les limites d'acceptation, le laboratoire, la date et le lien avec le lot doivent être lisibles et auditable. Un certificat générique ou sans lien avec le lot administré ne peut pas établir l'identité du produit.

Lorsque Clinic Terrain approvisionne et réalise une préparation, cette traçabilité permet de relier la tolérance ou l'effet observé à un produit défini. Cette démarche est scientifiquement supérieure à un raisonnement fondé sur une « perfusion de NAD » non identifiée.

## 15. Mesure et mise à l'épreuve longitudinale des hypothèses

Les chapitres 15 et 16 transposent le cadre mécanistique en observation prospective : hypothèses prédéfinies, résultats mesurables, attribution temporelle, évaluation contrefactuelle et règles explicites d'arrêt. Ils sont inclus parce que l'observation reproductible fait partie de la méthode scientifique, et non pour décrire un processus administratif ou commercial.

## 15.1 Modèle initial

L'évaluation initiale doit être guidée par les hypothèses plutôt que reposer sur un bilan indifférencié. Selon le phénotype, les domaines pertinents peuvent inclure :

- la numération formule sanguine, le bilan martial et le contexte B12/folates ;
- les fonctions rénale et hépatique ;
- la glycémie à jeun, l'insuline, l'HbA1c et le bilan lipidique ;
- la fonction thyroïdienne ;
- les marqueurs inflammatoires interprétés dans leur contexte ;
- l'homocystéine si un soutien par donneurs de méthyle est envisagé ;
- les données de sommeil, d'activité et de récupération ;
- des mesures standardisées des symptômes et des fonctions ;
- le métabolome du NAD ou des mesures de recherche apparentées, lorsqu'ils sont disponibles et analytiquement crédibles.

## 15.2 Dossier de perfusion aiguë

Le dossier doit consigner la formulation, le lot, la concentration, la dose, les heures de début et de fin, les changements de débit, les constantes, les symptômes, les interventions et la récupération. La mention « bien toléré » est insuffisante si des ajustements de débit cliniquement pertinents ont eu lieu.

## 15.3 Hiérarchie de la réponse

- Exposition confirmée : le produit prévu et la dose prévue ont été délivrés.
- Action biochimique : le métabolite pertinent ou son indicateur indirect a changé.
- Action fonctionnelle : la physiologie ou la performance a changé.
- Bénéfice pour le patient : le symptôme ou la capacité ciblée s'est amélioré de manière significative.
- Durabilité : l'amélioration a persisté au-delà d'un effet aigu non spécifique.

## 15.4 Critères de réfutation

L'hypothèse de travail doit être révisée lorsque :

- des expositions répétées, correctement délivrées, ne produisent aucune réponse sur la cible ;
- seul un effet subjectif transitoire apparaît, sans changement fonctionnel ou durable ;
- les biomarqueurs évoluent sans l'effet physiologique prédit ;
- les effets indésirables dépassent le bénéfice visé ;
- un autre diagnostic explique mieux le phénotype ;

- une complexité croissante est nécessaire pour maintenir une explication initiale fragile ;
- le patient s'améliore après correction d'un autre facteur limitant identifié, indépendamment de l'exposition ciblant le NAD.

L'absence de réponse constitue une information. Elle doit permettre de préciser le modèle, plutôt que déclencher une augmentation automatique des doses.

## 16. Protocole prospectif d'intelligence clinique

### 16.1 Objectif

Le système d'intelligence clinique de Clinic Terrain doit convertir les soins courants en données longitudinales prêtes à être analysées, sans présenter l'observation comme une randomisation. L'objectif est de déterminer quelles configurations initiales, voies d'administration et combinaisons de dose et de débit sont associées à un bénéfice reproductible, à une absence de réponse ou à une intolérance, et de mettre en évidence les hypothèses qui échouent.

### 16.2 Jeu minimal de données prospectives

Chaque épisode de soins doit comporter cinq ensembles reliés :

- Terrain initial : indication, durée et sévérité ; diagnostics concurrents ; sommeil, alimentation, alcool, activité et infection récente ; médicaments et compléments ; contexte hépatique, rénal, hématologique, thyroïdien, glycémique et pertinent pour la méthylation.
- Identité de l'intervention : source, lot, lien avec le certificat d'analyse, dosage, dossier de préparation, diluant, concentration, dose, voie, débit, horaires, interventions associées et toute interruption du débit.
- Pharmacologie immédiate : constantes, apparition et disparition des symptômes, relation au débit, mesures de secours et délai avant la sortie.
- Résultats visés : un critère principal pertinent pour le patient choisi avant l'exposition ; des critères secondaires fonctionnels et biochimiques ; l'instrument de mesure et le seuil de pertinence clinique.
- État longitudinal : suivi à intervalles prédéfinis, durabilité, observance des apports oraux de continuité, événements indésirables, évolution des facteurs de consommation, arrêt et réintroduction lorsque cela convient sur le plan clinique.

### 16.3 Profondeur de la consultation

Un épisode limité à l'acte consigne l'exposition et la sécurité. Une consultation brève y ajoute une indication circonscrite, les causes concurrentes fréquentes et un résultat cible. Une consultation approfondie construit l'hypothèse mécanistique complète, le modèle des compartiments et de la consommation, le contexte biologique, le plan longitudinal et les règles d'arrêt. Le logiciel doit préciser explicitement cette profondeur afin que des dossiers peu documentés ne conduisent pas à surestimer la confiance analytique.

## 16.4 Classes de réponse prédéfinies

- Répondeur biochimique uniquement : le métabolite cible change sans atteindre le résultat fonctionnel ou pertinent pour le patient prédéfini.
- Répondeur clinique aigu : le résultat cible s'améliore pendant la fenêtre d'exposition, sans durabilité établie.
- Répondeur durable : l'amélioration dépasse le seuil prédéfini et persiste au suivi.
- Répondeur limité par le débit : un bénéfice potentiel s'accompagne d'une intolérance reproductible dépendante du débit, nécessitant une stratégie d'exposition modifiée.
- Non-répondeur : exposition adéquate sans réponse cible significative.
- Indéterminé : données manquantes, intervention associée majeure, défaut d'observance ou événement concurrent non contrôlé empêchant l'attribution.

Ces catégories doivent être attribuées selon des règles déterministes définies avant l'analyse agrégée. « Répondeur » ne doit jamais signifier qu'une observation favorable quelconque a été trouvée après examen des données.

## 16.5 Rigueur causale

Les données longitudinales de soins courants sont vulnérables à la régression vers la moyenne, aux attentes, aux traitements concomitants, à la récupération spontanée et au suivi sélectif. Clinic Terrain peut renforcer l'inférence par des mesures initiales répétées, des fenêtres fixes de suivi, des seuils de résultat prédéfinis, des séries temporelles interrompues intra-individuelles, des arrêts et réintroductions lorsque cela est sûr, le rattachement aux lots, le recueil complet des non-répondeurs et la consignation explicite des données manquantes. Le système doit conserver les observations négatives avec la même fidélité que les positives.

## 16.6 Publications de recherche

La première publication défendable devrait être une cohorte observationnelle prospective ou un article méthodologique, plutôt qu'une affirmation rétrospective de taux de réussite. Elle devrait publier le dictionnaire de données, les définitions déterministes des réponses, les règles relatives aux données manquantes, la classification des événements indésirables et le plan statistique avant de présenter les résultats. Des analyses ultérieures propres à chaque phénotype pourront ensuite tester les hypothèses issues de NAD-5D, sans transformer la pratique clinique en preuve promotionnelle.

## 17. Atlas des données humaines

| Intervention                 | Population et méthode                                        | Exposition                        | Résultat directement étayé                                                          | Limite importante                                                                   |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| NAD+ IV [6]                  | 8 adultes ; étude pilote métabolomique ouverte               | 750 mg sur 6 h                    | Élimination rapide du plasma ; métabolites du NAD en aval et MeNAM urinaire         | Aucun contrôle ; aucun critère de délivrance tissulaire ou d'efficacité clinique    |
| NAD+ IV comparé au NR IV [7] | Cohorte commerciale rétrospective                            | 500 mg par jour pendant 4 jours   | Davantage de symptômes limitant le débit et perfusions plus longues avec le NAD+ IV | Étude rétrospective ; petit effectif ; biomarqueurs exploratoires                   |
| NR [11]                      | Adultes sains d'âge moyen ou avancé ; essai croisé randomisé | 1 000 mg/jour pendant 6 semaines  | Augmentation du métabolome du NAD dans le sang total ; tolérance généralement bonne | Petit effectif ; critères cliniques exploratoires                                   |
| NR [12]                      | 12 hommes âgés ; essai croisé randomisé                      | 1 000 mg/jour pendant 21 jours    | Modification du métabolome et du transcriptome du muscle squelettique               | Aucune amélioration de la bioénergétique mitochondriale                             |
| NR [13]                      | Hommes obèses insulino-résistants ; essai randomisé          | 2 000 mg/jour pendant 12 semaines | Aucun bénéfice significatif sur le NAD musculaire ou les mitochondries              | Phénotype métabolique masculin spécifique                                           |
| NR [14]                      | 13 adultes en surpoids ou obèses ; essai croisé              | 1 000 mg/jour pendant 6 semaines  | Modification des métabolites musculaires et de l'acétylcarnitine                    | Aucune amélioration de la sensibilité à l'insuline ou de la fonction mitochondriale |
| NMN [15]                     | 25 femmes ménopausées prédiabétiques ; essai randomisé       | 250 mg/jour pendant 10 semaines   | Amélioration de la sensibilité musculaire à l'insuline et de la signalisation       | Petit effectif ; déséquilibre initial important de graisse hépatique                |

| Intervention                        | Population et méthode                                                              | Exposition                                           | Résultat directement étayé                                                     | Limite importante                                                                                     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NMN [18]                            | 60 personnes âgées ; essai randomisé                                               | 250 mg/jour pendant 12 semaines                      | Hausse du NAD sanguin ; signaux secondaires sur la marche et le sommeil        | Aucune différence sur le critère principal de pas sur place ; salariés du promoteur parmi les auteurs |
| NMN [19]                            | 36 adultes sains d'âge moyen ; essai randomisé                                     | 250 mg/jour pendant 12 semaines                      | Action sur les métabolites du NAD ; tendance sur la rigidité artérielle        | Aucune différence intergroupe significative de vitesse de l'onde de pouls                             |
| NR [22]                             | 30 patients récemment diagnostiqués avec Parkinson ; essai randomisé de phase I    | 1 000 mg/jour pendant 30 jours                       | Augmentation variable du NAD cérébral et action multi-omique                   | Phase I ; puissance insuffisante pour l'efficacité clinique                                           |
| NR [23]                             | 10 adultes sains ; spectroscopie aiguë                                             | 900 mg en prise unique                               | Augmentation du NAD cérébral à 4 h                                             | Très petit effectif ; effet aigu ; aucun critère clinique                                             |
| NR/NMN [24]                         | 12 participants sains ou atteints de Parkinson ; pharmacocinétique de phase I      | 1 200 mg/jour pendant 4 semaines                     | Plateau sanguin vers 2 semaines ; augmentation du NAD cérébral vers 4 semaines | Très petit effectif ; exploration                                                                     |
| NR [38]                             | 58 participants avec COVID long ; essai randomisé                                  | 2 000 mg/jour jusqu'à 20 semaines                    | NAD multiplié par 2,6 à 3,1                                                    | Aucun bénéfice cognitif significatif ; taux élevé d'abandons                                          |
| NR [39]                             | 40 patients atteints de BPCO ; essai randomisé                                     | 6 semaines                                           | Réduction de l'IL-8 dans les expectorations par rapport au placebo             | Contexte pathologique spécifique ; implications fonctionnelles à suivre                               |
| Mélange en équivalents niacine [53] | 14 personnes âgées avec altération fonctionnelle physique ; essai croisé randomisé | 207,5 mg d'équivalents niacine/jour pendant 32 jours | Augmentation du MeNAM musculaire                                               | Résultats nuls sur le NAD musculaire, la respiration et l'efficacité de l'exercice                    |

| Intervention                          | Population et méthode                        | Exposition                                                                                  | Résultat directement étayé                                                         | Limite importante                                                                                                  |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NR + ptérostilbène [54]               | 32 adultes de 55 à 80 ans ; essai randomisé  | NR 1 000 mg + ptérostilbène 200 mg/jour ; avant et pendant 30 jours après la lésion induite | Augmentation des métabolites liés au NAD dans le sang total                        | Aucun effet sur les cellules souches musculaires, la récupération de la force ou la régénération histologique      |
| NR et trouble cognitif léger [55]     | 20 personnes âgées ; étude pilote randomisée | Augmentation progressive jusqu'à 1 000 mg/jour pendant 10 semaines                          | NAD sanguin multiplié par 2,6 ; aucun excès d'événements indésirables              | Cognition inchangée ; résultat sur le débit sanguin cérébral non maintenu après prise en compte de la multiplicité |
| NR à forte dose et Parkinson [40]     | 20 participants ; essai randomisé de phase I | 3 000 mg/jour pendant 4 semaines                                                            | NAD sanguin augmenté jusqu'à 5 fois ; aucun événement indésirable modéré ou sévère | Signal symptomatique confondu avec les horaires de lévodopa ; brevets déclarés par les inventeurs                  |
| Métriologie du NAD sanguin total [43] | Sept cohortes humaines indépendantes         | Données observationnelles et d'interventions sur le mode de vie                             | NAD du sang total stable avec l'âge et le mode de vie ; modifié après NR           | Étaye l'usage comme marqueur d'exposition et remet en question l'usage comme biomarqueur du vieillissement         |

## 18. Matrice des affirmations, des preuves et des données contradictoires

| Affirmation centrale                                                                             | Données à l'appui                                               | Données contradictoires ou limite                                                     | Degré de confiance                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Le NAD est central pour le métabolisme redox et est consommé par les PARP, les sirtuines et CD38 | Biochimie établie ; études cellulaires                          | Le pool total seul ne décrit ni le flux ni le compartiment                            | Établi                                                |
| L'import mitochondrial du NAD chez les mammifères est régulé par SLC25A51                        | Études génétiques et de transport [1,2]                         | Les interventions humaines le mesurent rarement directement                           | Mécanisme établi ; transposition clinique non résolue |
| L'inflammation et la sénescence peuvent entraîner une perte de NAD liée à CD38                   | Études tissulaires et animales [3-5]                            | L'ampleur chez l'être humain et la variabilité individuelle restent incertaines       | Mécanisme étayé                                       |
| Le NAD <sup>+</sup> IV crée une exposition vasculaire directe                                    | Définition de la voie ; étude de perfusion humaine [6]          | N'établit pas une délivrance intracellulaire ou mitochondriale de la molécule intacte | Exposition établie ; distribution non résolue         |
| Le NAD <sup>+</sup> IV est « biodisponible à 100 % » pour les cellules                           | Aucune donnée adéquate                                          | Métabolisme extracellulaire rapide et disparition du plasma [6]                       | Réfuté comme affirmation cellulaire                   |
| Le NR/NMN oral augmente les métabolites circulants liés au NAD                                   | Plusieurs essais randomisés contrôlés et revues [8-12,15,17-21] | Résultats fonctionnels hétérogènes                                                    | Action sur la cible établie                           |
| Augmenter le NAD sanguin améliore nécessairement l'énergie, la cognition ou le vieillissement    | Aucune preuve universelle adéquate                              | Plusieurs essais fonctionnels et méta-analyses négatifs [13,14,20,21,38,53-55]        | Réfuté comme affirmation universelle                  |

| Affirmation centrale                                                        | Données à l'appui                                                                           | Données contradictoires ou limite                                                         | Degré de confiance                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Le NAD du sang total est un biomarqueur du vieillissement biologique        | Associations humaines antérieures hétérogènes [44-46]                                       | Une analyse validée de sept cohortes retrouve une stabilité avec l'âge [43]               | Non validé ; réfuté comme affirmation universelle                   |
| Le NR/NMN peut assurer la continuité des apports                            | Cinétique orale soutenue et action tissulaire [11,12,22-24]                                 | Agent optimal et phénotype des répondeurs non résolus                                     | Étayé, conditionnel                                                 |
| Une exposition ciblant le NAD épuise nécessairement les donneurs de méthyle | Le mécanisme de NNMT rend la charge plausible [25]                                          | Une étude humaine de NR ne retrouve pas de perturbation de la méthylation [26]            | Réfuté comme affirmation universelle ; risque conditionnel possible |
| La TMG doit accompagner toute intervention NAD                              | Aucune preuve adéquate                                                                      | Contreparties lipidiques et absence de perturbation universelle de la méthylation [26-29] | Réfuté comme affirmation universelle                                |
| Un cancer actif exige une prudence mécanistique                             | Dépendances tumorales au NAD et résultats expérimentaux variables selon le contexte [31-37] | Certains modèles montrent une protection ou une amélioration du traitement                | Étayé, fortement dépendant du contexte                              |

## 19. Discussion

La conclusion la plus solide de la recherche humaine actuelle n'est pas que la restauration du NAD « fonctionne » ou « ne fonctionne pas ». C'est qu'une action biochimique est plus facile à obtenir qu'une modification fonctionnelle durable. Ce constat doit améliorer le raisonnement clinique, plutôt que le décevoir.

La voie métabolique est une réalité biologique. Le problème de mesure l'est tout autant. Une analyse multicohorte de 2026 remet en cause l'emploi simpliste du NAD sanguin total comme horloge de l'âge, tout en préservant son utilité comme marqueur d'exposition [43]. Cette distinction représente un progrès majeur : elle permet de conserver la rigueur biochimique sans fabriquer un diagnostic de déficit à partir d'un échantillon accessible.

Les précurseurs oraux modifient fréquemment le métabolome du NAD. Une action cérébrale et musculaire a été mesurée. Le NAD<sup>+</sup> intraveineux est rapidement métabolisé et présente un profil de tolérance distinct. Aucun de ces faits ne justifie de considérer des symptômes non spécifiques comme la preuve d'un déficit en NAD ou d'utiliser une dose standard comme solution universelle.

L'utilisation clinique la plus productive des interventions ciblant le NAD est une expérimentation circonscrite au sein d'un modèle plus riche du patient. Elle exige d'identifier le facteur limitant supposé, de choisir une voie cohérente avec celui-ci, de contrôler la qualité du produit, de mesurer une réponse cible et d'accepter d'abandonner l'hypothèse si la réponse prédite n'apparaît pas.

Le modèle NAD-5D formalise cette rigueur. Le Déficit évite l'association automatique entre symptôme et produit. La Délivrance distingue les molécules et les voies. La Distribution empêche de présenter des mesures sanguines comme des preuves tissulaires. La Déperdition oblige à prendre en compte les processus biologiques persistants susceptibles de consommer le pool restauré. La Démonstration de la réponse rend le programme longitudinal et permet de réfuter ses hypothèses.

Ce cadre précise aussi la place des interventions associées. Le NR ou le NMN oral peut assurer une continuité après une exposition aiguë, grâce à une cinétique plus lente et soutenue. La TMG peut soutenir la reméthylation lorsque le contexte le justifie. Aucun de ces accompagnements ne doit être automatique. Les associations systématiques compliquent l'identification de ce qui a produit un bénéfice, causé un dommage ou ne sert à rien.

Cette approche diffère d'un modèle purement réglementaire ou fondé uniquement sur la hiérarchie des essais, sans rejeter les données humaines contrôlées. Un essai randomisé reste puissant pour estimer les effets causaux dans la population étudiée. Il n'est pas la seule source admissible de connaissances sur la chimie, le transport, la distribution tissulaire ou une réponse longitudinale individuelle. De même, un raisonnement biochimique élégant a de la valeur, mais ne peut revendiquer un résultat patient qu'il n'a pas mesuré.

Le niveau d'exigence visé est donc plus strict que les deux extrêmes : ni « non approuvé, donc sans valeur », ni « plausible mécaniquement, donc prouvé cliniquement ».

## 20. Conclusions

La restauration du NAD<sup>+</sup> constitue un domaine mécanistique crédible, avec une action biochimique démontrée chez l'être humain et une transposition clinique incomplète. Sa valeur scientifique réside dans le réseau : synthèse, transport, compartimentation, consommation, état redox, voie d'administration, tissu et terrain du patient.

Le NAD<sup>+</sup> intraveineux produit une exposition vasculaire aiguë, mais il est rapidement métabolisé, sa tolérance peut limiter le débit et les preuves contrôlées robustes manquent pour les affirmations générales de bien-être. Le NR et le NMN oraux sont des outils rationnels de continuité, car leur administration soutenue peut augmenter les mesures liées au NAD dans la circulation et, dans certaines études, dans les tissus ou le cerveau. Leurs effets fonctionnels sont hétérogènes et ne doivent pas être généralisés au-delà des populations et critères étudiés. La TMG est cohérente sur le plan mécanistique lorsqu'un soutien en donneurs de méthyle est indiqué, mais son utilisation automatique est contredite par les données humaines de méthylation et par ses propres contreparties lipidiques.

La position de Clinic Terrain n'est pas que chaque patient devrait recevoir un traitement ciblant le NAD. Elle est que l'intervention peut être utilisée intelligemment lorsque le déficit suspecté, la voie de délivrance, la distribution tissulaire, la consommation active et la réponse mesurée forment un ensemble cohérent dont les hypothèses peuvent être réfutées.

### Conclusion pour la pratique clinique

Recommander universellement des précurseurs du NAD<sup>+</sup> ou du NAD<sup>+</sup> intraveineux pour une fatigue générale, des plaintes cognitives ou le bien-être est scientifiquement incohérent : la limitation en NAD n'est pas un diagnostic universel, et l'action biochimique ne garantit pas une réponse clinique universelle. Un usage individualisé devient cohérent lorsqu'il prend la forme d'un essai thérapeutique structuré, avec une hypothèse mécanistique définie, des résultats cibles explicites, des mesures de réponse objectives ou reproductibles, un produit soumis à un contrôle de qualité et des règles d'arrêt établies avant toute intensification. L'absence de réponse est un résultat, pas une invitation à maintenir indéfiniment l'hypothèse.

Cette position n'est ni une justification défensive ni un repli réglementaire. Elle découle directement de la biologie des voies : la valeur clinique de la restauration du NAD dépend du déficit, de la délivrance, de la distribution, de la déperdition et de la démonstration de la réponse.

## 21. Responsabilité du manuscrit, déclarations et vérification

Autrice et contributions : Valentine Wibowo, chercheuse clinique à la Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, a conçu la monographie, réalisé la synthèse des données, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Elle a approuvé la version définitive et assume la responsabilité de l'intégrité du travail.

Révision médicale : dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH a examiné la cohérence médicale, l'interprétation clinique et le traitement des questions de sécurité, puis approuvé la version définitive. Cette révision médicale interne n'est pas présentée comme une évaluation externe indépendante par les pairs.

Conflits d'intérêts et liens institutionnels : Valentine Wibowo ne déclare aucun conflit d'intérêts financier personnel. Elle est affiliée à la Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit. Clinic Terrain et Klinik Pratama Cepat Sehat fournissent des services cliniques liés au NAD+. Ce lien institutionnel est déclaré par souci de transparence. Le réviseur médical ne déclare aucun conflit d'intérêts financier personnel et est affilié à la même institution clinique. Ni la rémunération de l'autrice ni les conclusions du manuscrit ne dépendaient de la performance commerciale d'un service lié au NAD+.

Financement : aucun financement scientifique externe n'a été reçu pour cette monographie. Clinic Terrain et Klinik Pratama Cepat Sehat ont fourni du temps et des ressources institutionnels.

Assistance informatique : des outils informatiques ont aidé à organiser la littérature, à vérifier la cohérence, à harmoniser la bibliographie et à réviser la langue. Ils ne sont pas auteurs. Valentine Wibowo a relu et approuvé le manuscrit et assume la responsabilité de son exactitude, de son interprétation et de son intégrité.

Données des patients et éthique : cette monographie ne présente aucune donnée individuelle de patient, aucune information permettant d'identifier un patient et aucune nouvelle recherche conduite sur des participants humains. L'approbation d'un comité d'éthique de la recherche et l'enregistrement d'un protocole ne s'appliquaient donc pas à ce travail.

Déclaration de vérification des références : les 59 identifiants PubMed, titres d'articles et données bibliographiques principales ont été comparés aux notices PubMed correspondantes. Les affirmations quantitatives substantielles ont été vérifiées dans les résumés indexés et, lorsque l'interprétation l'exigeait, dans le texte intégral accessible. Une vérification au niveau du résumé n'est pas présentée comme une vérification du texte intégral. Cette vérification a confirmé la correspondance bibliographique et les résultats rapportés par les sources citées ; elle ne constitue pas une réplique indépendante des études sous-jacentes.

Attestations : la déclaration de l'autrice et l'approbation de la révision médicale ont été signées.

Politique de mise à jour : la recherche de données et la matrice des affirmations seront reprises au moins une fois par an et après tout essai humain majeur, signal de sécurité ou changement du cadre d'intervention.

## 22. Références

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Gldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD<sup>+</sup> levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD<sup>+</sup> and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD<sup>+</sup> decline during ageing via the activation of CD38<sup>+</sup> macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarrag MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD<sup>+</sup> decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidy N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD<sup>+</sup> Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD<sup>+</sup> supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD<sup>+</sup> levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD<sup>+</sup> in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD<sup>+</sup> Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, Chubanava S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol.* 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>

[14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>

[15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science.* 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>

[16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science.* 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>

[17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>

[18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience.* 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>

[19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>

[20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>

[21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>

[22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>

[23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD<sup>+</sup> levels in vivo. *Magn Reson Med.* 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>

[24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience.* 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>

- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis.* 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience.* 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>
- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD<sup>+</sup> transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiienko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD<sup>+</sup> metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>

- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD<sup>+</sup> levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclim.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging*. 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgner M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>
- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD<sup>+</sup> in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantlebery AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD<sup>+</sup> levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab*. 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD<sup>+</sup> Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD<sup>+</sup>. *Science*. 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømland Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD<sup>+</sup> pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab*. 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*. 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>

- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD<sup>+</sup> ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD<sup>+</sup>-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Dollerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight*. 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>
- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD<sup>+</sup> precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>