

Sommaire

INTRODUCTION	17
I. LE SYSTEME IMMUNITAIRE	18
A. Immunité innée	18
1) Défense externe	18
2) Défense interne.....	19
a) Les différents acteurs.....	19
b) Cellules résidentes	20
c) Système du complément	20
d) Les peptides antimicrobiens.....	21
e) Cytokines pro inflammatoires	22
f) Phagocytose	22
g) Réaction inflammatoire	24
h) Lien entre réponse immunitaire innée et adaptative	25
B. Immunité adaptative (acquise).....	25
1) Immunité humorale.....	26
2) Immunité cellulaire.....	27
C. Auto-immunité.....	28
II. LES VITAMINES IMPORTANTES DANS L'IMMUNITE	31
A. Vitamine D	31
1) Généralités.....	31
a) Origine	31
i. Vitamine D endogène	32
ii. Vitamine D exogène.....	33
b) Vitamine D dans l'organisme.....	33
i. Absorption, transport, métabolisme.....	33
ii. Régulation de la synthèse de 1,25 (OH)D	35
iii. Rôles de la vitamine D dans l'organisme (13,22).....	36
iv. Carences en vitamine D	37
v. Excès de vitamine D	38

2) Statut vitaminique dans la population.....	39
a) Etat de la vitamine D dans la population.....	39
i. Qu'est-ce que l'on mesure ?	39
ii. Quelles sont les valeurs de références dans le sang ?	39
iii. Indications pour effectuer un dosage de la vitamine D.....	40
vi. Le dosage en vitamine D dans la population.....	41
b) Etat des apports de la vitamine D dans la population	42
i. Apport recommandé de la vitamine D selon l'ANSES	42
ii. Apport moyen journalier dans la population	43
3) Rôle dans l'immunité.....	43
a) Immunité innée.....	43
i. Réponse antimicrobienne	43
ii. Effets de la vitamine D sur les cellules phagocytaires.....	44
iii. Les cellules présentatrices d'antigène	44
b) Immunité adaptative.....	45
i. Effets sur les lymphocytes B	45
ii. Effets sur les lymphocytes T	46
c) Maladies et vitamine D	47
i. Infections	47
D. Vitamine C (acide-L-ascorbique).....	48
1) Généralités.....	48
a) Origine	48
b) La vitamine C dans l'organisme	49
i. Absorption, Métabolisme et Elimination	49
ii. Rôles dans l'organisme	51
2) Statut vitaminique dans la population.....	51
a) Dosage de la vitamine C	51
b) Apport de la vitamine C	52
i. Apport recommandé selon l'anses	52
ii. Apport moyen dans la population de la vitamine C	53
a) Carences et excès	53
i. Causes et conséquences des carences.....	53
ii. Causes et conséquences de l'excès.....	55
3) Rôle dans l'immunité.....	55
a) Action de la vitamine C dans la fonction phagocytaire	55

i.	Migration en réponse aux médiateurs inflammatoires (chimiotaxie)	56
ii.	Phagocytose et destructions des microbes.....	57
iii.	Apoptose.....	57
iv.	Mort cellulaire nécrotique (nécrose) et NETosis	59
b)	Lymphocytes NK, B et T	60
	Cytokines et médiateurs inflammatoires	61
c)	61	
i.	Cytokines pro-inflammatoires	61
ii.	L'histamine	62
d)	Vitamine C et infections	62

III. LES MICRO-ELEMENTS MINERAUX IMPORTANTS DANS L'IMMUNITE ..63

A.	Zinc	63
1)	Généralités.....	63
a)	Origine	63
b)	Le Zinc dans l'organisme	65
i.	Absorption, transport, métabolisme, élimination	65
ii.	Rôles dans l'organisme	66
2)	Statut en zinc dans la population	67
a)	Dosage du zinc	67
b)	Apport recommandé.....	67
c)	Apport moyen dans la population du zinc	68
d)	Carences et excès.....	68
i.	Causes et conséquences des carences.....	68
ii.	Causes et conséquences des excès	70
3)	Rôle du zinc dans l'immunité	70
a)	L'action du zinc contre les virus.....	70
b)	L'action du zinc sur les cytokines.....	72
c)	L'action du zinc sur les lymphocytes T.....	72
i.	Le zinc et la thymuline	72
ii.	Les facteurs anti apoptoses	72
iii.	La différenciation Th1/Th2	73
iv.	Les lymphocytes Th17.....	73
v.	Les lymphocytes T régulateurs	73
d)	Le zinc dans la signalisation des cellules immunitaires	74

B. Sélénium	75
1) Généralités.....	75
a) Sources de sélénium	76
b) Le sélénium dans l'organisme.....	77
i. Absorption, distribution, métabolisme, et élimination du sélénium	77
ii. Rôles dans l'organisme	79
2) Statut en sélénium dans la population	79
a) Dosage	79
b) Apport recommandé	80
c) Apport dans la population.....	80
d) Carence en sélénium	81
e) Excès en sélénium.....	81
3) Rôle du sélénium dans l'immunité	81
a) Immunité innée.....	82
i. Macrophages.....	82
ii. Cellules NK	82
b) Immunité adaptative.....	83
i. Lymphocytes T	83
ii. Balance Th1/Th2	83
c) Cytokines Inflammatoires	84
a) VIH et sélénium.....	84
IV. COMPLEMENTATION A L'OFFICINE	86
A. La complémentation en vitamine D.....	86
1) Qui est concerné par une complémentation en vit D ?	86
3) Quelles sont les posologies recommandées en vitamine D	87
4) Médicaments	88
5) Vitamine D et calcium	91
6) Compléments alimentaires contenant de la vitamine D	91
7) Optimisation de la prise de vitamine D	94
a) Mode d'administration de la vitamine D	94
b) Prise de la vitamine D avec d'autres médicaments	95
c) Vitamine D liposomale.....	95
d) Vitamine D3 plus performante que Vitamine D2 ?	96
e) Moment de prise.....	97

f) Vitamine K avec la vitamine D, utile pour le calcium ?	98
g) Magnésium et vitamine D.....	99
B. La complémentation en vitamine C.....	100
1) Qui est concerné par une supplémentation en vitamine C ?	100
2) Y-a-t'il des précautions à prendre avec une supplémentation en vitamine C et les contre-indications ?	100
3) Quels sont les posologies recommandées ?	101
4) Les différentes formes de vitamine C	101
5) Avantages et inconvénients des formes de vitamine C (92)	103
6) Vitamine C et absorption.....	104
C. La complémentation en zinc.....	105
1) Qui est concerné par une supplémentation en zinc ?	105
2) Précaution avec une supplémentation en zinc	105
3) Quelles sont les posologies recommandées ?	106
4) Les différentes formes de zinc	106
5) Médicaments	107
6) Compléments alimentaires contenant du zinc	108
D. La complémentation en sélénium.....	110
1) Qui est concerné par une supplémentation en sélénium ?	110
2) Mise en garde avec le sélénium.....	110
3) Quelles sont les posologies recommandées ?	110
4) Les différentes formes de sélénium existantes et leurs absorptions	111
CONCLUSION.....	112
BIBLIOGRAPHIE	113
ABREVIATIONS	121

Figures

Figure 1: Les différents acteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité innée (4)	19
Figure 2: Système du complément(5)	21
Figure 3 : La phagocytose(8)	23
Figure 4 : Du lymphocyte B naïf au plasmocyte(10)	26
Figure 5 : Immunité à médiation cellulaire	27
Figure 6 : Les mécanismes intrinsèques de la tolérance périphérique(6)	29
Figure 7 : Structure de la vitamine D2 et de la vitamine D3(13)	31
Figure 8 : Synthèse de la vitamine D au niveau de l'épiderme (15).....	32
Figure 9 : Métabolisme de la vitamine D (18).....	34
Figure 10 :Rôle possible du magnésium dans la synthèse de la vitamine D(20)	35
Figure 11 : Régulation du métabolisme de la vitamine D.....	36
Figure 12 Comparaison du statut de vitamine D dans la population adulte homme et femme avec deux études ENNS* et Esteban** (23).....	41
Figure 13 :Induction de la cathélicidine par activation des TLR et de la vitamine D (28)	44
Figure 14 : Effet du 1,25(OH)D sur les monocytes et cellules dendritiques(27).....	45
Figure 15 : Effet de la vitamine D 1,25 sur les lymphocytes T(27)	47
Figure 16 : Formes de vitamine C (réduite et oxydée) et isomère de la vitamine C (33). 	48
Figure 17 : Transporteurs de la vitamine C (38).....	50
Figure 18 : Rôle de la vitamine C dans la fonction phagocytaire(34).....	56
Figure 19 : Chimiotaxie neutrophile avant et après l'intervention d'une supplémentation avec des kiwis(41)	57
Figure 20 : Densitométrie de la caspase clivée à partir de neutrophiles suffisants et déficients en vitamine C(42)	58
Figure 21 : Coloration immunofluorescente pour les TNE dans les neutrophiles humains sans activation par PMA (rouge) et avec activation par PMA (bleu) avec ou sans dose en vitamine C (42)	60
Figure 22 : Signalisation de NF-kB dans l'inflammation(44)	61
Figure 23 : Teneur approximative en zinc des différents tissus ainsi que des maladies des différents groupes d'organes associées à une homéostasie déséquilibrée du zinc (46) ...	63

Figure 24 : Régulation du métabolisme du zinc au sein de l'hépatocyte(51).....	65
Figure 25 : Références nutritionnelles pour le zinc (mg/j) (25).....	68
Figure 26 : Les diverses étapes des cycles de réPLICATION virale qui sont inhibées par le zinc (58)	71
Figure 27 : Influence de l'état du zinc sur le fonction immunitaire globale(52)	74
Figure 28: Structure de la sélénométhionine et de la sélénocysteine (63)	75
Figure 28 : Teneur en sélénium dans le sol	77
Figure 30: Quantité de Sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$) excrété par les urines (□), les fèces (○) ou les autres voies (◊) en fonction des apports alimentaires dans différents groupes nourris avec différents taux de Sélénium (67)	78
Figure 29 : Effets de la prise de sélénium sur la différenciation des lymphocytes T CD4+(71)	84
Figure 30 : Sélénium et réponse immunitaire(61)	85
Figure 33: Cibles d'apports en vitamine D (75).....	87
Figure 34:Exemples de spécialités médicamenteuses contenant de la vitamine D	88
Figure 35: Exemples de spécialités contenant du calcium ainsi que de la vitamine D.....	91
Figure 36: Exemples de vitamine D en gouttes	92
Figure 37: Exemple de vitamine D en comprimé ou en gélule	93
Figure 38: Concentration sérique de 25(OH)D après une dose unique de 150 000 UI de vitamine D3 et une dose quotidienne de 5 000 UI pendant 28 jours (76)	94
Figure 39: Concentration sérique de cholécalciférol après une dose unique de 150 000 UI de vitamine D3 et une dose quotidienne de 5 000 UI pendant 28 jours (76)	94
Figure 40: Structure d'un liposome(78)	96
Figure 41: Exemple de compléments alimentaires contenant de la vitamine D avec de la vitamine K	99
Figure 42: Exemple de complément contenant de la vitamine D et du magnésium.....	99
Figure 43: Exemple de compléments alimentaires contenant de la vitamine C	102
Figure 44: Spécialités médicamenteuse contenant du zinc	108
Figure 45: Exemple de compléments alimentaires contenant du zinc.....	108
Figure 46 : Exemples de compléments alimentaires contenant du zinc	111

Tableaux

Tableau 1 : Teneur moyenne en vitamine D des aliments (µg/100g)(17)	33
Tableau 2 : Variations pathologiques des valeurs de vitamine D(18)	40
Tableau 3 : Références nutritionnelles pour la vitamine D (UI/j)(25).....	42
Tableau 4 : Teneur moyenne en vitamine C (mg/100g) des aliments(36)	49
Tableau 5 : Références nutritionnelles pour la vitamine C (mg/j) (25).....	52
Tableau 6 : Teneur moyenne en zinc des aliments en mg/100g (47).....	64
Tableau 7 :Teneur moyenne en sélénium(µg/100g) dans les aliments (64)	76
Tableau 8 : Références nutritionnelles pour le sélénium (µg/j) (25).....	80
Tableau 9: Récapitulatif des spécialités médicamenteuses pour la supplémentation en vitamine	90
Tableau 10: Différentes concentrations de vitamine D dans une goutte en fonction de la marque.....	93
Tableau 11: Forme de vitamine C contenu dans les différents compléments alimentaires	103
Tableau 12: Avantages et inconvénients des différentes formes de vitamine C	104
Tableau 13: Différentes spécialités contenant du zinc	107
Tableau 14 : Type de zinc contenu dans différents compléments alimentaires.....	109

INTRODUCTION

En quelques années la micronutrition a pris une part de plus en plus importante dans le conseil officinal à travers diverses problématiques . On retrouve au comptoir des demandes concernant la fatigue, le stress, la complémentation du sportif, l'immunité et bien d'autres thématiques . Mais depuis 2 ans avec l'épidémie de la Covid, il y a eu une explosion des demandes concernant l'immunité de la part des patients . Les nombreux médias ont relayé « l'efficacité » de certaines vitamines et de certains micro-éléments minéraux dans la Covid. Les médecins ont également augmenté leur prescription de vitamine D, zinc et vitamine C dans le but de stimuler/aider le système immunitaire lors de l'infection à la Covid.

Avec cette engouement autour du rôle de la micronutrition dans l'immunité, il devient intéressant de comprendre les rôles que peuvent avoir certains micronutriments dans l'immunité et comment utiliser la complémentation de ces micronutriments sans danger . Cela nous aidera pour expliquer à nos patients les intérêts de ces micronutriments dans l'immunité et pour leur faire comprendre que chaque micronutritment n'est pas sans danger s'il y a une mauvaise utilisation.

Dans cette thèse nous allons aborder le sujet de la micronutrition et de l'immunité, dans un premier temps on va décrire brièvement le système immunitaire, ensuite nous allons décrire les vitamines et micro-éléments minéraux ainsi que leurs rôles dans l'immunité. Et enfin on parlera de la complémentation à l'officine pour éviter les potentiels dangers de celle-ci ainsi que les conseils à donner pour une meilleure complémentation.

I. LE SYSTEME IMMUNITAIRE

La fonction principale de notre système immunitaire est de reconnaître des molécules étrangères à notre corps, il doit donc bien distinguer nos propres composants (le soi) de ceux ne nous appartenant pas (le non soi).

A. Immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de notre organisme contre des agents pathogènes.

Elle comprend 2 lignes de défense (1) :

- La défense externe
- La défense interne

Elle est caractérisée par :

- Une défense rapide car elle est active immédiatement en cas d'agression par un agent infectieux,
- Une réponse maximale et immédiate,
- Une défense non spécifique, elle est indépendante des antigènes des agents infectieux,
- Une absence de mémoire immunitaire puisqu'elle provoque une réponse immunitaire, comparable à chaque exposition avec un même agent infectieux.

1) Défense externe

Cette défense externe est la barrière cutanéomuqueuse qui empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme, grâce à différents types de systèmes qui sont (2,3) :

- Mécaniques : peau, mucus, cils,
- Chimiques : enzymes, pH acide, sécrétion,
- Biologiques : bactéries qui vivent en symbiose avec nous, non pathogène et protège contre la pénétration de microorganismes.

2) Défense interne

a) Les différents acteurs

Cette défense interne empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme, grâce à plusieurs acteurs.

On retrouve :

- Les macrophages
- Les polynucléaires neutrophiles
- Les cellules dendritiques
- Les cellules NK (natural killer)
- Le système du complément
- Les cytokines (interleukines , interférons)
- Les mastocytes

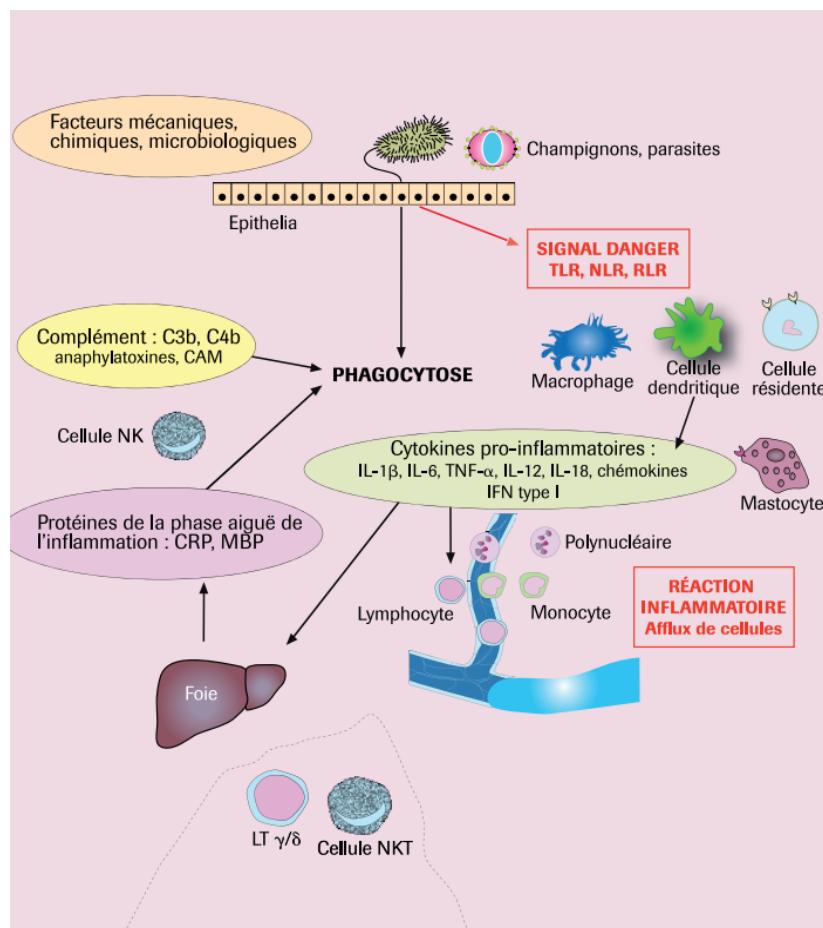


Figure 1: Les différents acteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité innée (4)

b) Cellules résidentes

Dans les tissus nous retrouvons des cellules résidentes qui possèdent des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) capables de reconnaître un motif antigénique porté par différents agents infectieux (PAMP = Pathogen Associated Molecular Patterns) (5). Les TLR (récepteur toll like) sont un type de récepteur de reconnaissance de forme (famille des PRR) qui constitue l'essentiel des récepteurs de l'immunité innée. On les retrouve sur les cellules résidentes mais également sur les cellules phagocytaires.

Quand les cellules ont reconnu l'antigène elles vont libérer plusieurs substances et déclencher le fameux signal de danger pour l'activation de la réaction inflammatoire et l'amplification de la phagocytose.

Nous retrouvons dans les cellules résidentes les macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques.

Les macrophages et cellules dendritiques en plus d'induire la libération de substances et le signal de danger pour l'activation de la réponse inflammatoire, sont aussi des cellules phagocytaires qui vont détruire les microorganismes et permettre la présentation des antigènes pour activer la réponse immunitaire adaptative spécifique.

c) Système du complément

Le système du complément est très important. C'est une cascade d'enzymes participant à la défense de l'organisme contre l'infection

Ce système peut être activé par trois voies majeures(6) :

- La voie classique : par reconnaissance d'un complexe antigène-anticorps
- La voie alterne : par fixation directe du pathogène
- La voie des lectines : par reconnaissance de polyosides à la surface du pathogène. Il y a fixation par la MBP (protéine liant le mannose) au mannose présent sur le pathogène.

Ces 3 cascades vont permettre la formation de C3 convertase pour permettre ensuite (5) :

- La destructions des agents pathogènes
- Le recrutement des cellules inflammatoires : facilite la réaction inflammatoire
- L'opsonisation des agents pathogènes : permet de favoriser la phagocytose

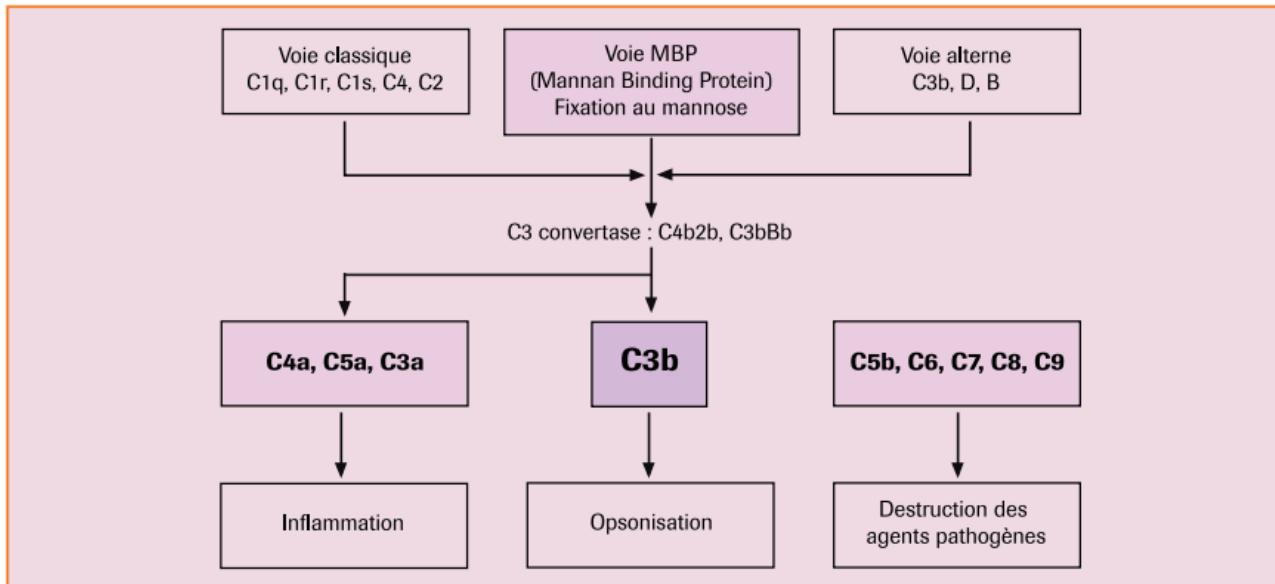


Figure 2: Système du complément(5)

d) Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens jouent également un rôle important dans l'immunité innée. Il y a plus de 400 peptides antimicrobiens chez l'Homme. Ceux-ci sont fortement microbicides à de faibles doses et sont de véritables antibiotiques importants dans la réponse innée contre les pathogènes.

Le groupe le plus important des peptides antimicrobiens est les défensines, elles ont un large spectre d'action (champignons, virus, mycobactéries). Dans les peptides antimicrobiens on retrouve aussi les cathélicidines qui jouent un rôle majeur (6).

e) Cytokines pro inflammatoires

Les cytokines sont des molécules du système immunitaire qui jouent un rôle de messager permettant aux cellules de communiquer au sein du système immunitaire et aussi entre le système immunitaire et les autres systèmes de l'organisme.

Les cytokines sont synthétisées en réponse à un stimulus et une cytokine donnée peut être synthétisée par différents types cellulaires. Elles peuvent agir sur un grand nombre de cellules avec des actions variées de façon autocrine, paracrine ou encore endocrine.(7)

On retrouve plusieurs types de cytokines comme les (7) :

- Chimiokines,
- Interleukines (IL),
- Interférons (INF),
- Tumor necrosis factor (TNF).

Dans la réponse immunitaire innée, lors d'un signal de danger, plusieurs cytokines pro inflammatoire peuvent être synthétisées.

On retrouve essentiellement (5) :

- IL-6
- IL-1
- IL-12
- IL-18
- TNF- α

Attention, il y a également la libération de cytokines anti-inflammatoire pour contrebalancer, réguler et pour éviter un emballement de la réaction inflammatoire.

f) Phagocytose

Les cellules phagocytaires peuvent être des macrophages, monocytes mais également des polynucléaires neutrophiles (6).

La phagocytose peut se faire de 2 façons (5) :

- **Avec opsonisation (indirect)** : cela nécessite une molécule qui joue le rôle d'adaptateur : les opsonines (complément ou anticorps). Le rôle des opsonines est de marquer les micro-organismes pour les rendre facilement détectables par les phagocytes qui possèdent les récepteurs pour les opsonines. Les opsonines peuvent être soit un anticorps soit un composant du complément (6).
- **Sans opsonisation (direct)** : il y a reconnaissance directe entre le récepteur et l'antigène par l'intermédiaire des récepteurs PRR exprimés par les phagocytes qui reconnaissent des agents infectieux ou leurs composants : les PAMP. Les interactions PAMP/PRR vont conduire d'une part à la phagocytose et à la destruction de l'agent infectieux ainsi qu'au déclenchement de la réponse inflammatoire qui permet d'amplifier le processus de destruction.

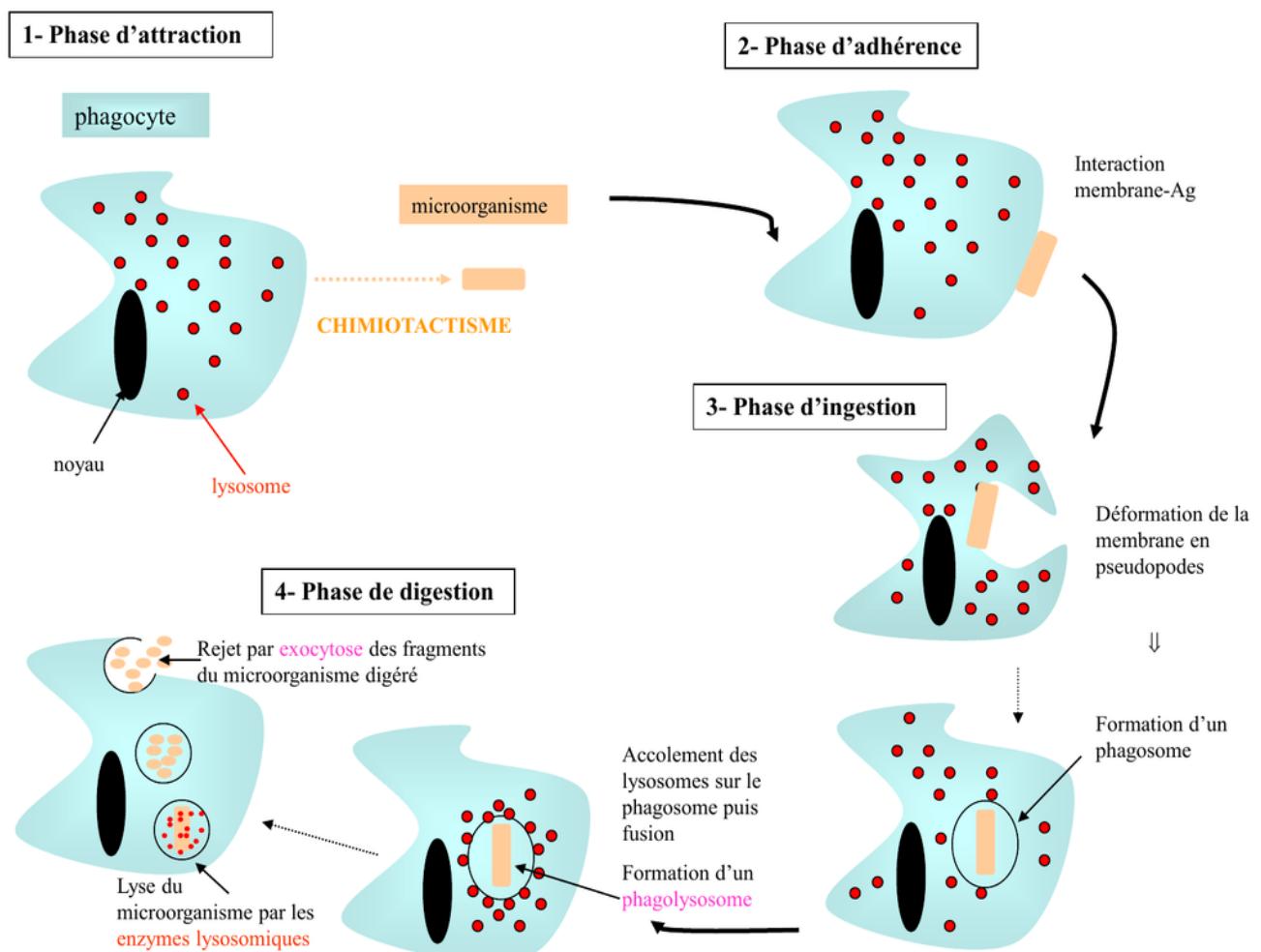


Figure 3 : La phagocytose (8)

La phagocytose s'effectue en plusieurs étapes :

- **Une phase d'opsonisation** qui n'est pas obligatoire (fixation d'opsonines sur le micro-organisme à détruire),
- **Une phase d'attraction,**
- **Une phase d'adhérence,**
- **Une phase d'ingestion** : pendant cette phase d'ingestion il y a la formation de pseudopodes, vient ensuite la formation d'un phagosome puis d'un phagolysosome,
- **Une phase de digestion** : le microorganisme est détruit par les enzymes apportées par les lysosomes et enfin les débris cellulaires sont libérés par exocytose.

g) Réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est initiée par plusieurs stimulus et se déroule en plusieurs étapes. On retrouve comme étapes (9) :

- **Une phase d'initiation** : l'activation des plaquettes va colmater et limiter l'accès des pathogènes à l'organisme, mais elles vont également libérer des protéines aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices brèves.
Il y a aussi activation des cellules résidentes, celles-ci vont émettre un signal de danger avec activation du complément et libération des cytokines pour permettre l'initiation de la réaction inflammatoire.
Cette étape d'émission de signal de danger va permettre la mise en place de la réaction inflammatoire avec la perméabilisation, dilation des vaisseaux et permettre ainsi aux cellules de l'immunité d'arriver au niveau du tissu lésé (passage des cellules immunitaires sanguines vers les tissus = **diapédèse**). Les symptômes qui découlent de cette réaction sont la chaleur/rougeur, le gonflement et la douleur.
- **Une phase d'amplification** : attraction des cellules phagocytaires pour permettre la destruction d'une partie des microbes (recrutement des polynucléaires neutrophiles et si nécessaire de macrophages venant aider en complément)

- **Une phase de résolution :** réparation des tissus lésés et nettoyage des produits de dégradation .Les débris cellulaires sont phagocytés. Si l'infection persiste, la cellule sentinelle va conserver le fragment de l'agent infectieux et va devenir une cellule présentatrice d'antigène.

h) Lien entre réponse immunitaire innée et adaptative

La cellule dendritique est une cellule présentatrice d'antigène « professionnelle » car sa principale fonction est de présenter l'antigène aux autres cellules de l'immunité pour déclencher une réponse immunitaire plus importante afin de lutter contre tout agent pathogène résistant. Ces cellules dendritiques sont un des liens entre la réponse immunitaire innée et adaptative. Le macrophage et le monocyte sont aussi des cellules présentatrices d'antigène (6).

On distingue 2 types de cellules dendritiques (5) :

- Les cellules dendritiques **immatures** dans les tissus qui s'occupent de la capture de l'antigène et de l'apprêt. L'apprêt est le processus consistant en la fragmentation partielle d'un antigène en peptides antigeniques, puis en l'association de chacun de ces peptides à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- Les cellules dendritiques **matures** chargées de la présentation de l'antigène sous forme de complexe CMH (complexes majeurs d'histocompatibilité) aux lymphocytes T. Cette présentation stimule les lymphocytes T.

L'immunité innée est importante dans la stimulation de l'immunité acquise.

B. Immunité adaptative (acquise)

L'immunité adaptative est caractérisée par (1) :

- Une réponse moins rapide que l'immunité innée,
- Une défense spécifique ,
- Un délai entre l'exposition et la réponse maximale,

- Une mémoire immunitaire (permet de réagir plus vite lors d'une ré exposition à ce même agent).

L'immunité adaptative se divise en deux types(1) :

- L'immunité Humorale (lymphocyte B)
- L'immunité Cellulaire (lymphocyte T)

1) Immunité humorale

L'immunité humorale fait appel aux lymphocytes B qui circulent dans le sang et dans les sécrétions des muqueuses. Ils vont agir principalement contre un antigène se trouvant dans un milieu extracellulaire (bactérie, toxine ou parasite).

Dès qu'ils reconnaissent un antigène, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui vont produire un grand nombre d'anticorps. Il y a également production de lymphocytes B mémoire qui vont rester dans l'organisme par les plasmocytes (1).

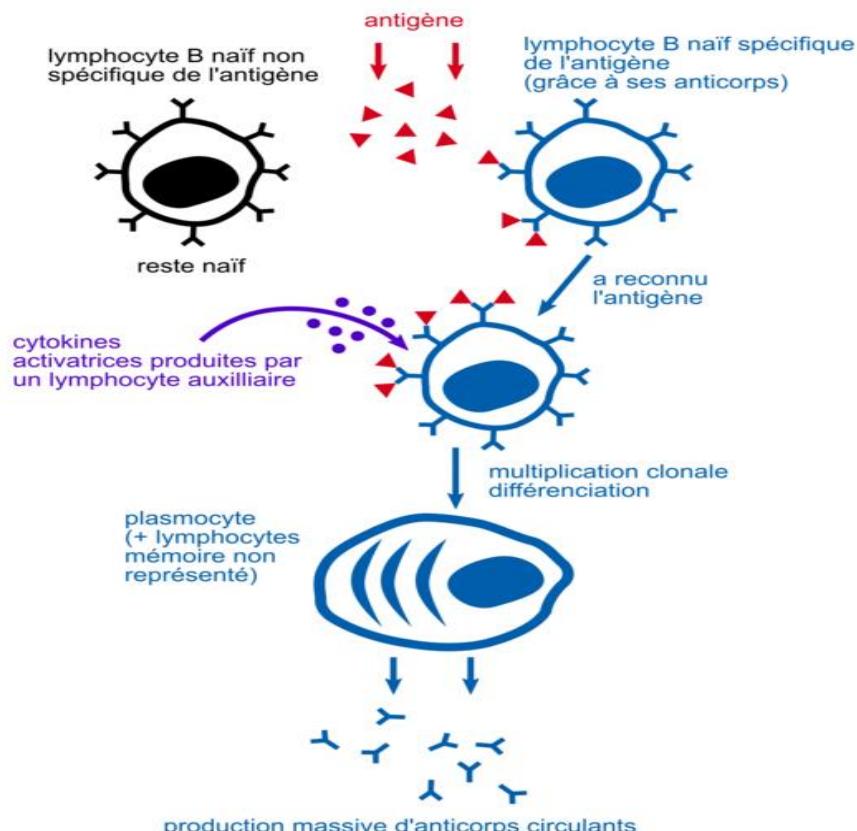


Figure 4 : Du lymphocyte B naïf au plasmocyte (10)

2) Immunité cellulaire

L'immunité cellulaire fait appel à des lymphocytes T qui vont agir principalement contre des cellules infectées par un virus ou des cellules tumorales (intracellulaire) (1).

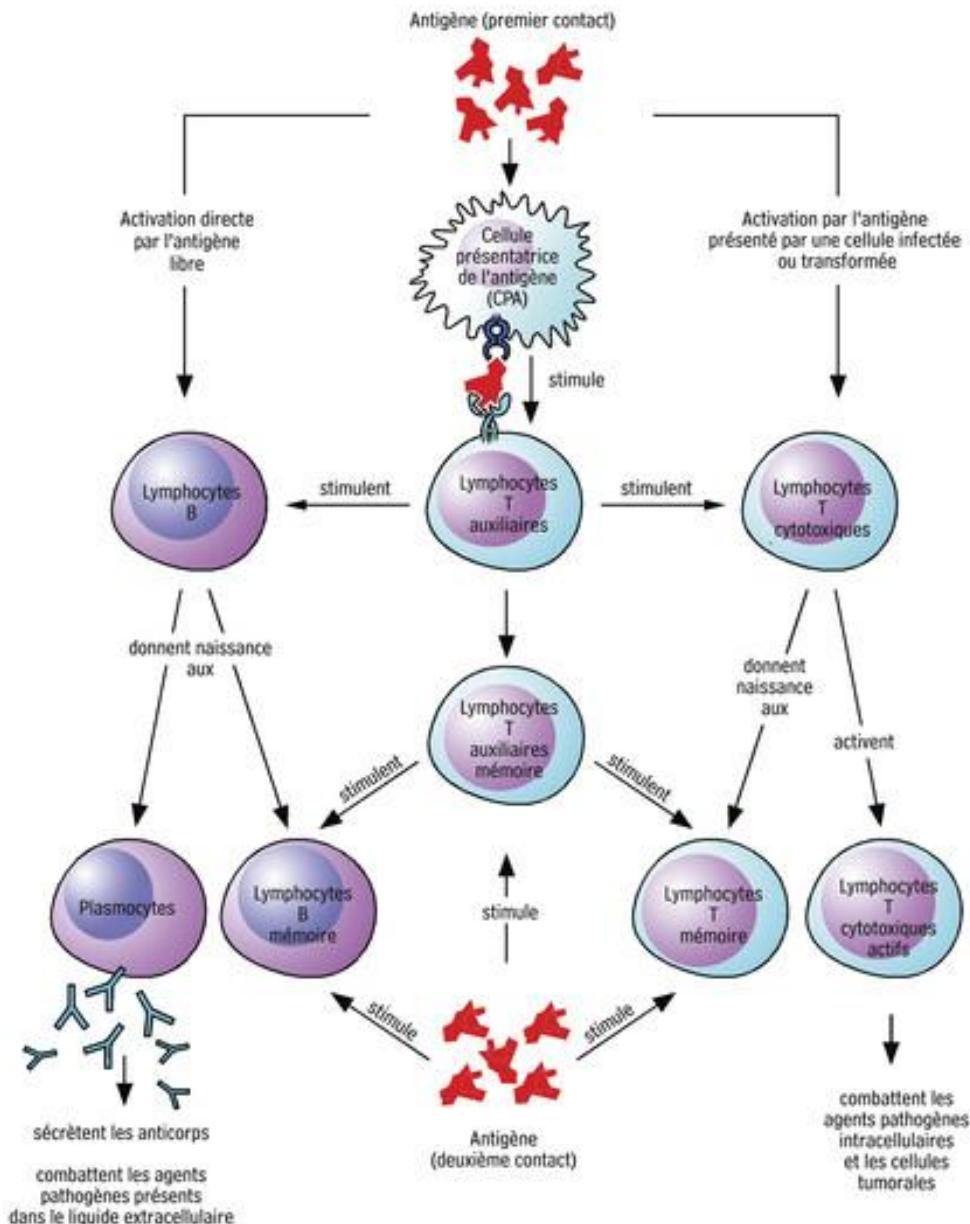


Figure 5 : Immunité à médiation cellulaire et humorale (11)

Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène sous forme de peptides. L'antigène doit donc être « découpé » car il ne peut pas être reconnu sous sa forme native et il est présenté par des cellules via leur CMH (par une cellule infectée, cancéreuse ou une cellule présentatrice d'antigène).

En fonction du type de CMH qui présente l'antigène, on aura une réponse des lymphocytes T CD8 pour une présentation par le CMH I ou une réponse des lymphocytes T CD4 pour la présentation par le CMH II .

On retrouve le CMH I sur toute les cellules nucléées et le CMH II sur les cellules présentatrices d'antigènes (sur les cellules présentatrices d'antigènes on a le CMH I et II car les cellules sont des cellules nucléées).

Les lymphocytes T CD8 sont dit cytotoxiques et les lymphocytes T CD4 sont dit auxiliaires (helpers). Les lymphocytes T CD4 vont aider à l'élimination des antigènes extracellulaires en activant d'autres cellules immunitaires ainsi que via la sécrétion de cytokines .

L'activation des lymphocytes T CD4 aide pour la mise en place de la réponse immunitaire.

Lors d'une activation des lymphocytes CD4 naïfs ou Th0, on distingue 4 grands types de lymphocytes T CD4 en fonction de la stimulation subie. Chaque type va sécréter des cytokines différentes et aura une action différente sur le système immunitaire. On retrouve (6,12) :

- Les Th1 qui vont activer la cytotoxicité des lymphocytes T orientés par IL-12 et INF-γ. Les Th1 vont produire INF-γ et TNF-α,
- Les Th2 qui entraîneront une activation des lymphocytes B orientés par IL-4. Les Th2 vont produire IL-4, IL-13, IL-9 et IL-5,
- Les Th régulateurs (iTreg : Tr1 et Th3) qui permettront la tolérance orientés par TGF-β, IL-2 et IL-10. Les Treg vont produire IL-10 et TGF-β,
- Les Th17 qui permettront le recrutement cellulaire et l'activation de l'immunité innée et orientés par IL-23 et IL-6 et TGF-β. Les Th17 vont produire IL-17.

Les lymphocytes T régulateurs contrôlent aussi les lymphocytes T effecteurs lors de la régulation de la réponse contre des agents infectieux pour éviter un emballement de la réponse immunitaire.

C. Auto-immunité

L'auto immunité est un système immunitaire qui s'emballe et dépasse son rôle de défense contre les agents extérieurs ou intrus en s'attaquant aussi aux propres cellules de l'organisme. Cela va

conduire à la perte de tolérance au soi et à l'apparition de l'auto immunité se traduisant par une maladie auto-immune.

La mise en place de la tolérance immunitaire passe par 2 types de tolérance (6) :

- **La tolérance centrale des lymphocytes T** va chercher à éliminer des lymphocytes auto réactifs. Dans la sélection des lymphocytes T on a une sélection positive et négative, c'est-à-dire que l'on veut sélectionner des lymphocytes T qui reconnaissent des antigènes pour que notre corps puisse se protéger. On cherche également via la sélection négative à avoir des lymphocytes T qui ne sont pas auto réactif pour éviter les réactions contre nos propres cellules. Lors de la sélection négative, les lymphocytes T les plus auto réactifs sont éliminés et certains lymphocytes T auto réactifs seront conservés mais auront des régulations périphériques pour les contrôler.
- **La tolérance périphérique des lymphocytes T** va maintenir inactifs ou éliminer les lymphocytes auto réactifs. Cette tolérance périphérique est assurée par plusieurs mécanismes :
 - ✓ **Un mécanisme intrinsèque** (agit directement sur le lymphocyte auto réactif) : on distingue trois mécanismes qui sont **l'ignorance** (les lymphocytes T auto réactifs ignorent l'antigène), **l'anergie** (les lymphocytes T sont fonctionnellement inactivés par absence de costimulation ou par une costimulation négative) et **l'apoptose** (mort cellulaire par fixation d'un ligand FAS-L sur le récepteur FAS induisant l'apoptose)

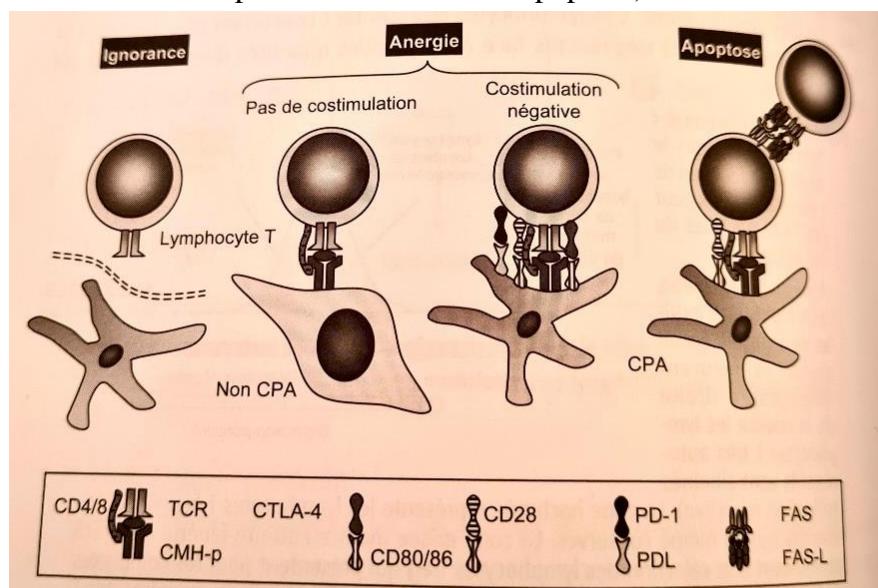


Figure 6 : Les mécanismes intrinsèques de la tolérance périphérique (6)

- ✓ **Un mécanisme extrinsèque** (d'autres cellules sont impliquées et vont participer à la tolérance des lymphocytes auto réactifs).

Parmi ces cellules on retrouve les cellules dendritiques tolérogènes et les lymphocytes T régulateurs qui ont deux origines : les lymphocytes T régulateurs naturels produits continuellement (lymphocytes CD4+,CD25+) et les lymphocytes T régulateurs induits (Tr1 et Th3).

L'action des lymphocytes T régulateurs se fait par contact cellulaire direct avec les lymphocytes T auto réactifs et par la sécrétion de cytokines (IL-10 et TGF-beta). La sécrétion de cytokines par d'autres cellules (monocytes, macrophages, cellules épithéliales) participe indirectement à la tolérance en secrétant de l'IL 10 et/ou du TGF- β et aide à la régulation des réponses immunitaires.

La tolérance immunitaire abordée pour les lymphocytes T auto réactifs se fait également pour les lymphocytes B auto réactifs :

- **La tolérance centrale des lymphocytes B** : tout comme les lymphocytes T, il y a également une sélection des lymphocytes B et une élimination pour ceux qui sont trop auto-réactifs
- **La tolérance périphérique des lymphocytes B** : la tolérance est dirigée sur les lymphocytes T CD4. Ainsi lorsqu'un lymphocyte B auto-réactifs reconnaît son antigène en périphérie, l'absence de lymphocyte T CD4 auto réactifs activé contre l'antigène et donc l'absence de coopération T et B conduit à l'anergie du lymphocyte B.

II. LES VITAMINES IMPORTANTES DANS L'IMMUNITE

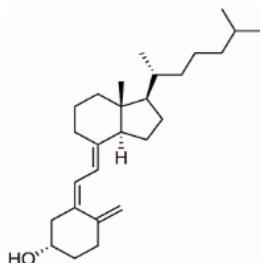
A. Vitamine D

1) Généralités

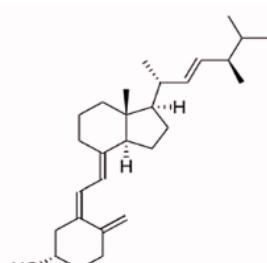
a) Origine

La vitamine D est une vitamine liposoluble, mais celle-ci est plus considérée comme une préhormone qu'une vitamine, on la retrouve sous 2 formes (13) :

- La vitamine D2 (ou ergocalciférol) produite par les végétaux
- La vitamine D3 (ou chohécalciférol) produite par les animaux et certains lichens



Chohécalciferol = D3



Ergocalciferol = D2

Figure 7 : Structure de la vitamine D2 et de la vitamine D3(14)

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation ou la complémentation, la vitamine D a une double origine :

- Exogène qui correspond à l'apport alimentaire ou la complémentation qui apporte de la D3 et/ou D2
- Endogène qui résulte d'une synthèse par l'organisme au niveau de l'épiderme qui apporte uniquement de la D3

C'est **la vitamine D3** qui est la **principale forme** présente dans notre organisme.

i. Vitamine D endogène

La synthèse par l'organisme de la vitamine D est la principale source de vitamine D (13). Cette synthèse s'effectue au niveau de l'épiderme à partir de la pro-vitamine D₃ le 7-déhydrocholestérol qui, sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB), se transforme en pré-vitamine D₃. La transformation du 7-dehydrocholestérol est optimale quand la longueur d'onde est comprise entre 290nm et 315 nm (15,16). Puis, sous l'effet de la chaleur la pré-vitamine D₃ est transformée en vitamine D₃.

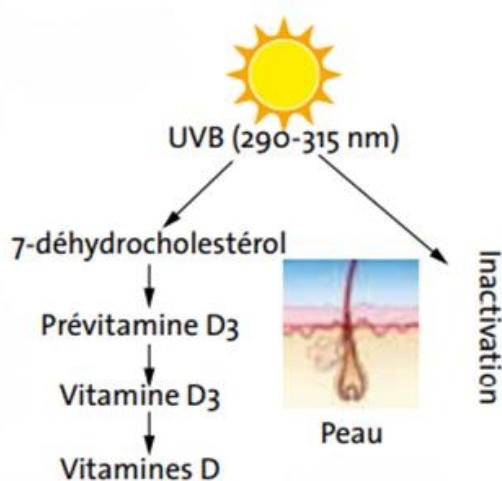


Figure 8 : Synthèse de la vitamine D au niveau de l'épiderme (16)

La quantité synthétisée dépend : de l'âge, de la quantité de pigments dans la peau, de la durée de l'exposition au soleil, de la saison, de la latitude, et de l'application ou non de crème solaire. (17). L'intensité et la longueur d'onde du rayonnement UV, ainsi que la surface totale de peau exposée jouent également un rôle (13).

Un mécanisme de protection empêche un surdosage de la vitamine D₃ : en cas d'exposition excessive au soleil, la pré vitamine D₃ et la vitamine D₃ ainsi produites sont alors décomposées en substances inactives (13).

ii. Vitamine D exogène

On parle d'origine exogène car la vitamine D peut provenir d'un apport extérieur avec l'alimentation ou la complémentation.

Les aliments qui contiennent naturellement de la vitamine D en quantité significative sont restreints.

On trouve principalement la vitamine D3 dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumon, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf, le foie, et on trouve la vitamine D2 dans certains champignons (shiitake) et les levures.

Aliment	Teneur en vitamine D ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Huile de foie de morue	250
Œuf de cabillaud/saumon	27
Saumon, hareng, anchois, pilchard	12-22
Sardine, truite, maquereau, margarine	8-12
Jaune d'œuf	11
Champignon, fromage blanc, jambon ,lard, beurre, rouget, foie	0,7-1,5

1 μg =40UI

Tableau 1 : Teneur moyenne en vitamine D des aliments ($\mu\text{g}/100\text{g}$) (18)

Elle est aussi présente naturellement en petite quantité dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales et dans les produits enrichis (18). Certains pays comme le Canada ou les Etats-Unis enrichissent les produits basiques (exemple : produits laitiers) avec de la vitamine D (17).

b) Vitamine D dans l'organisme

i. Absorption, transport, métabolisme

La vitamine D d'origine alimentaire et médicamenteuse est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Après son absorption, la vitamine D d'origine exogène est

transportée grâce à son incorporation dans les chylomicrons pour ensuite être amenée jusqu'au foie.(14)

La vitamine D néosynthétisée est essentiellement liée à une protéine de transport : la Vitamine D Binding Protein (VDBP) pour être véhiculée jusqu'au foie (14).

Pour obtenir la forme active de la vitamine D, celle-ci doit subir 2 hydroxylations : une hydroxylation au niveau du foie et une hydroxylation au niveau du rein.

La vitamine D véhiculée par les chylomicrons ou la VDBP est captée par le foie pour ensuite subir une hydroxylation. L'hydroxylation hépatique par une enzyme 25-hydroxylase (CYP2R1) donne la 25 hydroxyvitamine D (25(OH)D) ou **Calcidiol ou calcifediol** qui a une demi vie de 3 à 4 semaines. Après cette hydroxylation, le 25(OH)D va circuler dans le sang en étant lié à la VDBP.

Ensuite il y aura une hydroxylation dans le rein au niveau des cellules tubulaires en 1 par l'enzyme 1-hydroxylase (CYP27B1) pour donner le métabolite actif qui est le 1,25(OH)2D ou **Calcitriol** qui a une demi vie courte entre 3 et 4 heures environ. C'est la forme active de la vitamine D.

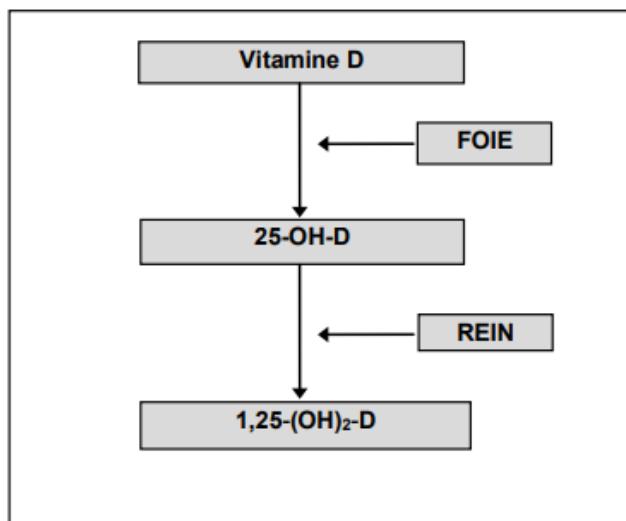


Figure 9 : Métabolisme simplifié de la vitamine D (19)

Le calcitriol exerce ses fonctions en se liant au récepteur de la vitamine D (VDR) dans les différents tissus cibles qu'il atteint via la circulation sanguine. Les VDR sont exprimées dans pratiquement toutes les cellules du corps humain (15). Il est intéressant de noter que le site

principal de conversion du calcidiol en calcitriol est le rein, qui le rend biodisponible dans la circulation systémique. Cependant il existe également des cellules et autres tissus qui expriment le CYP27B1. Par exemple, les lymphocytes, les macrophages, les adipocytes et les kératinocytes expriment la CYP27B1 permettant la conversion en calcitriol qui pourra avoir des fonctions autocrine, paracrine, intracrine (14,20).

Attention, il faut noter que dans la synthèse de la vitamine D, le magnésium joue un rôle important. En effet, celui-ci est un cofacteur essentiel pour la synthèse et l'activation de la vitamine D. Un statut adéquate en magnésium est donc essentiel pour éviter les carences en vitamine D (21).

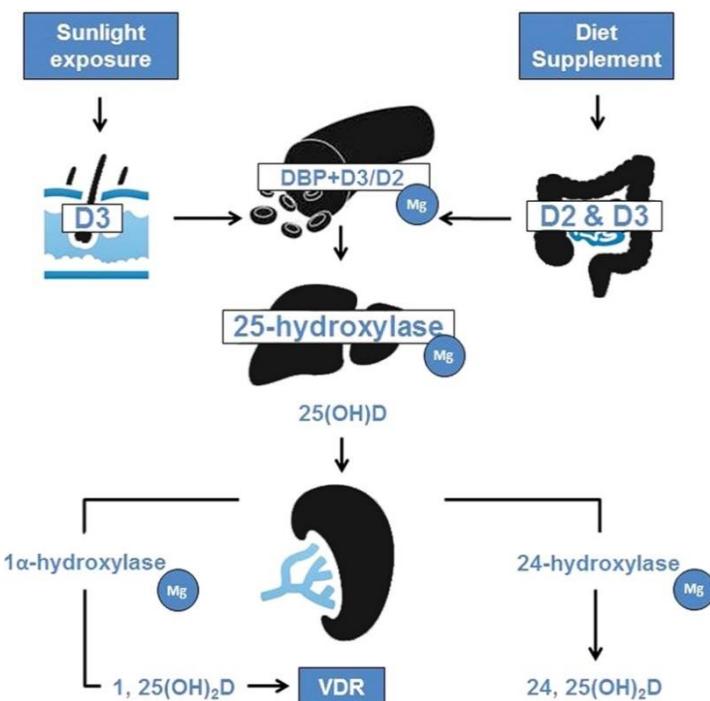


Figure 10 : Rôle du magnésium dans la synthèse de la vitamine D(21)

ii. Régulation de la synthèse de 1,25 (OH)D

A chaque étape de la synthèse de la vitamine D, il existe un mécanisme de régulation.

L'hydroxylation par la 25-hydroxylase dans le foie est peu contrôlée contrairement à l'hydroxylation rénale par la 1-alpha hydroxylase dans le rein, qui elle, est contrôlée pour adapter la concentration de 1,25(OH)2D aux besoins de l'organisme en calcium (14).

L'activité de la 1-alpha hydroxylase est augmentée par l'hormone parathyroïdienne (PTH) (cette augmentation de PTH répond à une calcémie basse), mais elle est diminuée par le FGF-23 (facteur hypophosphatémiant) et les concentrations de 1,25(OH)2D qui exercent un rétrocontrôle négatif sur la production de 1,25(OH)2D.

Le FGF-23 et les concentrations de 1,25(OH)2D stimulent l'action de la 24-hydroxylase qui transforme la 25(OH)D en 24,25(OH)D et la 1,25(OH)2D en 1,24,25(OH)2D qui est la forme biologique inactive du calcitriol (13,14).

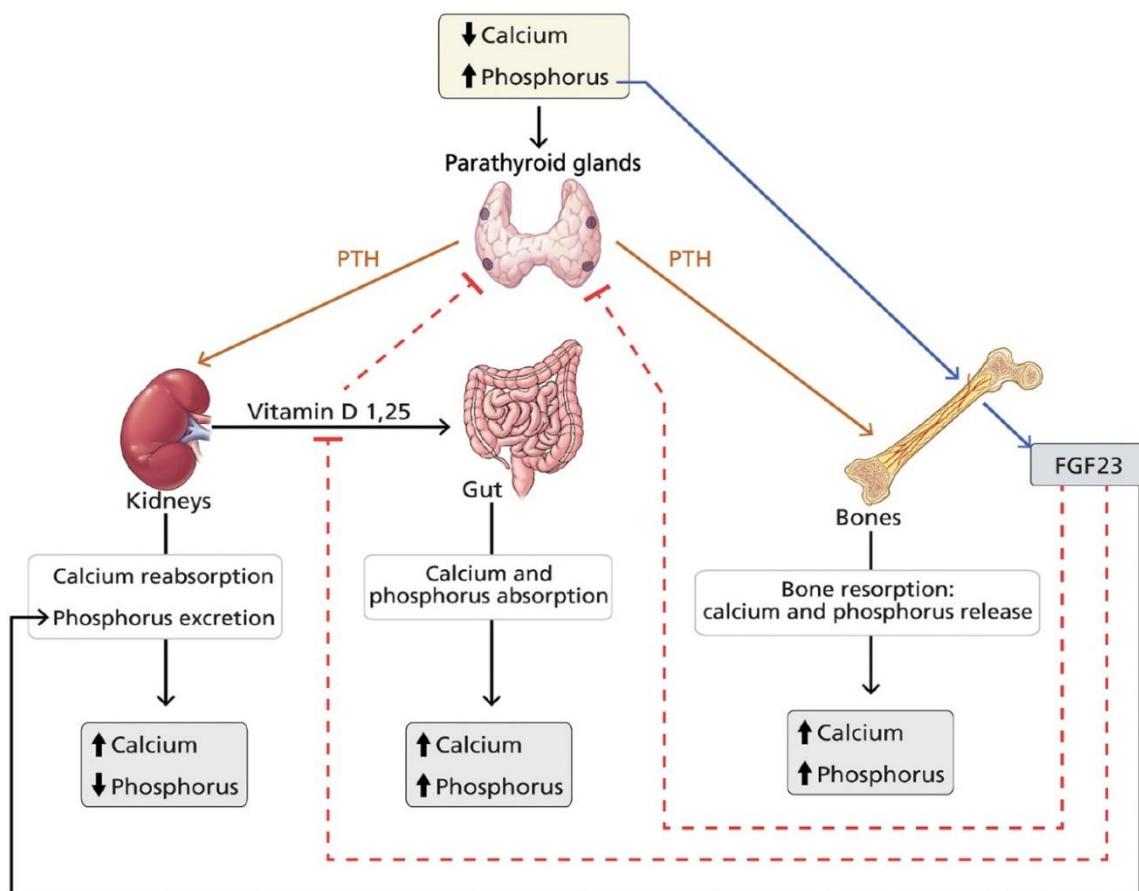


Figure 11 : Régulation du métabolisme de la vitamine D

iii. Rôles de la vitamine D dans l'organisme (13,22)

La vitamine D remplit plusieurs rôles essentiels dans l'organisme :

- Un rôle osseux,
- Et d'autres rôles extra osseux.

Son rôle le plus connu est dans la formation, la croissance et la minéralisation des os. En effet, celle-ci permet de réguler les taux de calcium et de phosphore plasmatique, qui sont essentiels pour assurer la minéralisation optimale des tissus, notamment os, cartilage et dents. Cette régulation peut se faire de 3 façons différentes :

- Par absorption intestinale : la vitamine D augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore,
- Par excrétion rénale : la vitamine D augmente également la réabsorption du calcium et du phosphore au niveau rénal,
- Par mobilisation du calcium des os : la vitamine D augmente la résorption osseuse pour permettre une minéralisation optimale.

La vitamine D régule indirectement la sécrétion et l'action de l'hormone de la parathyroïdienne (PTH) qui est aussi une hormone de contrôle du métabolisme phosphocalcique.

La vitamine D va aider au processus d'ossification pendant et après la croissance, elle aura un rôle essentielle sur le squelette tout au long de notre vie.

D'autres actions de la vitamine D sont de plus en plus mises en évidence comme son rôle sur :

- Le système immunitaire, notamment l'importance de la vitamine D dans la prévention des infections hivernales,
- L'équilibre métabolique,
- Le système cardio-vasculaire,
- La fonction musculaire,
- La protection vis-à-vis de certains cancers : sein, colon, prostate.

iv. Carentces en vitamine D

Les causes d'un manque de vitamine D peuvent être multiples :

- Un apport insuffisant en vitamine D,

- Manque dans l'alimentation
 - Manque d'exposition au soleil
 - Utilisation de crème solaire
 - Habitudes vestimentaires (surface de peau exposée au soleil)
 - L'heure de l'exposition au soleil et de la saison, la latitude/altitude/temps d'exposition et lumière du soleil peuvent faire varier l'exposition au soleil
- Maladie qui entrave l'absorption des graisses et traitements médicamenteux (maladie inflammatoire intestinale, chirurgie bariatrique...),
- Troubles rénaux, hépatiques ou maladies héréditaires qui perturbent le métabolisme de la vitamine D et sa transformation en forme active.

Les conséquences d'un manque de vitamine D sont multiples avec (13) :

- Des risques osseux
 - Rachitisme : c'est le défaut de minéralisation des os et des cartilages qui se manifeste par des déformations osseuses, des troubles respiratoires, une tétanie
 - Ostéomalacie : c'est la réduction de la minéralisation qui entraîne une accumulation anormale du tissu ostéoïde d'où la fragilité osseuse
 - Ostéoporose et fractures osseuses : c'est une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture microscopique du tissu osseux
- Des risques non osseux
 - Faiblesse musculaire qui augmente le risque de chutes
 - Cancer
 - Faiblesse système immunitaire
 - Risques cardiovasculaires et respiratoires
 - Diabète

v. Excès de vitamine D

L'excès de vitamine D est rare. Il se retrouve en cas d'administration excessive de vitamine D.

Des taux élevés de vitamine D entraînent des taux élevés de calcium dans le sang. On peut repérer une toxicité en mesurant le taux de vitamine D et de calcium.

Les symptômes de cette excès sont la perte de l'appétit, des nausées et des vomissements qui sont suivis d'une faiblesse, d'une nervosité et d'une hypertension artérielle.

2) Statut vitaminique dans la population

a) Etat de la vitamine D dans la population

i. Qu'est-ce que l'on mesure ?

La 25(OH)D est le marqueur le plus précis de l'état en vitamine D.(17) Il est recommandé de doser la 25(OH)D qui est le reflet du stock de l'organisme, car il faut savoir que la 1,25(OH)2D peut être normale ou augmentée alors qu'il y a une carence en 25(OH)D à cause des phénomènes de régulation de la synthèse de vitamine D (16).

Le dosage de la vitamine D (25 (OH)D) s'effectue par une simple prise de sang qui mesure la concentration sanguine en vitamine D totale (D2 + D3).

ii. Quelles sont les valeurs de références dans le sang ?

Les recommandations pour les taux sériques optimaux de 25(OH)D sont différentes en fonction de chaque pays (13,17).

Il est difficile de mettre en place la détermination de la valeur de référence de vitamine D dans le sang. Habituellement, la détermination des valeurs de référence d'une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de donneurs volontaires considérés en bonne santé.

Pour la valeur de la vitamine D dans le sang, cela est compliqué car il y a d'énormes écarts entre les valeurs des individus en bonne santé, il a donc fallu trouver d'autres méthodes pour la détermination de ces valeurs de références .

L'approche actuellement retenue est celle qui utilise comme seuil la concentration de 25(OH)D au-dessous (et/ou au-dessus) de laquelle il peut exister des effets néfastes pour la santé (13,19).

Les valeurs de références se situent entre 30 et 70 ng/ml (19).

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, les insuffisants rénaux chroniques, les sujets âgés à risque de chutes, les patients avec des traitements possiblement délétères pour le squelette(corticoïdes à forte dose, anti-aromatase) ainsi que les patients à risque de malabsorption (maladie cœliaque, mucoviscidose, chirurgie bariatrique) les experts recommandent une concentration minimale de 25(OH)D à 30ng/mL (soit 75 nmol/L).(23) D'autres auteurs et sociétés considèrent que la valeurs minimale de 25(OH)D à atteindre pour toute la population est de 30ng/mL (soit 75 nmol/L) (13).

Concentration sérique en 25(OH) vitamine D		
	ng/ml	nmol/l
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	25 à < 75
Valeurs recommandées	30 à 70	75 à 175

Tableau 2 : Valeurs de référence de la vitamine D (13,19)

iii. Indications pour effectuer un dosage de la vitamine D

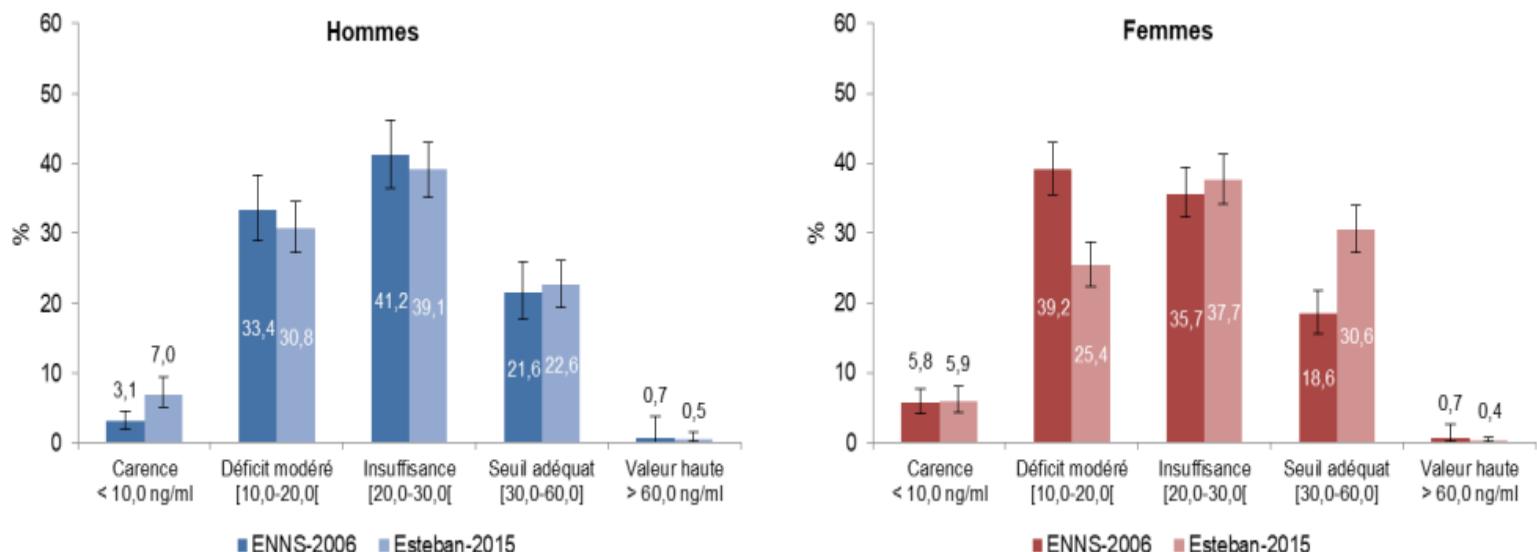
Il y a 6 situations cliniques pour lesquelles le dosage de la vitamine D est préconisé et pris en charge par l'Assurance Maladie (24) :

- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme (suspicion de rachitisme),
- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie (suspicion d'ostéomalacie),
- au cours d'un suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation,
- avant et après une chirurgie bariatrique,
- lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées,
- pour respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D.

Après 65 ans, le dosage de la vitamine D n'est pas justifié et la supplémentation est conseillée, car la prévalence des carences est très élevée et le traitement sans danger.

Le dosage de la vitamine D n'est pas recommandé dans les cas où le rôle de vitamine D n'est que suggéré (cancers, maladies cardiovasculaires et inflammatoires...), en raison de l'absence de valeur cible définie. Une supplémentation est toutefois encouragée à raison de 1500 UI / jour.

vi. Le dosage en vitamine D dans la population



* Ces données concernent la population entière, intégrant les adultes ayant déclaré avoir pris des compléments alimentaires ou un traitement médicamenteux à base de vitamine D.

Figure 12 : Comparaison du statut de vitamine D dans la population adulte homme et femme avec deux études ENNS* et Esteban (25)**

*Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) (26)

**Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016) (25)

Il faut prendre en compte qu'il existe un cycle saisonnier et que la vitamine D atteint le dosage minimal après l'hiver et le dosage maximal à la fin de l'été (17).

b) Etat des apports de la vitamine D dans la population

i. Apport recommandé de la vitamine D selon l'ANSES

Jusqu'à 2020 la référence nutritionnelle pour la population (RNP) était de 15 microgrammes par jour pour les adultes mais depuis 2021 il existe de nouvelles références .

La limite supérieure de sécurité (LSS) est l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population.

	Apport satisfaisant (AS)	Limite supérieure de sécurité (LSS)
Nourrissons de moins de 6 mois	400 UI	1000 UI
Nourrissons de 6 mois et plus	400UI	1000UI
Enfants de 1 à 3 ans	600 UI	2000 UI
Enfants de 4 à 10 ans	600 UI	2000 UI
Adolescents de 11 à 17 ans	600 UI	4000 UI
Hommes et femmes de 18 ans et plus	600 UI	4000 UI
Femmes enceintes ou allaitantes	600 UI	4000 UI

Tableau 3 : Références nutritionnelles pour la vitamine D (UI/j)(27)

1 microgramme=40 UI

ii. Apport moyen journalier dans la population

Une étude de l'ANSES sur les consommations et les habitudes alimentaires de la population française qui se nomme INCA 3 et datant de juin 2017, aborde les apports journaliers moyens en vitamines et minéraux dans l'alimentation selon les différentes populations (28).

Pour la vitamine D on retrouve des apports de :

- 5,2 microgrammes/jour (208 UI) pour les enfants de 1 à 3 ans
- 2,6 microgrammes/jour (104 UI) pour les enfants de 4 à 10 ans
- 2,9 microgrammes/jour (116 UI) chez les enfants de 11 à 17 ans
- 3,1 microgrammes/jour (124 UI) chez les adultes de 18 à 79 ans

On se rend compte avec l'étude INCA 3 que les apports journaliers de vitamine D sont insuffisants dans les différents groupes d'âges car ils sont éloignés des apports jugés comme satisfaisant par l'ANSES.

3) Rôle dans l'immunité

La vitamine D a un rôle important dans l'immunité, une carence de celle-ci est associée à une auto-immunité ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections ce qui favoriserait un statut inflammatoire.(29) De manière générale elle permet d'augmenter les défenses antimicrobiennes et de permettre à notre organisme d'être plus tolérogène pour ne pas réagir sans raison valable.

a) Immunité innée

i. Réponse antimicrobienne

Lorsque les macrophages et monocytes sont activés par un signal des récepteurs de type toll (TLR) et lors de la présence de cytokines inflammatoires dans l'environnement, les cellules expriment fortement CYP27B1 ce qui permet la conversion du Calcidiol en calcitriol.(20) Il y a une expression accrue de calcitriol et de la VDR (29). Le calcitriol améliore les activités antimicrobiennes des macrophages et des monocytes avec la liaison entre le calcitriol, le VDR et le récepteur X du rétinoïde (RXR) aux éléments de réponse de la vitamine D (VDRE) des

gènes de la cathélicidine et de la bêta-defensine qui va permettre leur transcription (17,29). Les cathélicidines et les bêta-défensines sont des peptides de défenses dans la réponse immunitaire innée avec des actions antimicrobiennes puissantes (29).

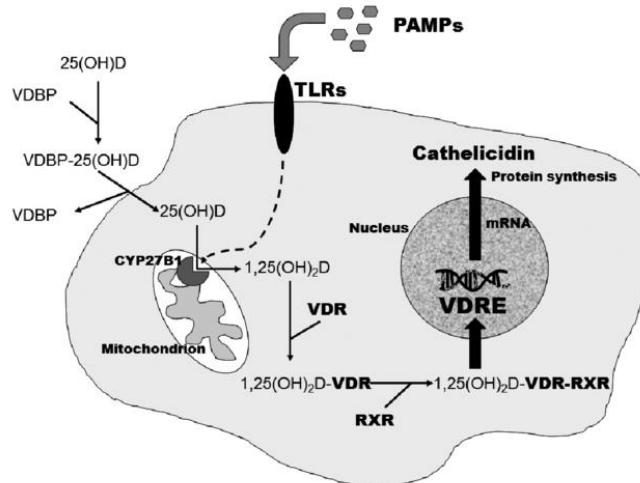


Figure 13 : Induction de la cathélicidine par activation des TLR et de la vitamine D (30)

ii. Effets de la vitamine D sur les cellules phagocytaires

Le calcitriol est capable de moduler le système immunitaire innée en augmentant la chimiotaxie, l'autophagie , la capacité phagocytaire et la fusion phagolysosomale des cellules immunitaires innées (31).

iii. Les cellules présentatrices d'antigène

Le 1,25(OH)₂D possède des effets immunomodulateurs sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA) comme par exemple les monocytes et les cellules dendritiques, mais particulièrement les cellules dendritiques qui sont des CPA professionnelles (17,20). Ces CPA permettent d'initier la réponse immunitaire adaptative en présentant les antigènes aux lymphocytes T et B. Cette présentation peut être modulée par des signaux immunogènes ou tolérogènes qui peuvent être des cytokines ou des molécules co-stimulatrices.(17)

Le calcitriol va permettre de moduler les signaux immunogènes en inhibant la production de cytokines inflammatoires (IL-12, IL-6) ainsi que des molécules co-stimulatrices et moduler les

signaux tolérogènes en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoire (IL-10) par les CPA.

Le calcitriol va empêcher la différenciation et la maturation des cellules dendritiques pour induire un état tolérogène et immature qui se traduit par une diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH). En effet, la présentation de l'antigène à un lymphocyte T par une cellule dendritique immature facilite la tolérance, alors que la présentation par une cellule dendritique mature facilite une réponse immunitaire contre l'antigène.(29) L'inhibition de la différenciation et de la maturation des cellules dendritiques est importante pour l'auto-immunité et la tolérance (29).

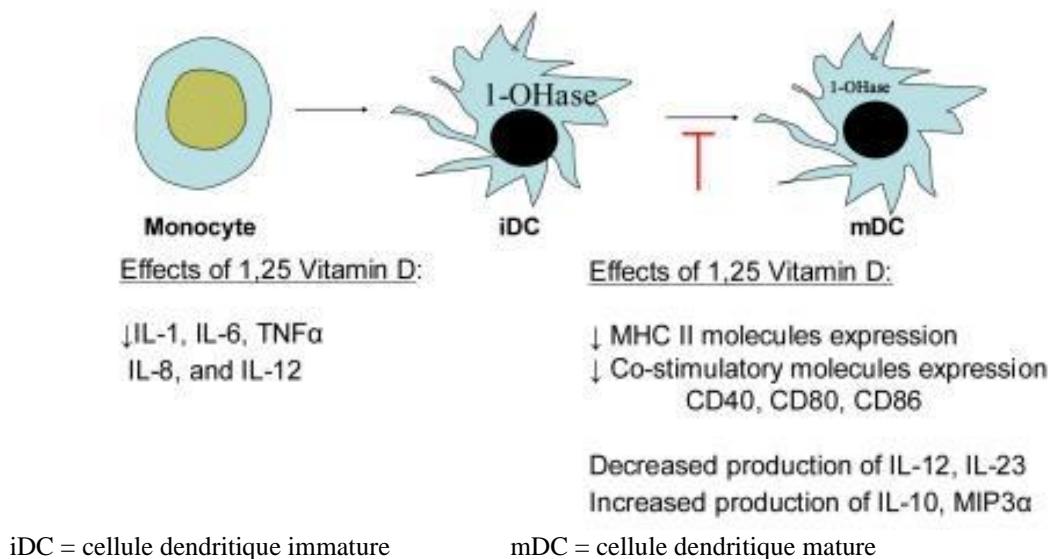


Figure 14 : Effet du 1,25(OH)D sur les monocytes et cellules dendritiques(29)

b) Immunité adaptative

i. Effets sur les lymphocytes B

Le calcitriol ou 1,25(OH)2D joue un rôle important dans l'activation des lymphocytes B. En effet, en cas d'hyperactivité des lymphocytes B (20), le calcitriol semble atténuer la réponse immunitaire avec des effets anti-prolifératifs tels que (17) :

- L'inhibition de la différenciation en plasmocytes et en lymphocytes B mémoires,
- L'inhibition de la prolifération,

- L'initiation de l'apoptose ,
- La diminution de la production d'immunoglobuline.

Le calcitriol agit également sur les lymphocytes T auxiliaires qui favorisent directement la production de cytokines anti-inflammatoires des lymphocytes B notamment IL-10 (20).

Toutes ces actions anti-prolifératives sont importantes dans la régulation de l'immunité pour éviter les maladies auto-immunes en évitant les anticorps auto-réactifs (17).

ii. Effets sur les lymphocytes T

La vitamine D permet de passer d'un statut immunitaire pro-inflammatoire à un statut plus tolérogène (17) en supprimer la prolifération des lymphocytes T , en modulant la production et la différenciation des cytokines avec des effets sur les différents sous-groupes de lymphocytes T (20).

Cette vitamine favorise un passage de phénotypes Th1 et Th17 à Th2 et Treg. Elle va agir comme un immunomodulateur en supprimant l'activation des cellules Th1 et en modulant les cellules Th2, Treg et les cellules Th17 (31).

La vitamine D va affecter la maturation des lymphocytes T en s'éloignant du phénotype inflammatoire Th17 et induit les lymphocytes T régulateurs (Treg) (29) On retrouvera une diminution de cytokines inflammatoires par exemple IL-17, IL-2, IFN γ avec productions de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 grâce à la vitamine D (29).

L'IL-17 produit par les cellules Th17 est impliqué dans les maladies auto-immunes (32). La suppression ou la modulation des cellules Th17 permet d'éviter des réactions auto-immunes (31).

La vitamine D joue un rôle indirect sur les lymphocytes T via son action sur les cellules dendritiques qui sont des CPA. Elle va induire un statut plus tolérogène des cellules dendritiques caractérisé par des niveaux de cytokines inflammatoires faibles et des niveau plus élevés de cytokines anti-inflammatoires qui vont induire une différenciation des cellules Treg et permettre l'apoptose des lymphocytes T auto réactifs. Ces cellules dendritiques sont donc responsables de la différenciation des cellules T en une cellule aux propriétés pro ou anti-

inflammatoire selon le statut en vitamine D. Cela est essentiel pour initier et maintenir la réponse immunitaire adaptative et l'auto-tolérance (31).

A.

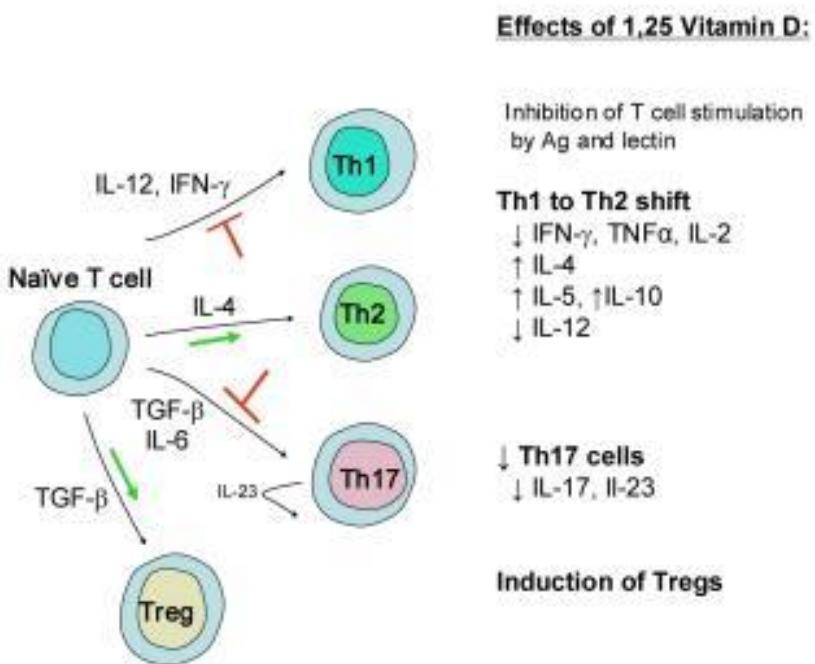


Figure 15 : Effet de la vitamine D 1,25 sur les lymphocytes T (29)

c) Maladies et vitamine D

i. Infections

Dans de nombreuses études il a été mis en évidence une réduction des infections en fonction du taux de vitamine D.

Ainsi les personnes ayant un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml étaient plus susceptibles d'avoir une infection des voies respiratoires supérieurs par rapport aux personnes ayant des niveaux suffisants (33).

D. Vitamine C (acide-L-ascorbique)

1) Généralités

La vitamine C ou acide-L-ascorbique est une vitamine hydrosoluble. Elle existe sous deux formes : l'acide ascorbique (forme réduite) et l'acide deshydroascorbique (forme oxydée) (34).

Ses isomères tel que l'acide-D-ascorbique, l'acide-D-isoascorbique et l'acide-L-isoascorbique ne sont pas considérés comme de la vitamine C car ils n'ont pas d'effets vitaminiques suffisants. Cette vitamine C a des propriétés antioxydantes, elle est importante pour : lutter contre l'oxydation, l'immunité, faciliter l'absorption du fer, la cicatrisation et participer à de nombreuses réactions métaboliques.

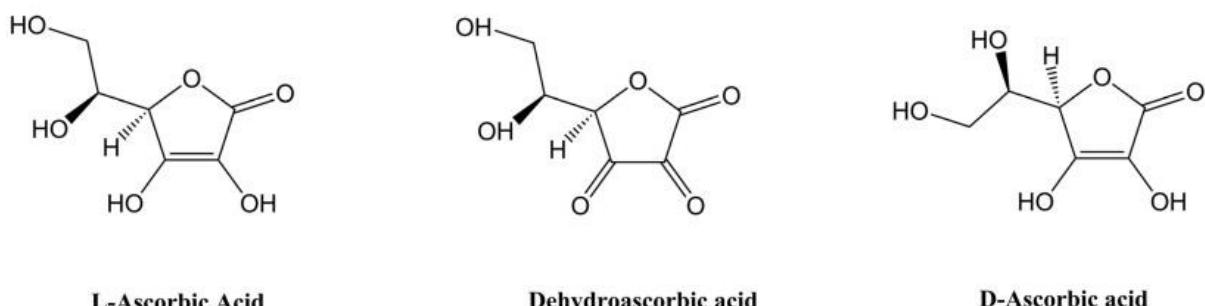


Figure 16 : Formes de vitamine C (réduite et oxydée) et isomère D de la vitamine C (35)

a) Origine

Les apports de vitamines C chez l'Homme sont exclusivement exogènes car notre organisme est incapable de la synthétiser ni de la stocker. (36)

Il est essentiel de la retrouver dans notre alimentation. Cette vitamine étant fragile à la chaleur, à l'eau, à l'air et à la lumière : la préparation et la conservation des aliments doivent être adaptées pour limiter les pertes dans le but de conserver une bonne teneur en vitamine C (37).

La vitamine C est présente dans :

-les fruits : mangue, kiwi, agrumes (oranges, citrons, pamplemousses....), fraises, cassis,

- les légumes et herbes aromatiques : crucifères (chou, brocoli, chou-fleur,), poivron, épinards, basilic, thym,
- les compléments alimentaires.

Aliment	Teneur moyenne
Cerise acérola, pulpe, crue, prélevée à la Martinique	2850
Pomme cajou, pulpe crue, prélevée à la Martinique	556
Goyave, pulpe, purée, prélevée à la Martinique	492
Guacamole, préemballé	359
Goyave, pulpe, crue	228
Cassis, cru	181
Persil, frais	177
Thym, frais	160
Piment, cru	155
Chou frisé, cru	145
Poivron rouge, sauté/poêlé sans matière grasse	144
Fruits rouges, crus (framboises, fraises, groseilles, cassis)	87
Kiwi, pulpe et graines, cru	81,9

Tableau 4 : Teneur moyenne en vitamine C (mg/100g) des aliments(38)

b) La vitamine C dans l'organisme

i. Absorption, Métabolisme et Elimination

La vitamine C ingérée est essentiellement absorbée par l'intestin (39) mais au-delà d'une certaine quantité par jour, l'absorption diminue car le mécanisme est saturable.

La vitamine C dans l'organisme est fortement dépendante de protéines : les SVCT (sodium dependent vitamin C transporter) qui sont des transporteurs de la vitamine C et dépendent du sodium (système de transporteur actif) (40). Les SVCT participent à la majorité de l'absorption intestinale, de la distribution tissulaire et de la recapture rénale de la vitamine C dans

l'organisme.(34) On retrouve 2 types de SVCT : les SVCT1 au niveau de l'épithélium de l'intestin pour l'absorption ainsi qu'au niveau du rein pour la réabsorption et les SVCT2 qui se trouvent au niveau des tissus pour la distribution et circulation de la vitamine C (40). Les SVCT1 sont rapidement saturés ce qui est un facteur limitant pour l'absorption de vitamine C (41). En effet pour une dose de 200mg la biodisponibilité est de 100% mais diminue au-delà de cette limite avec la saturation des transporteurs (40).

On retrouve d'autres transporteurs pour la forme de vitamine C oxydée (acide déhydroascorbique DHA) qui sont les transporteurs de glucose facilitateurs appelée GLUT (glucose transporter). Le GLUT est un système de transport facilité.(40)

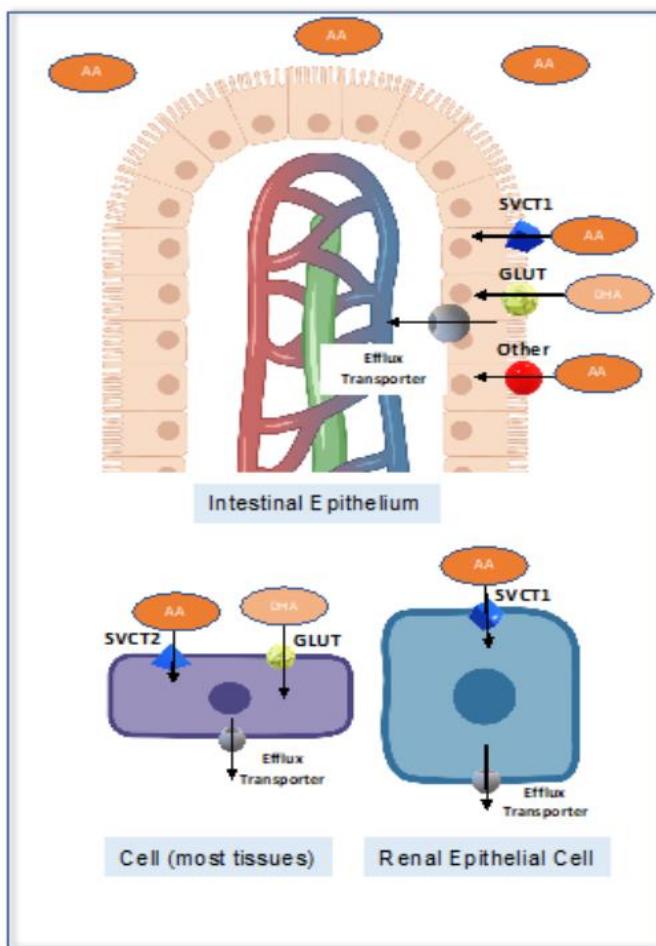


Figure 17 : Transporteurs de la vitamine C (40)

Après absorption, elle se répartit vers les différents organes pour jouer son rôle. Il n'existe pas de stockage de cette vitamine dans notre organisme.

La vitamine C, hydrosoluble, est excrétée par les reins et s'élimine principalement dans les urines. Pour des quantités de 100 mg/j, la vitamine C est entièrement réabsorbée au niveau rénal après filtration. Pour des quantités supérieures et si les concentrations plasmatiques ont atteint le seuil de saturation, la vitamine C est alors éliminée sans même avoir été métabolisée (37).

L'élimination se fait sous forme natives (acide-L-ascorbique et acide deshydroascorbique) ou sous forme de métabolites dont le principal est l'acide oxalique (37).

ii. Rôles dans l'organisme

La vitamine C est importante pour notre organisme et possède différentes fonctions (37) :

- Elle est antioxydante et aide à lutter contre les radicaux libres qui agressent notre ADN et nos cellules,
- Elle participe à la synthèse du collagène,
- Elle aide à la cicatrisation,
- Elle favorise l'absorption du fer par l'intestin,
- Elle améliore l'immunité,
- Elle participe à la synthèse de différentes hormones et au bon fonctionnement des enzymes.

2) Statut vitaminique dans la population

a) Dosage de la vitamine C

La vitamine C peut se doser avec une prise de sang, cela permet de connaître son statut en vitamine C. Lors de la prise de sang on mesure l'acide ascorbique total (la forme oxydée = acide déhydro-L-ascorbique ou DHA et la forme réduite = acide L ascorbique) ou parfois que la forme réduite dans le sérum ou le plasma (37).

Les valeurs de référence plasmatique de la vitamine C sont comprises entre 4,6 et 14,9 mg/L avec la technique de HPLC (39).

b) Apport de la vitamine C

i. Apport recommandé selon l'âges

Les apports recommandés de vitamine C sont variable en fonction de l'âge, les apports sont aussi différents pour une femme enceinte ou allaitante .

Le BNM est le besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales.

Le RNP est l'apport qui couvre en théorie le besoin de presque toute la population considérée, tel qu'estimé à partir des données expérimentales.

	<u>BNM</u>	<u>RNP</u>
Enfants de 1 à 3 ans	15 mg	20 mg
Enfants de 4 à 6 ans	25 mg	30 mg
Enfants de 7 à 10 ans	40 mg	45 mg
Adolescents de 11 à 14 ans	60 mg	70 mg
Adolescents de 15 à 17 ans	85 mg	100 mg
Hommes et femmes de 18 ans et plus	90 mg	110 mg
Femmes enceintes	100 mg	120 mg
Femmes allaitantes	140 mg	170mg

Tableau 5 : Références nutritionnelles pour la vitamine C (mg/j) (27)

Les femmes enceintes ou allaitantes ont besoin de plus de vitamine C en raison de l'augmentation du volume de distribution (hémodilution) mais aussi pour les besoins du fœtus puis pour l'allaitement (34).

Selon le mode de vie (tabagisme) ou les situations pathologiques (maladies infectieuses, cancer, diabète, maladies cardiovasculaires) et en fonction de l'âge, les besoins en vitamine C peuvent être plus élevés. Dans le cas du tabagisme, celui-ci est une source d'oxydants qui entraîne un épuisement du pool de vitamine C à cause du stress oxydatif. On remarque aussi une consommation plus faible de fruits et légumes chez les fumeurs. Pour les situations

pathologiques, les plus grands besoins en vitamine C s'explique par un stress oxydatif, une inflammation augmentée ainsi qu'une diminution de l'apport alimentaire en vitamine C associée à la maladie (34).

ii. Apport moyen dans la population de la vitamine C

Selon l'étude INCA 3 de juin 2017, l'apport moyen de vitamine C par jour est de (28) :

- 72,3 mg/j de 1 an à 3 ans
- 79,2 mg/j de 4 ans à 10 ans
- 85,5 mg/j de 11 ans à 17 ans
- 90,5 mg/j chez les adultes de 18 à 79 ans

a) Carentces et excès

i. Causes et conséquences des carences

La carence en vitamine C chez l'adulte provient généralement d'une alimentation pauvre en fruits et légumes frais (attention à la qualité des aliments mais aussi à leur préparation et conservation qui peuvent diminuer la teneur en vitamine C). Le manque de vitamine C peut également avoir comme origine une **augmentation des besoins, une diminution des apports et une diminution de l'absorption**.

Plusieurs facteurs peuvent augmenter les besoins en vitamines C de l'organisme et ainsi augmenter les risques de carence de celle-ci (37) :

- Grossesse,
- Allaitement,
- Troubles provoquant une fièvre élevée ou une inflammation,
- Hyperactivité de la glande thyroïde (hyperthyroïdie),
- Diarrhée de longue durée,
- Chirurgie,
- Brûlures,
- Tabagisme .

Une diminution des apports peut aussi provoquer une carence. Les causes peuvent être des modes de vie ou des conditions socio-économiques particulières(37) :

- Sujets âgés vivant seuls et/ ou s'alimentant de façon déséquilibrée,
- Maladies cachectisantes : cancer, sida,
- Régimes alimentaires restrictifs ou déséquilibrés,
- Personnes ayant des difficultés à s'alimenter par voie orale,
- Alimentation parentérale exclusive non supplémentée,
- Troubles psychiatriques : psychose, anorexie mentale,
- Consommation excessive d'alcool et/ou tabac.

De même **qu'une diminution de l'absorption** de la vitamine C peut aussi provoquer une carence, cela peut être dû à des pathologies intestinales qui entravent la bonne absorption de la vitamine C tel que : la maladie de Crohn, maladie Cœliaque, maladie de Whipple et d'autres maladies qui jouent sur l'absorption des nutriments (37).

Une carence sévère et prolongée en vitamine C peut provoquer **le Scorbust** (36).

Les conséquences du scorbut sont :

- Fatigue, irritabilité,
- Perte de poids,
- Douleurs musculaires/articulaires,
- Saignement autour des gencives et dans les articulations, gencives gonflées, déchaussement des dents, cheveux secs/friables, peau sèche/rugueuse/squameuse,
- Risque d'anémie,
- Une difficulté de guérison des plaies et des infections peuvent se développer.

La quantité de vitamine C pour prévenir le scorbut est faible, environ 10mg/j (36).

ii. Causes et conséquences de l'excès

Un excès de vitamine C peut être dû à un trop grand apport de celle-ci, mais grâce aux phénomènes de régulation de l'absorption et de l'élimination de la vitamine C, le risque d'hypervitaminose est faible (37).

Pour des doses élevées de vitamines C supérieures à 1 gramme par jour , il a y a une possibilité limitée de troubles digestifs mineurs, de troubles urinaires et des risques de formation de calculs rénaux (oxalate de calcium) (37,42).

3) Rôle dans l'immunité

La carence en vitamine C peut entraîner divers problèmes dont l'immunodéficience. Dans cette partie nous allons donc montrer l'importance de la vitamine C dans l'immunité avec les diverses actions qu'elle peut avoir et les acteurs de l'immunité qu'elle peut toucher.

a) Action de la vitamine C dans la fonction phagocytaire

La vitamine C peut agir sur différentes fonctions des phagocytes tel que la chimiotaxie (mobilité), la phagocytose, la destruction des microbes ainsi que la mort par apoptose ou nécrose.

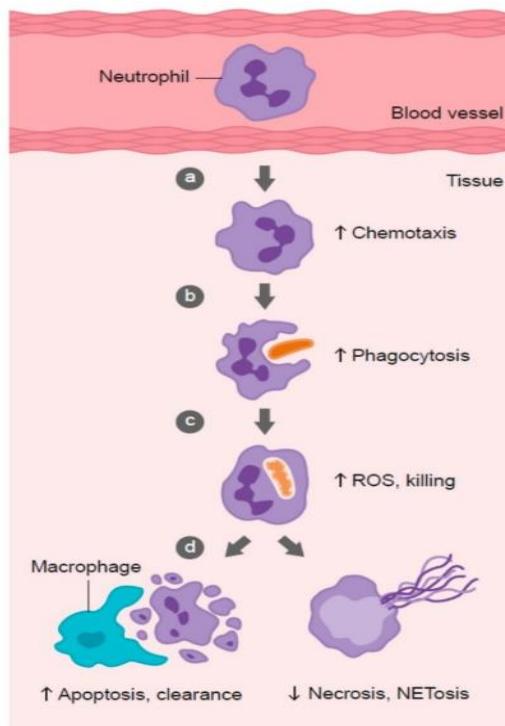


Figure 18 : Rôle de la vitamine C dans la fonction phagocytaire (36)

i. Migration en réponse aux médiateurs inflammatoires (chimiotaxie)

Une carence en vitamine C aurait un impact sur la capacité des phagocytes à migrer vers les sites d'infections.(36) Des études datant des années 1980 et 1990 ont montré que les patients atteints d'infection récurrentes avaient une chimiotaxie leucocytaire altérée, qui pouvait être restaurée avec une supplémentation en vitamine C (36).

Dans une autre étude de 2015, la supplémentation en kiwi de personnes ayant un faible statut en vitamine C montre qu'il y avait une augmentation significative de 20% de la chimiotaxie en augmentant leur capacité à mieux répondre aux stimuli chimiotactiques, ce qui permet d'augmenter leur migration vers les sites d'infections (43).

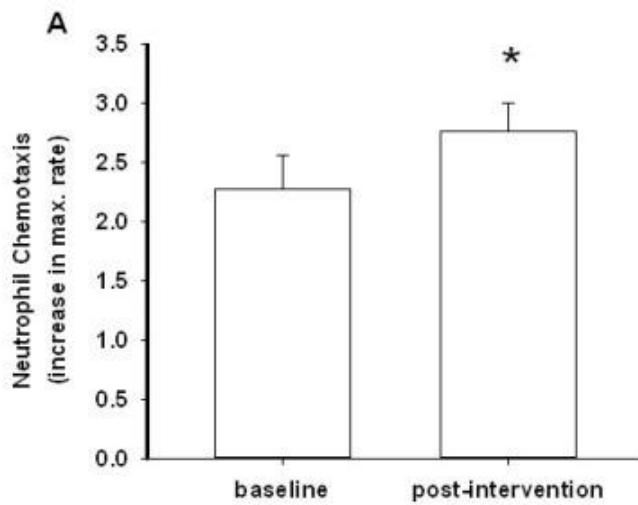


Figure 19 : Chimiotaxie neutrophile avant et après l'intervention d'une supplémentation avec des kiwis(43)

ii. Phagocytose et destructions des microbes

Dans l'organisme, la phagocytose et les ROS (espèce réactive de l'oxygène) permettent de neutraliser des agents pathogènes et donc de participer à la défense de l'organisme. Des études montrent que les neutrophiles de cobayes atteint de scorbut, ont une capacité altérée à tuer les microbes ainsi qu'une altération de la phagocytose et de la génération de ROS par rapport aux animaux non carencés en vitamine C (36).

Dans une autre étude, la vitamine C montre son utilité pour la production de ROS car une augmentation de plus 20% de la génération de superoxyde (43) est possible grâce à une supplémentation en vitamine C chez des volontaires ayant un statut insuffisant en vitamine C.

La vitamine C à un rôle essentiel dans la phagocytose et la génération de ROS pour la destruction des microbes.

iii. Apoptose

Les neutrophiles qui ont fini la phagocytose et la destruction d'un agent microbien, vont subir une mort cellulaire programmée : l'apoptose. L'apoptose des « vieux neutrophiles usés »

permet ensuite leur élimination par les macrophages (clairance), la résolution de l'inflammation et d'éviter des lésions tissulaires excessives.

Les caspases sont les enzymes qui entre en jeu dans l'apoptose pour marquer les cellules qui doivent subir l'absorption et la clairance par les macrophages. Elles sont activées par leur clivage mais elles sont sensibles à l'inactivation par les ROS (oxydants) générés par des neutrophiles activés. Des études ont montré que la vitamine C protège et améliore ce processus apoptotique dépendant de la caspase et évite l'inactivation de celle-ci grâce au côté antioxydant de la vitamine C (36).

Dans une autre étude, les neutrophiles de souris déficients en vitamine C ont quant à eux présenté une apoptose atténuée et ont subi une mort cellulaire nécrotique et ils n'ont pas subi de phagocytose par les macrophages ce qui a généré une persistance des facteurs inflammatoires (36).

Une deuxième étude avec des souris non déficientes en vitamine C et des souris déficientes en vitamine C montre que l'activation de la caspase était significativement plus faible dans les neutrophiles déficients en vitamine C, ce qui suggère une apoptose atténuée avec une déficience en vitamine C. En effet on voit une diminution de l'activation de la caspase avec les neutrophiles déficients car on retrouve une diminution de la caspase clivée (forme active de la caspase) qui est caractéristique de la diminution de l'apoptose (44).

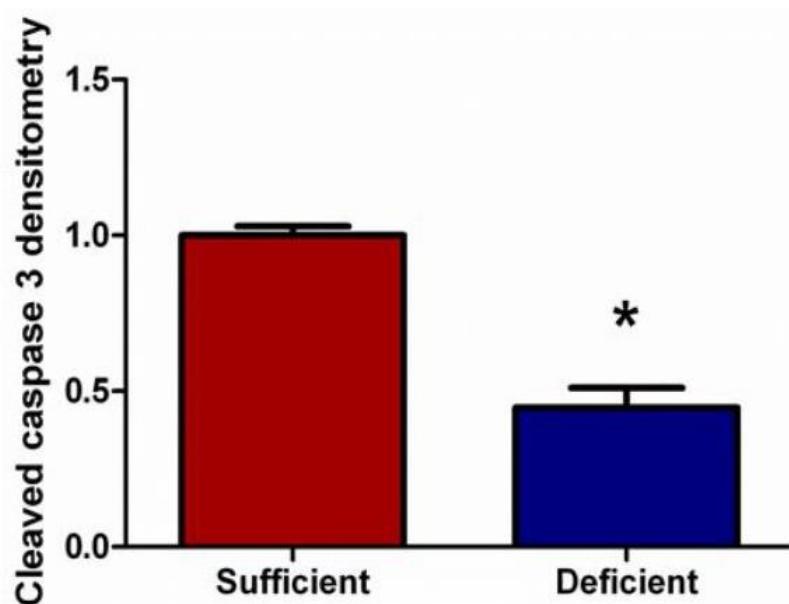


Figure 20 : Densitométrie de la caspase clivée à partir de neutrophiles suffisants et déficients en vitamine C (44)

La carence en vitamine C empêche l'apoptose et favorise la mort cellulaire nécrotique (43).

iv. Mort cellulaire nécrotique (nécrose) et NETosis

Les neutrophiles qui n'ont pas subi d'apoptose vont subir une mort cellulaire nécrotique, malheureusement celle-ci libère des composants toxiques qui sont impliqués dans des lésions tissulaires et des défaillances d'organes (36).

Le facteur de transcription HIF-1 alpha favorise la survie des neutrophiles ce qui retarde l'apoptose et peut favoriser une mort cellulaire nécrotique. La vitamine C est un cofacteur d'une enzyme qui régule à la baisse l'activité de HIF-1 alpha en facilitant sa dégradation. Cela permet d'éviter une augmentation du facteur HIF-1 alpha qui atténue l'apoptose des neutrophiles et la clairance par les macrophages que l'on a pu observer chez des souris déficientes en vitamine C (36).

Une autre forme de mort des neutrophiles a été découverte, il s'agit de la NETosis qui résulte de la libération de « pièges extracellulaires neutrophiles » (TNE). Elle permet une destruction des microbes par la libération de composants des neutrophiles tel que de l'ADN de neutrophile, des histones et des enzymes, mais elle entraîne des lésions tissulaires et peut activer le système immunitaire qui va entraîner des dommages (36).

La vitamine C atténue la formation de TNE et réduit également la libération de TNE par les neutrophiles humains. En effet les neutrophiles isolés et activés par le PMA (phorbol myristate acétate) ont formé des TNE. Une charge de vitamine C (3mM) avant la stimulation par le PMA a réduit la formation de TNE (44).

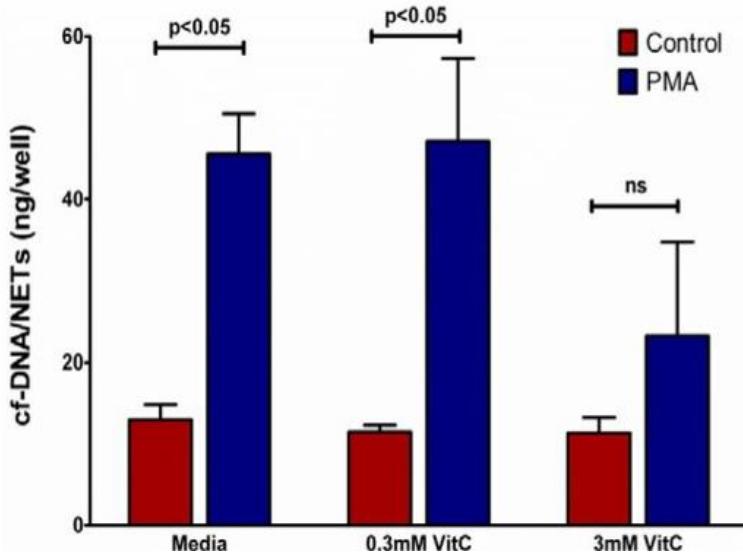


Figure 21 : Coloration immunofluorescente pour les TNE dans les neutrophiles humains sans activation par PMA (rouge) et avec activation par PMA (bleu) avec ou sans dose en vitamine C (44)

b) Lymphocytes NK, B et T

Les lymphocytes B et T accumulent de la vitamine C à des niveaux élevés. Des études in vitro ont indiqué que la vitamine C incubée avec des lymphocytes favorisent leur prolifération donc une génération accrue d'anticorps et fournit des résistances à divers stimuli de mort cellulaire (36). Il y a également un rôle dans le développement et la maturation des lymphocytes T immatures.

Des effets prolifératifs, de différenciations et de maturations similaires ont été observés avec des cellules tueuses naturelles (NK) matures et immatures (36).

La vitamine C a aussi montré une amélioration dans la prolifération des lymphocytes T régulateurs (36).

c) Cytokines et médiateurs inflammatoires

i. Cytokines pro-inflammatoires

La vitamine C permet de diminuer la génération de cytokines pro-inflammatoire, en effet un déficit en vitamine C montre chez des souris une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (36).

Dans un article (36) il est dit que les espèces oxydantes peuvent activer le NF-κB qui déclenche une cascade de signalisation aboutissant à la synthèse d'espèces oxydatives et de médiateurs inflammatoires. En effet lors de la phagocytose les neutrophiles sont appauvris en vitamine C (qui est un puissant antioxydant) de manière dépendante de l'oxydant (36). L'équilibre entre présence d'oxydant et la défense antioxydante dans les cellules dendritiques et neutrophiles est important car la rupture de cet équilibre entraîne une altération des voies de signalisation.

Dans un autre article, il est dit que la vitamine C inhibe l'activation de NF-κB par divers stimuli dans les cellules endothéliales.(45) Les propriétés antioxydantes de la vitamine C étaient peu susceptibles d'être importante pour son effet inhibiteur, car celle-ci inhibait les voies insensibles à l'oxydoréduction vers NF-κB. L'inhibition du NF-κB empêche une cascade de signalisation aboutissant à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (45).

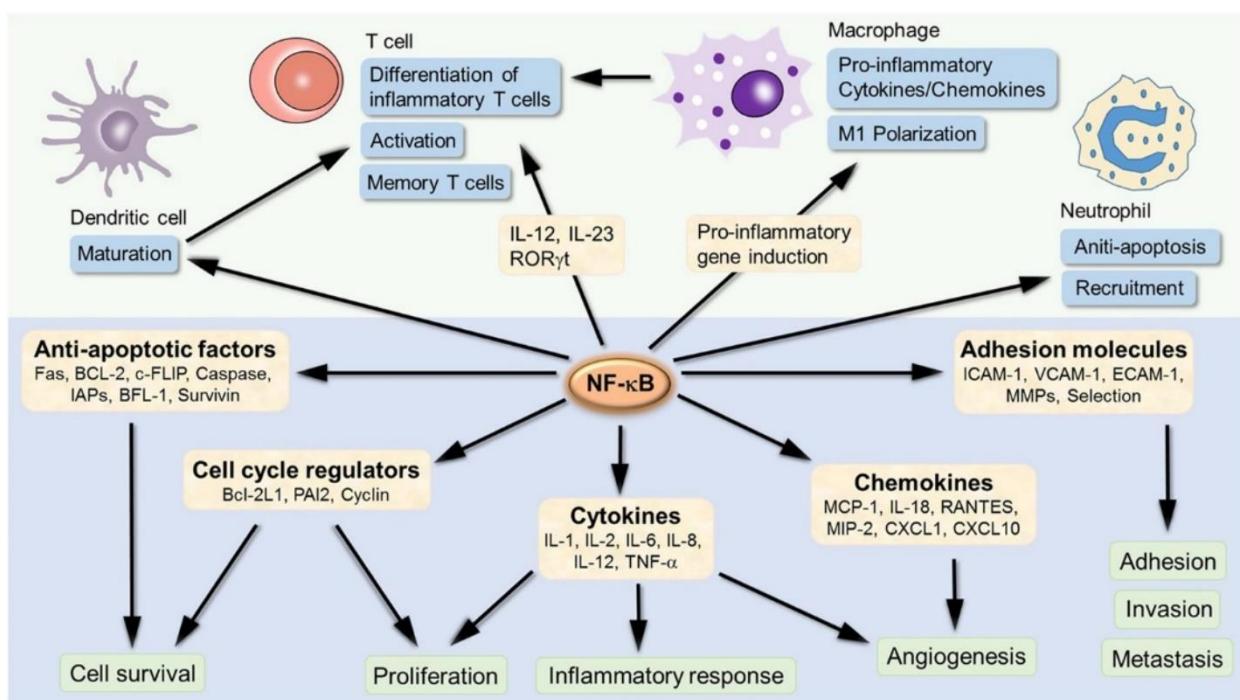


Figure 22 : Signalisation de NF-κB dans l'inflammation(46)

ii. L'histamine

L'histamine est une molécule connue pour son rôle comme médiateur dans la réponse allergique en déclenchant une réponse inflammatoire. Une diminution de vitamine C est associée à une augmentation du taux d'histamine. Il a également été observé qu'une supplémentation des animaux en vitamine C entraînait une diminution des niveaux d'histamine (36).

d) Vitamine C et infections

On a observé que le statut en vitamine C durant un rhume diminue mais redevient à la normale après l'infection.(36) Des études ont indiqué que la supplémentation en vitamine C avec des doses de 200mg ou plus par jour est efficace pour diminuer la gravité et la durée du rhume (36).

Les patients atteints d'infections respiratoires aigües (tuberculose, pneumonie) ont des concentrations plasmatiques de vitamine C qui sont diminuées par rapport aux sujets témoins. L'administration de vitamine C aux patients atteints d'infections respiratoires permet de ramener leur taux plasmatique de vitamine C à la normale et diminuer la gravité des symptômes respiratoires (36).

III. LES MICRO-ELEMENTS MINERAUX IMPORTANTS DANS L'IMMUNITE

A. Zinc

1) Généralités

a) Origine

Le zinc est un micro-élément indispensable à l'organisme mais non synthétisé par celui-ci, il doit obligatoirement être apporté par l'alimentation. Le zinc est le deuxième métal le plus abondant dans le corps humain après le fer (47).

Au total le corps humain renferme environ 2,6 grammes de zinc. Celui-ci est essentiellement stocké dans les muscles, les os, le foie et la peau dont 86 % dans les os et les muscles (48).

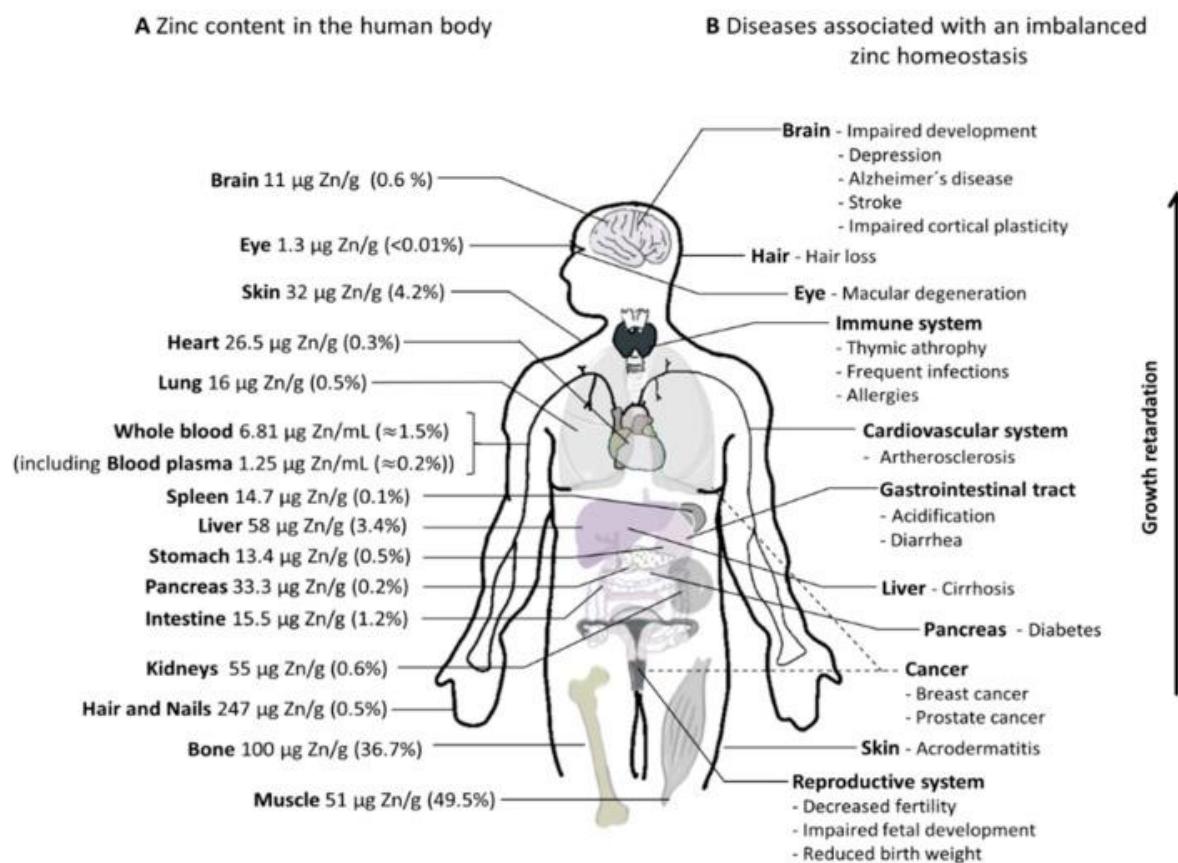


Figure 23 : Teneur approximative en zinc des différents tissus ainsi que des maladies des différents groupes d'organes associées à une homéostasie déséquilibrée du zinc (48)

Les principales sources alimentaires du zinc sont la viande, les abats, le fromage, les légumineuses, les poissons et les fruits de mer.

Aliment	Teneur moyenne en zinc (mg/100g)
Huitre plate, crue	45
Germe de blé	14
Crabe, miette et ou pattes décortiquées, appertisé, égoutté	11,9
Bœuf, braisé	10,5
Sésame, grillé, graine décortiquée	10,2
Foie, porc, cuit	6,27
Gruyère	4,89

Tableau 6 : Teneur moyenne en zinc des aliments en mg/100g (49)

Il faut savoir que le zinc **d'origine végétale** est moins bien assimilé que le zinc provenant **de sources animales** : le statut en zinc doit être plus surveillé chez les personnes qui suivent un régime strictement végétalien.

Cette moindre assimilation du zinc issu de sources végétales est dû à l'acide phytique qui est une substance naturelle que l'on retrouve dans certains aliments comme les graines, les légumes secs, et les fruits oléagineux. A cause de ses charges négatives (phosphates), l'acide phytique est capable de piéger des minéraux chargés positivement, notamment le zinc, le calcium, le fer et le magnésium. On parle de phytate quand l'acide phytique est lié à un minéral mais cette forme ne permet pas l'absorption correct du minéral lié à l'acide phytique, au contraire cela diminue la biodisponibilité des minéraux.

Mais le phytate peut être hydrolysé par la phytase, qui est une enzyme qui dégrade la molécule et augmentent la biodisponibilité des minéraux. La phytase intestinale est en très faible quantité dans l'intestin grêle humain, la dégradation du phytate dépend donc de la phytase phytogénique, notamment dans les céréales qui peut être activée pendant la fermentation et la transformation des aliments (48).

Les techniques de préparation des aliments, telles que le trempage, la germination des haricots, des céréales et des graines, ainsi que le pain au levain (fermentation), peuvent augmenter la biodisponibilité du zinc (50).

b) Le Zinc dans l'organisme

i. Absorption, transport, métabolisme, élimination

L'absorption du zinc se fait au niveau de l'intestin grêle, plus précisément au niveau du jejunum et du duodénum (48,51).

Dans la cellule intestinale, le zinc rejoint le pool de zinc labile et va ensuite se repartir à plusieurs endroits (52) :

- Une partie va se fixer sur des enzymes ou des protéines membranaires (métalloenzymes),
- Une autre partie va se déplacer vers la membrane basolatéral des entérocytes pour aller dans le sang,
- Et enfin une dernière partie va se fixer à des protéines de faible masse moléculaire : les métallothionéines.

Attention les métallothionéines n'étant pas spécifiques, elles peuvent fixer d'autres métaux, mais de grosses doses de zinc peuvent empêcher l'absorption intestinale de cuivre et créer une carence de celui-ci (48,53).

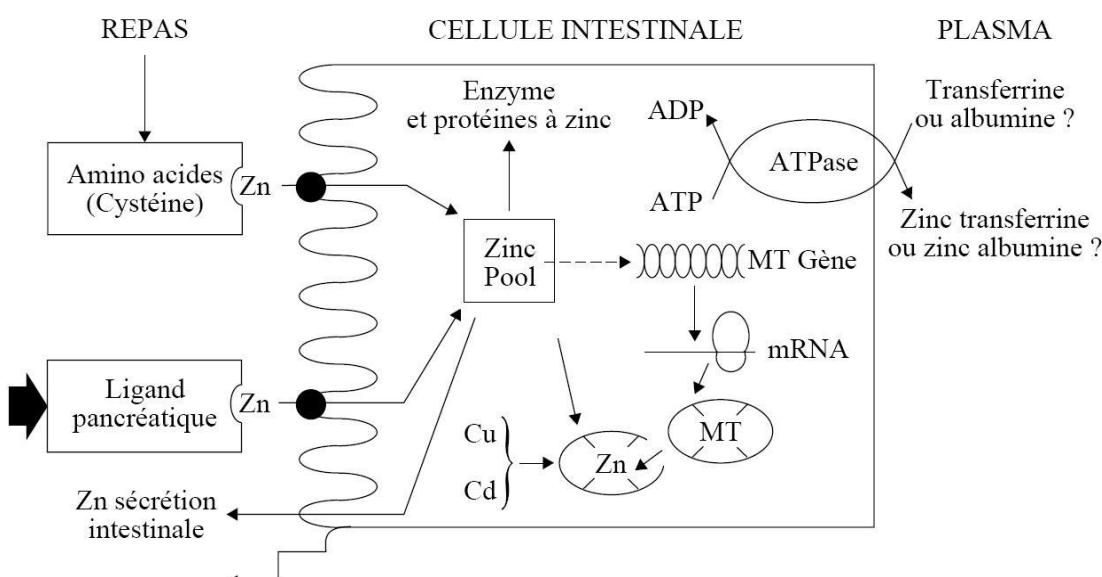


Figure 24 : Régulation du métabolisme du zinc au sein de l'hépatocyte(53)

Les métallothionéines (MT) et les transporteurs de zinc ZnT et ZIP participe à l'homéostasie du zinc en se coordonnant pour participer à la distribution, au transport et à la libération de celui-ci dans l'organisme.(54) Les ZIP permettent d'élever le niveau de zinc cytoplasmique intracellulaire originaire de l'espace extracellulaire ou des organites intracellulaires (47). Les ZnT permettent de réduire le niveau de zinc cytoplasmique intracellulaire en exportant le zinc du cytosol vers l'espace extracellulaire, dans les organites ou les vésicules intracellulaires (47). Les MT sont des protéines intracellulaires permettant de lier le zinc absorbé dans les cellules et d'avoir un contrôle sur les niveaux libres de celui-ci, qui pourront être transférer via les transporteurs de zinc. Les MT ont un rôle de tampon en contrôlant l'absorption et libération du zinc (48,55).

L'élimination du zinc est principalement fécale. La voie urinaire et sudorale sont des voies d'éliminations mineurs (55,56).

ii. Rôles dans l'organisme

Le zinc a de nombreux rôles dans l'organisme comme (56,57) :

- La stimulation des défenses immunitaires,
- L'amélioration de la cicatrisation,
- Un rôle essentiel dans le métabolisme cellulaire car il est essentiel à l'activité de plus d'une centaine d'enzymes,
- Le maintien de la peau, des cheveux et des ongles en bon état,
- Une activité antioxydante (protection contre le stress oxydatif),
- La participation à la synthèse de l'ADN et des protéines,
- La fertilité, la reproduction,
- L'odorat et le goût,
- La croissance et le développement du fœtus et de l'enfant.

2) Statut en zinc dans la population

a) Dosage du zinc

Les taux de zinc peuvent se mesurer dans le plasma, les érythrocytes, les urines ou encore le sperme. Les valeurs de référence sont les suivantes (56) :

- Pour le zinc plasmatique : 590 à 1440 µg/L soit 9 à 22 µmol/L
- Pour le zinc érythrocytaire : 10 à 15 mg/L soit 152 à 229 µmol/L
- Pour le zinc urinaire 350 à 600 µg/24h soit 5,3 à 9,1 µmol/24h
- Pour le zinc dans le sperme : 80 à 200 mg/L soit 1,2 à 3 mmol/L

b) Apport recommandé

Groupes de population	Niveaux d'apports en phytates (mg/j)	BNM	RNP	LSS
Enfant de 1 à 3 ans	/	3,6	4,3	7
Enfants de 4 à 6 ans	/	4,6	5,5	10
Enfants de 7 à 10 ans	/	6,2	7,4	13
Adolescents de 11 à 14 ans	/	8,8	10,7	18
Adolescents de 15 à 17 ans	/	11,8	14,2	22
Adolescentes de 15 à 17 ans	/	9,9	11,9	22
Hommes de 18 ans et plus	300	7,5	9,4	
	600	9,3	11,7	
	900	11	14	
Femmes de 18 ans et plus	300	6,2	7,5	
	600	7,6	9,3	

	900	8,9	11	25
Femmes allaitantes	300		9,1	
	600		10,9	
	900		12,6	
Femmes allaitantes	300		10,4	
	600		12,2	
	900		13,9	

Figure 25 : Références nutritionnelles pour le zinc (mg/j) (27)

c) Apport moyen dans la population du zinc

Selon l'étude INCA 3 de juin 2017, l'apport moyen de zinc par jour est de (28) :

- 6,1 mg/j de 1 à 3 ans
- 7,1 mg/j de 4 à 10 ans
- 8,7 mg /j de 11 à 17 ans
- 9,5 mg/j de 18 à 79 ans

En France, il est reconnu une déficience en zinc très fréquente dans le groupe des personnes âgées (48).

d) Carences et excès

i. Causes et conséquences des carences

Les causes de carences en zinc peuvent être multiples (56–58) :

- **Apports insuffisants ou besoin accru**
 - Consommation insuffisante de viandes et d'autres protéines,
 - Consommation d'aliments contenant des **phytates** qui inhibent l'absorption du zinc (céréales complètes, céréales, maïs, riz, fèves, soja d'autres légumes et noix),
 - Augmentation des besoins pendant la grossesse, l'allaitement ou pendant la croissance,

- Maladies augmentant les besoins en zinc : malades du cœur et cancéreux, dépressifs et personnes souffrant de maladies psychiques, personnes ayant une maladie de la peau : acné, névrodermites et troubles de la cicatrisation.

➤ **Pathologies responsables d'une carence en zinc** (troubles perturbant l'absorption du zinc)

- Alcoolisme,
- Infection du sang,
- Maladie rénale chronique,
- Diabète,
- Troubles hépatiques et pancréatiques,
- Drépanocytose,
- Autres troubles entraînant des malabsorptions.

➤ **Médicaments**

- Présences de certains traitements comme les diurétiques thiazidique, pénicillamine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antiacides, contraceptifs oraux, anticonvulsivants, hormonothérapie de remplacement.

➤ **Maladies génétiques**

- Acrodermatite Entéropathique (maladie génétique entraînant un déficit partiel de l'absorption intestinale du zinc : le traitement est une supplémentation en zinc à vie)

Une carence en zinc peut provoquer divers signes cliniques (56,58) :

- Retard de croissance,
- Perte d'appétit,
- Diarrhées,
- Troubles oculaires,
- Mauvaise cicatrisation,
- Alopécie,

- Réponse immunitaire diminuée,
- Lésions de la peau (éruptions cutanées, altérations cutanées),
- Perte de goût, de l'odorat,
- Oligospermie,
- Affecter le bon déroulement de la grossesse.

ii. Causes et conséquences des excès

Il est rare que les personnes consomment trop de zinc. Le zinc est également un des métaux les moins toxiques (56,59).

Les causes d'un excès de zinc peuvent être :

- Consommation d'aliments ou de boissons conservés dans un récipient en zinc,
- Intoxications aiguës dans l'industrie par inhalation de fumées d'oxyde de zinc chez les soudeurs,
- Maladie de Pick (hyperzincémie familiale héréditaire).

Les signes cliniques d'un excès peuvent être nausées, vomissement, diarrhées. Pour l'inhalation de fumée, des signes supplémentaires apparaissent comme respiration rapide, sueurs, fièvre, goût métallique en bouche.

3) Rôle du zinc dans l'immunité

a) L'action du zinc contre les virus

Beaucoup d'études ont mis en avant l'efficacité du zinc en tant qu'agent antiviral.

Suite à des études in vitro et des essais cliniques chez l'Homme, on a pu étudier les propriétés antivirales du zinc avec une supplémentation en zinc.

Sur les études in vitro on constate notamment une inhibition de la réplication virale et de l'ARN polymérase sur le virus de l'hépatite C et sur le virus de l'herpès simplex (pour l'herpès virus, le rôle inhibiteur agit sur presque tous les aspects du cycle de vie viral). On peut observer une

inhibition de la protéase sur le virus du VIH et également une inhibition de la transcription virale (60).

Dans les études cliniques utilisant le zinc comme traitement antiviral en local ou oral, on peut observer (60) :

- Une réduction de la durée et de la gravité de l'éclosion dû à l'herpès virus,
- Une réduction de la gravité, de la fréquence et de la durée des symptômes sur le virus du rhume,
- Une amélioration de l'élimination des verrues cutanées et génitales en fonction de la concentration en zinc utilisée sur les verrues virales (attention les études montrent que les réponses les plus significatives du traitement au zinc avait lieu chez des patients principalement déficient en zinc),
- Une réduction de l'infection, une augmentation du nombre de lymphocyte T CD4 pour le VIH.

Le zinc possède des propriétés antivirales sur un certain nombre d'espèces. Il semble inhiber les processus enzymatiques de la protéase virale et de la polymérase, et les processus physiques tels que l'attachement du virus, l'infection et la décapsidation (60).

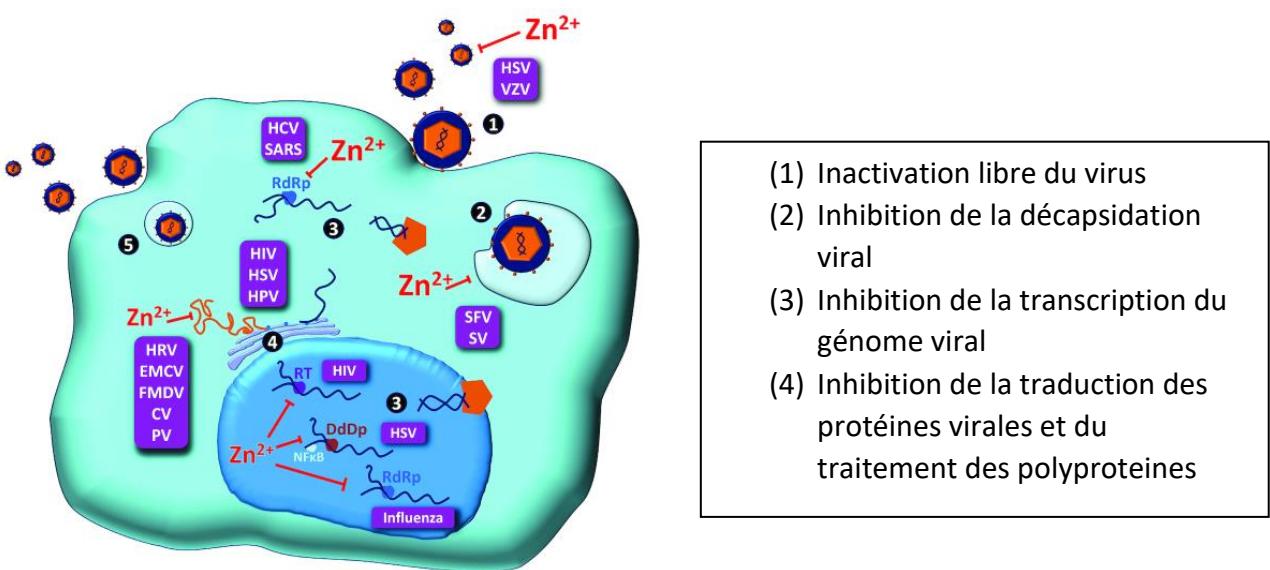


Figure 26 : Les diverses étapes des cycles de réplication virale qui sont inhibées par le zinc (60)

Le rôle du zinc en tant qu'antiviral peut être séparé en 2 catégories (60) :

- La supplémentation en zinc mise en œuvre pour améliorer la réponse antivirale et l'immunité systémique chez les patients présentant une carence en zinc,
- Le traitement au zinc pour inhiber spécifiquement la réPLICATION virale ou les symptômes liés à l'infection.

b) L'action du zinc sur les cytokines

Le zinc inhibe l'activation de NF-κb. Les souris qui présentent une déficience en zinc ont une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de l'activation de NF-κb. Lors d'une septicémie qui entraîne un choc septique, l'expression accrue de cytokines peut être associée à un risque accru de défaillance d'organes vitaux et à un pronostic plus sombre (61).

c) L'action du zinc sur les lymphocytes T

i. Le zinc et la thymuline

Le zinc est important dans le développement des lymphocytes T car celui-ci est un cofacteur de la thymuline et influence l'activité biologique de celle-ci.

Le développement des lymphocytes T dépend de l'activité de la thymuline qui est un facteur permettant la différenciation des lymphocytes T immatures et favorise leurs fonctions (cytotoxicité allogénique, fonctions suppressives et production d'IL-2). Des taux de zinc bas empêchent l'action de la thymuline. On remarque que la supplémentation in vitro et in vivo de zinc sérique restaure l'activité de la thymuline observée chez les souris et les Hommes modérément déficients en zinc, montrant un effet direct du zinc sérique sur l'activité de la thymuline (62).

ii. Les facteurs anti apoptoses

La carence en zinc semble diminuer l'expression de facteurs anti-apoptotiques (bcl-2 et bcl-xl), en relation avec l'augmentation des taux de facteurs pro-apoptotiques détectés dans le sérum lors d'une carence en zinc : cela explique la réduction sévère du nombre de lymphocytes T (54).

Enfin l'activité des caspases étant régulée par le zinc, une carence de celui-ci entraîne le clivage de p21 (le régulateur du cycle cellulaire) par la caspase 3, activant la kinase 2 dépendante des cyclines qui peut conduire prématûrement les cellules en phase S et à la mort cellulaire apoptotique (54).

iii. La différenciation Th1/Th2

Les lymphocytes T matures sont également impactés par une carence en zinc. La différenciation vers Th1 est altérée et par conséquent on a des changements du rapport Th1/Th2 vers les cellules Th2 qui entraînent des réponses immunitaires déséquilibrées à médiation cellulaire (62). L'incidence des infections et des allergies provoquées par le Th2 est augmenté par une carence en zinc.

iv. Les lymphocytes Th17

La sécrétion de Th17 sur le long terme favorise une inflammation chronique, les maladies inflammatoires et auto-immunes (47).

L'IL6 permet le développement de Th17. Le zinc inhibe la cascade de signalisation STAT3 induite par l'IL-6 ce qui aboutit à une diminution des Th17 (54).

v. Les lymphocytes T régulateurs

L'altération des lymphocytes T pendant une carence en zinc est décrite comme favorisant le développement des maladies auto-immunes (62).

Les lymphocytes T régulateurs (T reg) ont un rôle de plus en plus démontré dans la prévention des maladies auto-immunes et du rejet de greffe (54). Ils jouent un rôle dans le maintien de l'absence d'auto-antigènes et la suppression des réponses immunitaires indésirables et, excessives.(47) Dans plusieurs études le zinc permet d'augmenter le nombre et l'activité des Treg (47).

La signalisation Smad 2/3 induite par TGF- β (cytokine importante dans l'auto-immunité) est importante dans le déclenchement du développement des lymphocytes T reg car celle-ci induit

l'expression du facteur de transcription forkhead-box protein p3 (FoxP3). Ce facteur FoxP3 est essentiel pour l'engagement de la lignée des lymphocytes Treg (54).

La supplémentation en zinc augmente indirectement l'expression du facteur FoxP3 car celle-ci permet l'augmentation de la signalisation Smad2/3 induite par TGF- β qui augmente FoxP3 (54).

Le facteur régulateur de l'interféron (IRF-1) est dépendant du zinc, il est également important dans le développement des cellules Treg car il réprime l'activité de FoxP3. Le zinc atténue l'activité de IRF-1 et augmente la tolérance immunitaire (54,62).

d) Le zinc dans la signalisation des cellules immunitaires

Le changement des niveaux de zinc extracellulaires au cours des réactions de phase aigüe (le zinc passe du sérum vers les tissus/organes), ont été suggéré pour activer les cellules immunitaires. Cela fonctionnant comme un signal de danger (47).

Les cytokines, la liaison à l'intégrine, les facteurs de croissance et d'autres ligands des récepteurs des cellules immunitaires déclenchent un flux de zinc intracellulaire (54).

Il existe différents signaux intracellulaires de zinc (62) :

- Le flux de zinc, se produit de quelques secondes à quelques minutes,
- L'onde de zinc, se produit en quelques minutes,
- Le signal de zinc homéostatique, se produit en quelques heures.

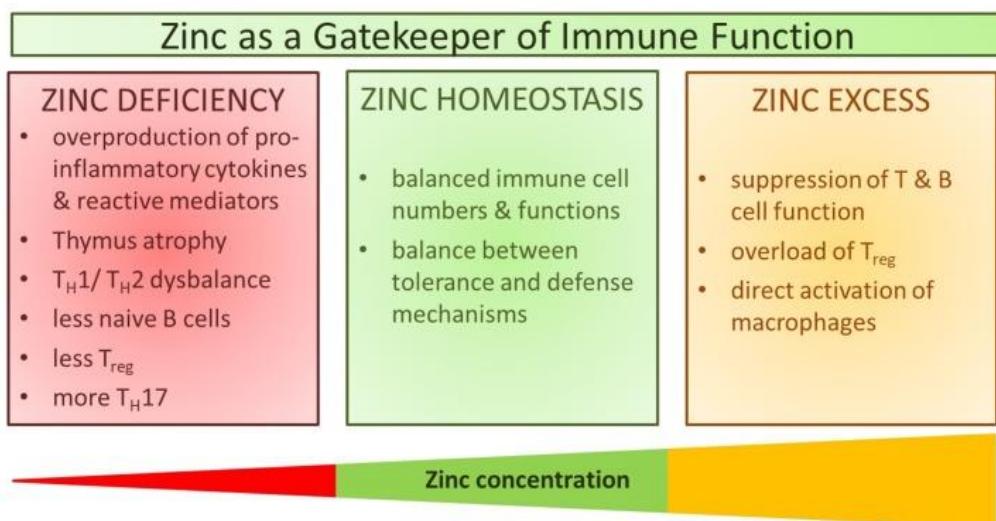


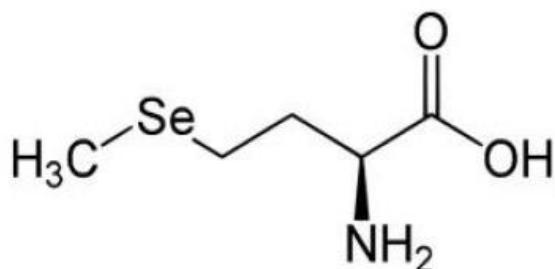
Figure 27 : Influence de l'état du zinc sur le fonction immunitaire globale (54)

B. Sélénium

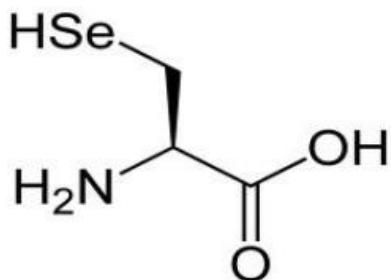
1) Généralités

Le sélénium a été découvert en 1817 par un chimiste suédois : Jöns Jakob Berzelius. Il a longtemps été considéré comme un élément toxique pour les Hommes et le bétail. Ce n'est qu'en 1957 que des études de Klaus Schwartz et Calvin Foltz ont révélé les avantages du sélénium pour les Hommes et les mammifères.(63)

Tout comme le zinc, le sélénium (Se) est aujourd’hui considéré comme un micro-élément essentiel (64). Il est indispensable à l’organisme humain pour son bon fonctionnement avec une quantité totale dans le corps humain qui varie de 3 à 20 mg (64). Celui-ci à un rôle important dans un grand nombre de processus physiologique et dans le développement (63). En effet le sélénium est un composant majeur des sélénoprotéines qui jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions de l’organisme (65).



Sélénométhionine



Sélénocysteine

Figure 28: Structure de la sélénométhionine et de la sélénocysteine (65)

Le sélénium est présent dans la nature et les organismes sous forme organique et/ou inorganique.

Pour les formes organiques on retrouve la sélénométhionine et la sélénocysteine.

Pour les formes inorganiques nous avons le sélénite, le sélénure, le sélénate et le sélénium.

a) Sources de sélénium

Le sélénium est contenu dans un grand nombre d'aliments comprenant céréales, légumes, fruits de mer, viandes, algues, produits laitiers et noix. La principale forme de sélénium ingérée par l'Homme est la sélénométhionine même si d'autres formes de sélénium sont contenues dans les aliments (63,65).

Aliment	Teneur moyenne en sélénium ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Kombu royal (<i>saccharina latissima</i>), séchée ou déshydratée	521
Thon, au naturel, appertisé, égoutté	305
Rognon, porc, cru	182
Cabillaud cru	136
Foie, canard, cru	124
Foie de morue, appertisé, égoutté	107
Noix du Brésil	103
Sole, cuite à la vapeur	103
Œuf, jaune(jaune d'œuf),cru	83,5
Ecrevisse	70

Tableau 7 :Teneur moyenne en sélénium($\mu\text{g}/100\text{g}$) dans les aliments (66)

A noter que la quantité de sélénium présent dans les céréales et les légumes dépend des sols où ils ont été produit. En effet ceux-ci peuvent être plus ou moins enrichis en sélénium en fonction du type de sol, de la teneur en matière organique, des précipitations et grâce à l'utilisation d'engrais, cela impactera donc la teneur en sélénium des aliments d'origine végétale.

La teneur en sélénium des aliments d'origine animale varie en fonction du régime alimentaire des animaux (65).

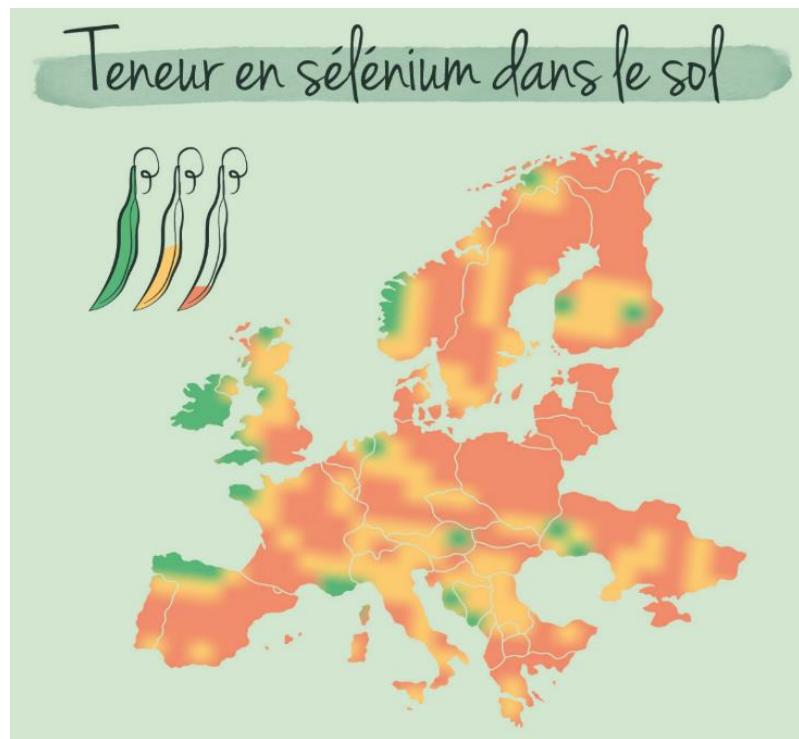


Figure 29 : Teneur en sélénium dans les sols (67)

b) Le sélénium dans l'organisme

i. Absorption, distribution, métabolisme, et élimination du sélénium

Le sélénium est absorbé principalement dans l'intestin grêle au niveau du duodénum et également au niveau du caecum (68,69). L'absorption intestinale du sélénium n'est pas encore totalement connue mais on sait que celle-ci est différente en fonction de la forme chimique du sélénium (65).

Les formes de sélénium organiques (sélénométhionine, sélénocystéine) suivent les mécanismes d'absorption des acides aminés tel que la méthionine ou la cystéine (68). Pour être plus précis, la sélénométhionine a le même système de transport que la méthionine qui est un système de transport actif sodium dépendant (68).

Le sélénate et le sélénite qui sont des formes de sélénium inorganiques ont une absorption différente des formes de sélénium organiques. Le sélénite est absorbé par diffusion passive (68) tandis que le sélénate est absorbé grâce à un système facilité par le sodium (63).

Après son absorption, le sélénium pénètre dans la circulation sanguine et est transporté vers le foie, où il sera principalement métabolisé en sélénocystéine qui pourra ensuite être incorporé dans les sélénoprotéines dont la sélénoprotéine P. Cette dernière est synthétisée dans le foie et permet de transporter le sélénium au travers du plasma pour être une source de sélénium aux autres tissus du corps (en priorité le cerveau et les testicules) (68).

La principale voie d'élimination du sélénium est la voie urinaire (70) sous forme d'ion triméthylsélénonium soluble (71). On retrouve d'autres voies d'élimination telle que la voie d'élimination fécale, pulmonaire (haleine) ainsi que dans la salive et les cheveux (72). La voie pulmonaire élimine le sélénium sous forme de sélénure de diméthyle volatil (71).

Dans une étude (70) nous avons pu remarquer que l'excrétion fécale augmente significativement quand les apports sont modérément augmentés, mais elle atteint un plateau. Nous avons aussi pu remarquer que l'élimination urinaire augmente sans limite et enfin que l'élimination par les autres voies augmentent seulement quand les apports sont très élevés, à des doses toxiques.

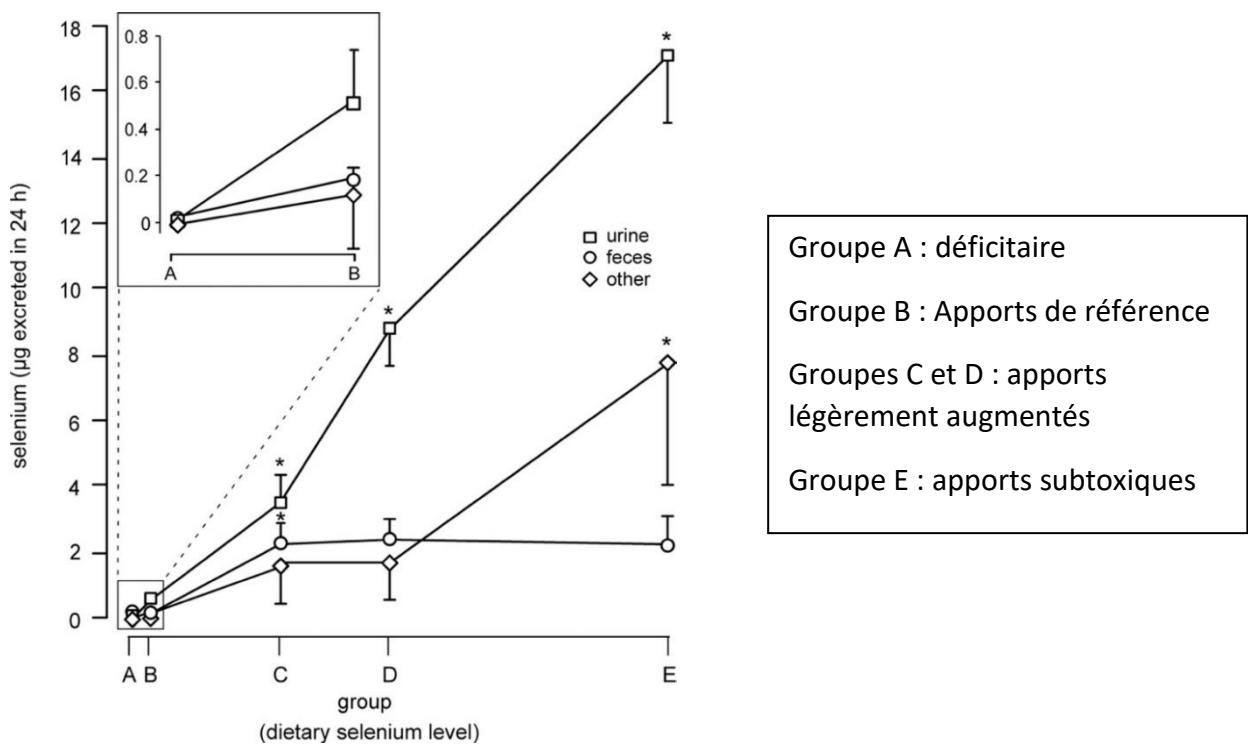


Figure 30: Quantité de Sélénum ($\mu\text{g}/\text{j}$) excrété par les urines (□), les fèces (○) ou les autres voies (◊) en fonction des apports alimentaires dans différents groupes nourris avec différents taux de Sélénum (70)

ii. Rôles dans l'organisme

Une grande partie des effets du sélénium dans l'organisme est attribuable à l'incorporation de celui-ci dans une famille de protéine appelées sélénoprotéines. Une sélénoprotéine est une protéine dont l'un au moins des acides aminés constituant la chaîne polypeptidique contient du sélénium. Elles jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques telle que la défense antioxydante, la fertilité, la reproduction, l'immunité, le bon fonctionnement de la thyroïde et la synthèse d'ADN (63,69). Il y a 25 gènes codant pour les sélénoprotéines chez l'Homme (68).

On peut citer comme sélénoprotéines : la glutathion peroxydases, la iodothyronine desiodase, la thiorédoxine réductase et la sélénoprotéine P.

La glutathion peroxydase est une famille d'enzymes antioxydantes, la deiodinase joue un rôle dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes, la thiorédoxine réductase joue un rôle antioxydant et contrôlent le potentiel redox intracellulaire et enfin la sélénoprotéine P joue un rôle dans le transport et l'homéostasie du sélénium (65).

Le sélénium contribue ainsi :

- A une spermatogenèse normale (production des spermatozoïdes),
- Au maintien de cheveux et d'ongles normaux,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire et de la thyroïde (thiorédoxine réductase, déiodinases),
- à la protection des cellules contre le stress oxydatif (anti-oxydant avec la glutathion peroxydase),
- Peau et vision,
- Au bon fonctionnement du système immunitaire.

2) Statut en sélénium dans la population

a) Dosage

Le sélénium sérique se situe entre 60 et 120 µg/L, et le sélénium urinaire se situe entre 10 et 50 µg/24h (73).

b) Apport recommandé

Groupes de population	Apport Satisfaisant (AS)	Limite supérieure de sécurité (LSS)
Nourrissons de moins de 6 mois	12,5	/
Nourrissons de 6 mois et plus	15	/
Enfants de 1 à 3 ans	15	60
Enfants de 4 à 6 ans	20	90
Enfants de 7 à 10 ans	35	130
Adolescents de 11 à 14 ans	35	200
Adolescents de 15 à 17 ans	70	250
Hommes et femmes de 18 ans et plus	70	300
Femmes enceintes	70	300
Femmes allaitantes	85	300

Tableau 8 : Références nutritionnelles pour le sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$) (27)

c) Apport dans la population

Selon l'étude INCA 3 de juin 2017, l'apport moyen de sélénium par jour est de(28) :

- 62,7 $\mu\text{g}/\text{j}$ de 1 à 3 ans
- 87,6 $\mu\text{g}/\text{j}$ de 4 à 10 ans
- 95 $\mu\text{g}/\text{j}$ de 11 à 17 ans
- 125,1 $\mu\text{g}/\text{j}$ de 18 à 79 ans

Tout comme pour le zinc, on retrouve une déficience en sélénium très fréquente dans le groupe des personnes âgées.

d) Carence en sélénium

Les carences de sélénium sont rares et se manifestent en cas de privation extrêmes, sévères et prolongées. Elles se caractérisent par (73) :

- Une cardiomyopathie nécrosante,
- Une myopathie périphérique,
- Une modification des phanères,
- Une anémie de type macrocytaire et une neutropénie,
- Troubles des os et articulations.

La carence en sélénium peut également causer une incompétence du système immunitaire qui peut amener à une susceptibilité accrue aux infections et cancers (63).

La carence en sélénium peut favoriser la maladie de Keshan qui est une cardiomyopathie mais peut aussi favoriser la maladie de kashin-Beck qui est une maladie ostéoarticulaire.

Ces carences peuvent concerner les personnes souffrant de maladies intestinales chroniques : maladie de crohn ou la colite ulcéreuse. Ces carences touchent également les végétariens, les personnes âgées, les fumeurs, les alcooliques, et les personnes vivant dans régions ayant des sols pauvres en sélénium (73).

e) Excès en sélénium

Un excès de sélénium peut également être toxique.

Les symptômes peuvent être nausées, vomissements, diarrhées, perte de cheveux, ongles fragiles, haleine désagréable (odeur d'ail caractéristique de l'empoisonnement au sélénium), fatigue, lésions de la peau, tremblements, contractions musculaires. On peut aussi voir de l'hypotension et une tachycardie qui apparaissent en premiers symptômes (64).

3) Rôle du sélénium dans l'immunité

La carence en sélénium peut donner lieu à une incompétence du système immunitaire et conduire à une susceptibilité accrue aux infections et aux cancers.

Lors d'une carence modérée en sélénium, les sélénoprotéines non essentielles ont une expression perdu, tandis que les sélénoproteines essentielles ont une expression maintenu (74). En effet, le sélénium étant l'élément à apporter pour l'expression des sélénoprotéines, lors d'une carence en sélénium le corps cherche à privilégier l'apport de celui-ci aux niveaux des organes importants .Les tissus tels que la glande thyroïde et le cerveau ont des niveau de sélénium maintenu alors que le tissus tel que le système immunitaire présentent une diminution de sélénium plus rapide (74).

a) Immunité innée

i. Macrophages

Les fonctions des cellules immunitaires innées sont affectées par les niveaux de sélénium, par exemple les macrophages sont affectés dans leur capacité de signalisation inflammatoire et d'activité anti-pathogènes (63). Les sélénoprotéines sont exprimées dans les macrophages (75). Les fonctions de migration et de phagocytose de ces derniers sont régulées par les niveaux de sélénium et les sélénoproteines (63,65).

Le sélénium induit un changement de phénotype dans l'activation des macrophages, d'un profil pro-inflammatoire classiquement activé (M1) vers un profil anti-inflammatoire activé alternativement (M2) (63). Cette transition des macrophages du profil M1 vers le profil M2 est nécessaire, en effet certaines réponses immunitaires nécessitent de fortes réponses M1 suivies d'une résolution de l'inflammation qui repose sur le passage à un profil M2 (74).

ii. Cellules NK

Les cellules NK sont affectées par un apport de sélénium. En effet la supplémentation de celui-ci permet une augmentation des fonctions cytotoxiques des cellules NK (63).

b) Immunité adaptative

i. Lymphocytes T

L'évaluation de l'expression de l'ARNm des sélénoprotéines dans les lymphocytes T présent dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques par PCR a permis de mettre en évidence que les sélénoprotéines sont exprimées dans les lymphocytes T (75).

Les lymphocytes T déficients en sélénoprotéines montrent un niveau de prolifération plus faible en comparaison aux lymphocytes T témoins (non déficients en sélénoprotéines) lors d'une stimulation du TCR (75). Les sélénoprotéines sont essentielles pour la prolifération des lymphocytes T après une stimulation du TCR.

Dans une autre expérience, il a été observé que la perte des sélénoprotéines induit une plus grande production de ROS dans les lymphocytes T. Les sélénoprotéines sont donc essentielles pour réduire la génération de ROS dans les lymphocytes T. C'est cette production de ROS qui empêche l'activation et la prolifération des lymphocytes T (75).

ii. Balance Th1/Th2

Le sélénium stimule l'activité des lymphocytes T auxiliaires ainsi que la formation d'anticorps (65). Un apport plus élevé en sélénium augmente la capacité de prolifération des lymphocytes T CD4 (74).

Des niveaux de sélénium plus élevés ont montré *in vivo* un effet positif sur la prolifération et la différenciation d'un groupe de cellule CD4 T helpers. Il existe plusieurs études qui montrent que le sélénium a tendance à faire basculer l'immunité des lymphocytes T vers le phénotype Th1 (63).

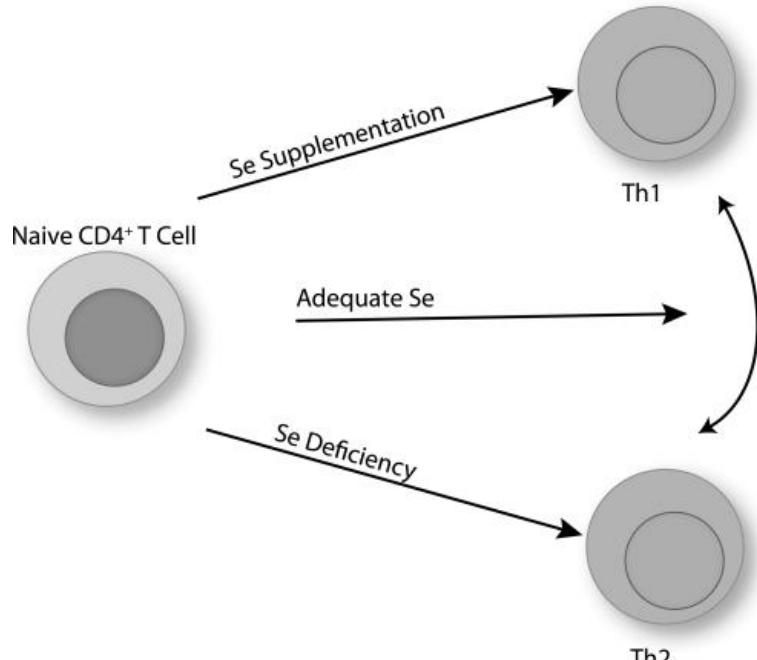


Figure 31 : Effets de la prise de sélénium sur la différenciation des lymphocytes T CD4+(74)

c) Cytokines Inflammatoires

Les niveaux physiologiques de sélénium sont importants pour inhiber l'expression des gènes pro-inflammatoires et pour limiter/diminuer la propagation de la réponse inflammatoire. Ces niveaux de sélénium peuvent médier l'inhibition du facteur de transcription NF-κB qui régule des gènes codants pour des cytokines inflammatoires (74).

La carence en sélénium et la suppression de l'expression des sélénoprotéines induisent des niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires dans plusieurs types de tissus (63).

a) VIH et sélénium

Souvent chez les patients infectés par le VIH on retrouve fréquemment des carences en micronutriments dû à une alimentation inadéquate et une inflammation élevée.

Le sélénium est impliqué dans la progression de la maladie dû au VIH (63). En effet on constate que celui-ci diminue à mesure que la maladie s'aggrave. On suppose que cela est dû à son utilisation par le corps pour produire la glutathion peroxydase qui est un antioxydant qui permet de contrecarrer l'activité pro-oxydante du VIH (76).

Le VIH augmente le stress oxydatif. La supplémentation en sélénium peut être optimisé pour réduire le stress oxydatif, cela peut offrir un moyen de contrôle sur l'infection. Il existe la preuve de l'effet direct de la supplémentation en sélénium sur la réduction de la pathogenèse du VIH (74).

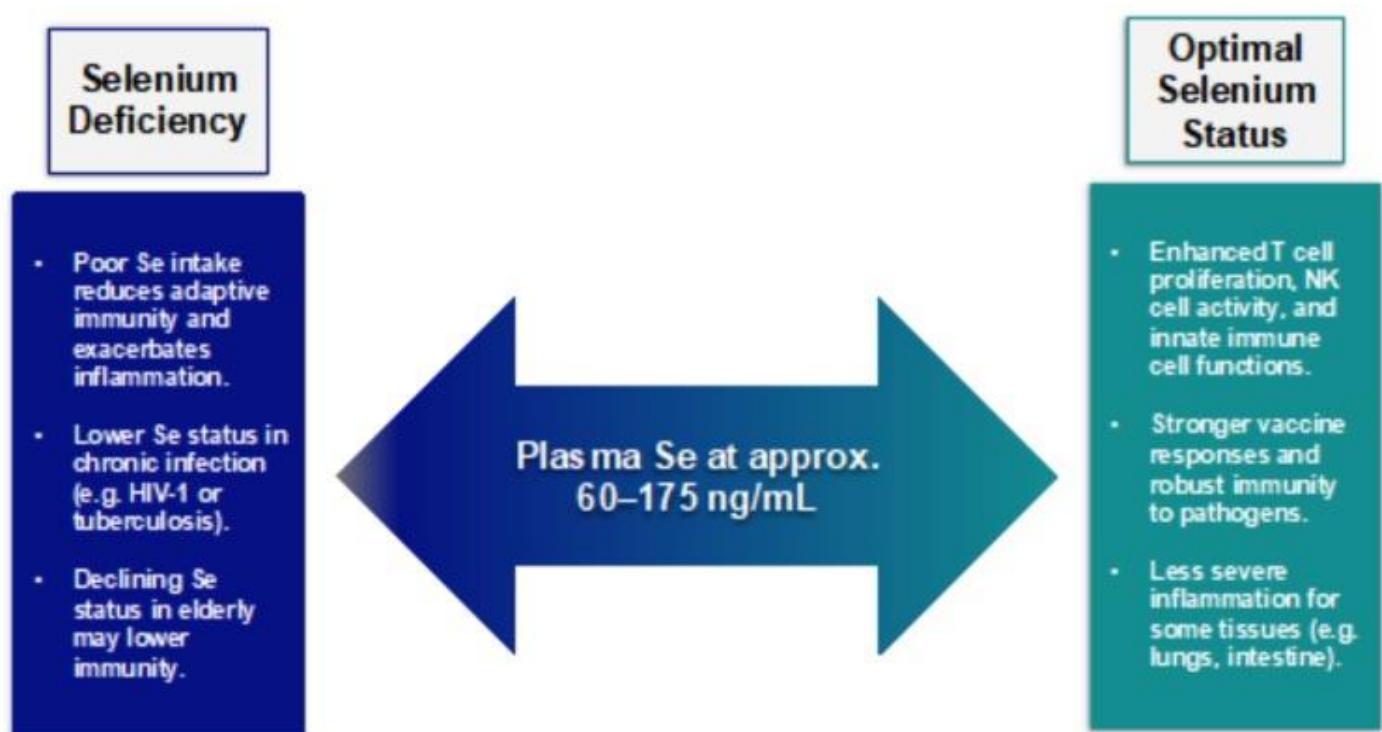


Figure 32 : Sélénum et réponse immunitaire(63)

IV. COMPLEMENTATION A L'OFFICINE

A. La complémentation en vitamine D

1) Qui est concerné par une complémentation en vit D ?

Tout le monde peut se complémenter en vitamine D pour combler les besoins journaliers. L'alimentation et l'exposition au soleil sont rarement suffisantes pour avoir un taux correct. Cependant lors d'une complémentation, il faudra faire attention au dosage de la vitamine D pour éviter que celle-ci devienne toxique. Récemment un nourrisson a failli mourir à cause d'un surdosage de vitamine D (77), cela nous donne l'exemple parfait que la vitamine D n'est pas sans danger.

Les personnes à risque de carence en vitamine D sont principalement :

- Les personnes âgées car la capacité du corps à absorber ou synthétiser la vitamine D diminue avec l'âge,
- Les nouveau-nés, les nourrissons,
- Les femmes enceintes,
- Les femmes ménopausées,
- Les personnes avec un régime alimentaire spécifique qui peuvent augmenter la survenue de carences,
- Les personnes avec une maladie empêchant la bonne absorption des aliments,
- Les personnes avec une insuffisance hépatique et/ou rénale. Le métabolisme de la vitamine D étant principalement rénale et hépatique, une insuffisance rénale ou hépatique peut mettre en péril son métabolisme . Dans ces populations il faudra donner le composé déjà actif, il n'aura pas besoin d'être transformé par les hydroxylations rénales ou hépatiques.

2) Contre-indication?

Les personnes chez qui la vitamine D pourrait être néfaste sont :

- Les personnes présentant une hypercalcémie,

- Une hypercalciurie,
- Des antécédents de calculs rénaux composé de calcium.

3) Quelles sont les posologies recommandées en vitamine D

Comme mentionné dans la description de la vitamine D, celle-ci a des recommandations différentes selon les pays et institutions scientifiques pour les taux sériques optimaux de 25(OH)D. Les valeurs de références se situent entre 30 et 70 ng/mL (19).

Des valeurs de 20 à 30 ng/mL (50 à 75 mmol/L) sont les concentrations minimales recommandés pour la population générale. Pour les patients à risques la valeur est fixée pour tous à un minimum de 30 ng/mL (75mmol/L).

La posologie recommandée par l'ANSES pour un adulte est 600 UI pour un apport satisfaisant jusqu'à un maximum de 4000 UI (4000 UI équivaut à 100µg car 40UI= 1µg) de vitamine D (cholécalciférol ou ergocalciférol) par jour (27). Dans les articles scientifiques on peut retrouver des posologies plus élevées jusqu'à 10 000 UI par jour sans effets indésirables (17).

La figure ci-dessus présente les cibles d'apports et les populations à risques.

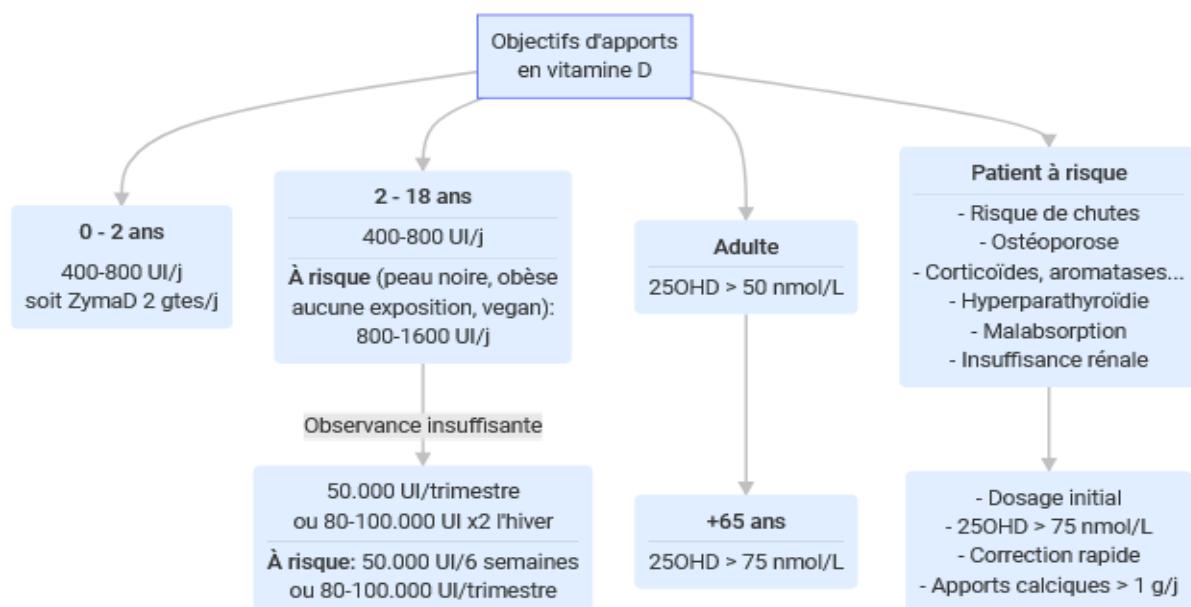


Figure 33: Cibles d'apports en vitamine D (78)

4) Médicaments

Le but des médicaments pour la complémentation en vitamine D est d'apporter de la vitamine D ou des métabolites de celle-ci pour aboutir à une vitamine D active : le calcitriol ou 1,25OH vitamine D.

On retrouve différentes molécules dans les médicaments pour la complémentation en vitamine D :

- Le cholécalciférol : vitamine D3,
- L'ergocalciférol : vitamine D2,
- Le calcifédiol : premier métabolite de la vitamine D obtenu après hydroxylation hépatique,
- Le calcitriol : métabolite actif de la vitamine D obtenu après hydroxylation hépatique et rénale,
- L'alfacalcidol : composé de synthèse précurseur du calcitriol qui nécessite un hydroxylation hépatique.



Figure 34 : Exemples de spécialités médicamenteuses contenant de la vitamine D

DCI	<u>Cholécalciférol</u>	<u>Ergocalciférol</u>	<u>Calcifédiol</u>	<u>Calcitriol</u>	<u>Alfacalcidiol</u>
Non commercial et forme galénique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Adrigyl (goutte) ➤ Zymad (goutte ou ampoule) ➤ Uvedose (ampoule) ➤ Kipos (capsule molle) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sterogyl (ampoule à boire ou injectable ou goutte) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dédrogyl (goutte) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rocaltrol (capsule molle) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Un-alpha (goutte ou capsule molle)
Indications	Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D	Prophylaxie et/ou traitement de la carence en vitamine D.	<p><u>Enfant et nourrisson :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -rachitisme parenténel <p><u>Adulte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ostéomalacie (nutritionnelle ou par malabsorption) -traitement de la carence en vitamine D <p><u>Adulte, enfant et nourrisson :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -prévention des troubles calciques de la corticothérapie et anticonvulsivants -prévention de la carence en vitamine D dans l'insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> -ostéodystrophie rénale -ostéomalacie vitamino-résistantes -rachitismes vitamino-résistants -hypoparathyroïdie -pseudohypoparathyroïdie 	<ul style="list-style-type: none"> -traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse

Transformation pour aboutir à une vitamine D active	Nécessite une hydroxylation hépatique et rénale.	Nécessite une hydroxylation hépatique et rénale	Nécessite une hydroxylation rénale	Nécessite aucunes transformations car c'est de la vitamine D active	Nécessite une hydroxylation au niveau du foie seulement
Mode de prise	<p><u>Adrigyl</u> : verser les gouttes dans une petite cuillère. Les gouttes peuvent être prises pures ou mélangées dans un aliment liquide ou semi liquide</p> <p><u>Kipos</u> : la capsule est à avaler avec un peu d'eau</p> <p><u>Uvedose</u> : peut être administré pur ou dilué dans un peu d'eau ou de lait</p> <p><u>Zymad</u> : le contenu de l'ampoule ou des gouttes en flacon peut être pris pur dans une petite cuillère ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide</p>	<p>Pour la forme orale : ne pas boire le médicament pur. Le diluer dans de l'eau ou du jus de fruit.</p> <p>Pour la forme injectable : en IM ou par voie orale.</p>	Diluer les gouttes dans un peu d'eau, de lait, ou de jus de fruit	Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les croquer	<p>Les gouttes peuvent être prises avec un peu d'eau ou de lait .</p> <p>Avaler les capsules avec un peu d'eau, sans les sucer, ni les macher, ni les croquer.</p>

Tableau 9: Récapitulatif des spécialités médicamenteuses pour la supplémentation en vitamine

5) Vitamine D et calcium

Sur le marché des médicaments, on retrouve également la vitamine D en association avec le calcium.

Ces médicaments sont utilisés pour la correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés ou pour un apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

Cette association permet d'augmenter l'absorption et la réabsorption du calcium grâce à la vitamine D. En effet s'il y a un manque de vitamine D lors de l'apport de calcium, il y aura une mauvaise absorption et réabsorption rénale du calcium. Il y aura également une mauvaise résorption osseuse à cause de ce même manque de vitamine D .

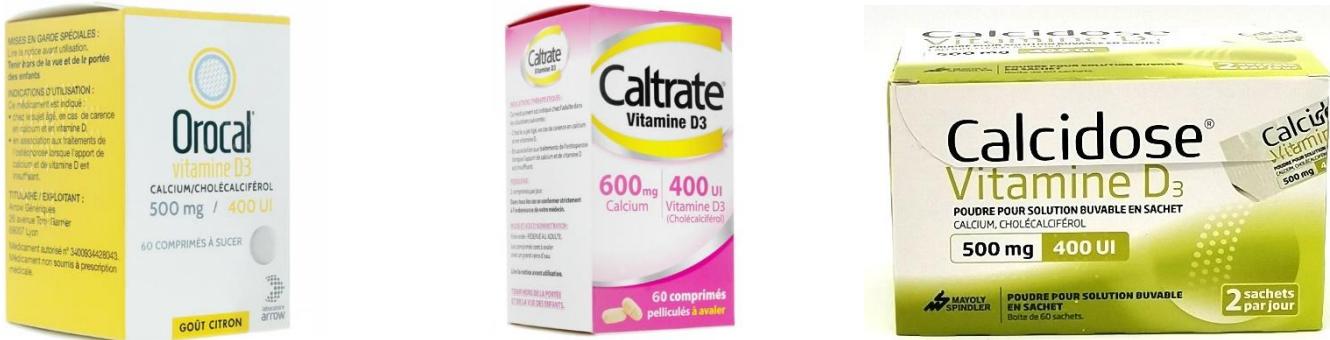


Figure 35 : Exemples de spécialités contenant du calcium et de la vitamine D

6) Compléments alimentaires contenant de la vitamine D

Il existe une multitude de vitamine D sur le marché des compléments alimentaires, elle peut être en goutte, capsule ou en comprimé . La vitamine contenue dans ces compléments peut être une :

- **Vitamine D3 animale:** la plupart des compléments avec la vitamine D3 proviennent de la lanoline (substance grasse extraite de la laine de mouton) et d'autres des huiles de poissons,

- **Vitamine D3 végétale** (le lichen est la seule plante à produire de la vitamine D3),
- **Vitamine D2** qui a une origine végétale exclusivement.

Il faut faire attention aux concentrations car dans une marque une goutte ou un comprimé/capsule n'aura pas la même concentration en vitamine D que dans une autre marque



Figure 36 : Exemples de vitamine D en gouttes

Marque de vitamine D	Concentration en vitamine D	Type de vitamine D
Pediakid®	1 gouttes = 500 UI	Vitamine D3 animale (lanoline)
Nutergia ® : Ergy D	1 gouttes= 200 UI	Vitamine D3 animale (lanoline)
Nutergia® : Ergy D plus	1 gouttes = 800 UI	Vitamine D3 animale (lanoline)
Synactif® : D3 protect	1 gouttes = 200 UI	Vitamine D3 végétale (lichens)
Santé verte® : Vitamine 800 UI	1 gouttes = 400 UI	Vitamine D3 animale (lanoline)
Santé verte® : Vitamine D3 200 UI	1 gouttes = 200 UI	Vitamine D3 animale (lanoline)

Tableau 10 : Concentrations de vitamine D dans une goutte en fonction de la marque



Figure 37 : Exemple de vitamine D en comprimé ou en gélule

7) Optimisation de la prise de vitamine D

a) Mode d'administration de la vitamine D

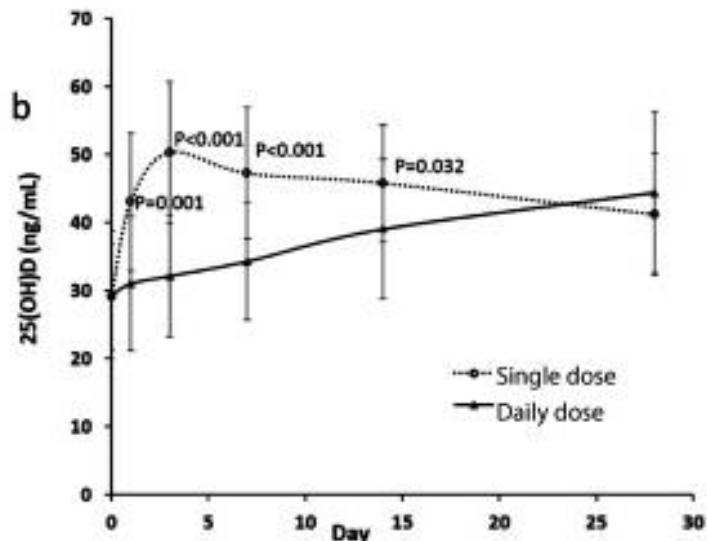


Figure 38: Concentration sérique de 25(OH)D après une dose unique de 150 000 UI de vitamine D3 et une dose quotidienne de 5 000 UI pendant 28 jours (79)

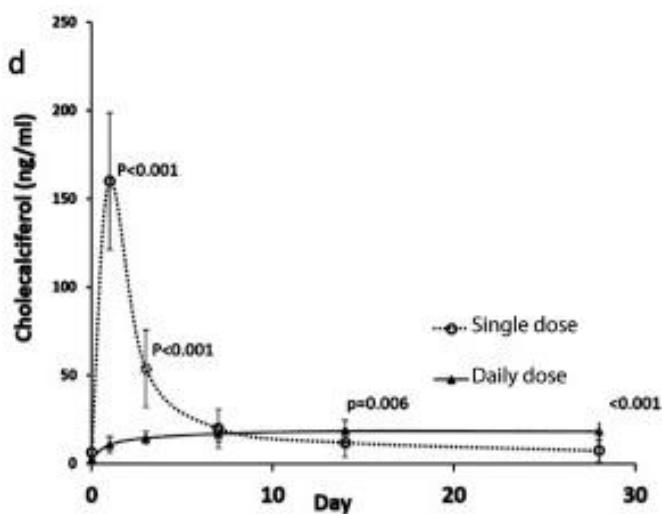


Figure 39: Concentration sérique de cholécalciférol après une dose unique de 150 000 UI de vitamine D3 et une dose quotidienne de 5 000 UI pendant 28 jours (79)

L'administration de vitamine D se fait souvent sous forme mensuelle ou trimestrielle sous forme d'ampoule, ou alors sous forme de gouttes de manière journalière ou plus rarement sous forme de comprimés.

Dans les études, il ressort qu'à long terme, la concentration sérique de cholécalciférol (vitamine D3) et également la concentration sérique de calcidiol (25(OH)D) seront plus élevées sous forme d'administration journalière pendant 28 jours plutôt qu'avec une dose unique pour 28 jours (79).

Au vu de ces résultats, au comptoir on préfèrera une vitamine D sous forme d'administration journalière. Cependant, pour les patients non observants à une complémentation de vitamine D journalière, on restera sur une administration sous forme de bolus mensuelle, bi mensuelle, trimestrielle ou autre en fonction des besoins du patient en vitamine D. Attention la dose de vitamine D journalière ne sera pas la même que la dose trimestrielle sous forme de bolus.

b) Prise de la vitamine D avec d'autres médicaments

La prise concomitante de certains traitements avec la vitamine D, peut réduire l'absorption ou la concentrations de celle-ci (80).

On retrouve comme médicaments impliqués :

- Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) qui peuvent diminuer les concentration de vitamine D,
- L'orlistat qui diminue l'absorption de la vitamine D,
- La rifampicine qui diminue les concentrations de vitamine D.

c) Vitamine D liposomale

Un liposome est une vésicule lipidique artificielle dont la membrane est constituée d'une ou plusieurs bicouches de lipides. La vitamine D liposomale est simplement l'emprisonnement de la vitamine D dans ces liposomes.

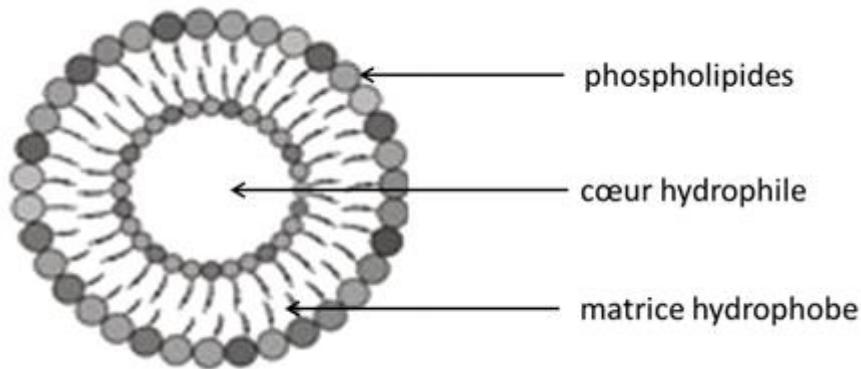


Figure 40: Structure d'un liposome(81)

La vitamine D sous forme liposomale est de plus en plus présente sur le marché. C'est une forme plus onéreuse que les formes classiques.

Selon les études, elle provoquerait une rapide augmentation de la concentration de Calcidiol alors qu'à l'inverse, aucun effet de ce type n'a été observé lorsque la formulation huileuse classique a été utilisé. Cet effet était plus prononcé chez les personnes atteintes d'un manque sévère en vitamine D (82).

Cependant il faut faire attention à cette forme, peut-être plus une forme marketing qu'une réelle innovation pour la vitamine D, car celle-ci étant déjà hydrophobe, la mettre sous forme de liposome de va pas forcement avoir un grand intérêt. Selon l'étude elle augmente plus rapidement le taux de vitamine D mais il n'est pas dit si la forme liposome augmente plus le taux de 25(OH)D qu'une forme huileuse classique.

d) Vitamine D3 plus performante que Vitamine D2 ?

La supplémentation par la vitamine D3 permettrait une meilleure concentration sérique de 25(OH)D par rapport à une supplémentation en vitamine D2 lors d'une supplémentation sous forme de bolus. En revanche lors d'une supplémentation quotidienne, la supplémentation en vitamine D3 s'est avérée non significative pour augmenter la concentration sérique de 25(OH)D par rapport à la vitamine D2, même s'il y avait une tendance à une meilleure augmentation du taux sérique de 25(OH)D avec la vitamine D3 (83).

Dans une autre étude, après une administration unique de vitamine D2 et D3, il a été montré que l'absorption de la vitamine D2 et D3 était comparable, mais que la diminution de 25(OH)D dans le sérum était plus rapide chez les sujets traité avec la vitamine D2 qu'avec la vitamine D3 (84).

Cette différence entre les deux vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalciférol) pour l'augmentation de la concentration sérique de 25(OH)D peut s'expliquer par la différence entre les chaînes latérales entre les 2 formes de vitamine D (l'ergocalciférol a un groupement méthyle en plus), cela affecte le taux de conversion de l'ergocalciférol en 25(OH)D. En effet la vitamine D3 est le substrat préféré à plusieurs étapes de la vitamine D (dont l'hydroxylation) par rapport à la vitamine D2 (15). Cette différence sur les chaînes latérales affecte également son affinité pour la protéine de liaison à la vitamine D(VDBP) (83). En effet, la protéine de liaison à une affinité plus élevée pour la vitamine D3 (85) que la vitamine D2 ce qui entraînerait une demi-vie circulante plus courte pour le 25(OH)D2 que le 25(OH)D3 (84).

En plus, des différences métaboliques entre les deux formes de vitamine D, la dégradation du métabolite de la vitamine D3 (1-25(OH)2D3) nécessite une étape supplémentaire par rapport au métabolite de la vitamine D2 (1-25(OH)2D2), ce qui suggère que la dégradation de la vitamine D2 peut être supérieure à la vitamine D3 (15,83).

e) Moment de prise

La prise d'une complémentation de vitamine D concomitante avec un repas contenant de la graisse améliore l'absorption du complément. Dans une étude de 2015 (86), le taux ou pic d'absorption plasmatique de vitamine D3 après la dose de celle-ci était 32% plus élevé chez les sujets consommant un repas avec des aliments contenant des matières grasses par rapport à un repas sans matières grasses. Ceci s'explique du fait que la vitamine D est une vitamine liposoluble.

La vitamine D dans un complément sous forme de goutte (qui est une préparation huileuse avec le plus souvent de l'huile de colza ou de tournesol) sera mieux absorbée car la préparation contient des lipides contrairement à la vitamine D sous forme de comprimé (excepté la vitamine D en comprimé sous forme liposomale).

On fera donc bien attention de consommer une vitamine D sous forme de comprimé pendant un repas avec des lipides pour une absorption optimale.

f) Vitamine K avec la vitamine D, utile pour le calcium ?

Sur le marché on observe des compléments avec de la vitamine D et de la vitamine K dans le même complément. On trouve deux types de vitamine K (84) :

- La K1 : préférentiellement retenu dans le foie où elle joue un rôle dans les facteurs de coagulation. Cette vitamine se retrouve dans les végétaux (choix, épinard, chou frisé, avocat, kiwi, raisin) (87).
- La K2 : redistribuée dans le corps, elle aura une disponibilité pour les tissus extra-hépatiques (os et système vasculaire par exemple). Contrairement à la K1 dans les végétaux, cette vitamine est synthétisée par des bactéries et se retrouve dans les aliments où les bactéries font partie du processus de production (viande, aliments fermentés, produits laitiers) (87).

La vitamine K contenu dans les compléments qui associent vitamine D et vitamine K est principalement la vitamine K2 MK7. La K2 est reconnue pour améliorer la qualité des os (87) (88), participer au développement osseux (87) et le sous-type MK7 car celui-ci est le meilleur en terme d'absorption, biodisponibilité, et il a une demi vie plus longue que les autres sous-types (87,89).

Cette association s'explique par le rôle complémentaire de la vitamine D et de la vitamine K2 sur le calcium. La vitamine D permet la bonne absorption du calcium, alors que la vitamine K2 permet la circulation et la bonne utilisation du calcium (la vitamine K2 régule l'ostéocalcine qui est une protéine impliquée dans les dépôt minéraux du tissu osseux (87)). Il est donc important d'associer les deux vitamines car elles ont des rôles complémentaires sur le calcium.



Figure 41: Exemple de compléments alimentaires contenant de la vitamine D et de la vitamine K

g) Magnésium et vitamine D

Dans la partie portant sur le métabolisme de la vitamine D, on a montré que le magnésium était important dans la synthèse de la vitamine D car c'est un cofacteur de celle-ci.

Sans ce magnésium, certaines réactions participant à la synthèse de la vitamine D ne peuvent pas se faire. Il est donc important d'avoir un statut en magnésium convenable pour éviter ce défaut de synthèse de la vitamine D.

Certains laboratoires ont bien compris que le statut en magnésium était important lors d'une supplémentation en vitamine D et proposent des complexe contenant de la vitamine D et du magnésium.



Figure 42: Exemple de complément contenant de la vitamine D et du magnésium

B. La complémentation en vitamine C

1) Qui est concerné par une supplémentation en vitamine C ?

Les personnes qui sont concernées par une complémentation en vitamine C sont les personnes qui ont une augmentation des besoins de celle-ci . On retrouve cette augmentation des besoins avec le tabagisme, lors d'une infection ou d'une grossesse.

Le besoin de vitamine C peut également être présent chez les personnes qui ont une diminution de l'apport (mode de vie) ou une diminution de l'absorption de celle-ci avec des maladies qui peuvent entraver sa bonne absorption .

2) Y-a-t'il des précautions à prendre avec une supplémentation en vitamine C et les contre-indications ?

La vitamine C est contre indiquée quand il y a (42,90):

- Néphrolithiase, antécédents de néphrolithiase, notamment lithiase rénale oxalo-calcique pour des doses supérieures à 1 gramme par jour,
- Insuffisance rénale sévère,
- Phénylcétonurie (une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine) en cas de présence d'aspartam dans le complément .

Il faut également prendre des précautions avec la prise de vitamine C dans certains cas (42,90):

- la vitamine C peut fausser certaines analyses biologiques (créatinine et glucose au niveau sanguin et urinaire si plus de 2 grammes par jour),
- la vitamine C peut diminuer la concentration sanguine de ciclosporine notamment en association avec la vitamine E,
- si surcharge en fer (car la vitamine C augmente l'absorption de fer) et si prise de médicament contre la surcharge en fer (déféroxamine et défériprome),
- Sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (attention, il a été rapporté que des doses élevées supérieures à 1 grammes par jour chez l'adulte ont pu

provoquer des hémolyses aigues : donc ne pas dépasser 1 gramme par jour chez ce type de patient) (91),

- Attention selon la forme de vitamine C, il y a la présence de sodium, cela est à prendre en compte si le patient contrôle son apport de sodium,
- Pour les chimiothérapies, tous les compléments alimentaires y compris la vitamine C doivent être soumis à l'appréciation du médecin.

Il faut faire attention à l'association vitamine C et fer lors d'une supplémentation. En effet celle-ci est à éviter car cette association produit la réaction de fenton qui transforme la vitamine C normalement antioxydante en une molécule pro-oxydante agressive.

3) Quels sont les posologies recommandées ?

La posologie est de 110 mg par jour pour des hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans sans situation pathologique ou grossesse/allaitement.

La posologie pourra être augmentée à 120 mg pour les femmes enceintes et 170 mg pour les femmes allaitantes par jour (cf tableau page 52).

Des doses bien plus élevées peuvent être utilisées dans divers traitements tel que les rhumes, les cancers, la dépression, et chez les sportifs.

4) Les différentes formes de vitamine C

Il existe différentes formes de vitamine C sur le marché des compléments alimentaires . Cependant on aura toujours la même molécule : l'acide-L-ascorbique, mais on pourra avoir une origine ou une association avec d'autres molécules différentes en fonction des compléments, nous avons (92,93) :

- **La vitamine C naturelle** : l'acide-L-ascorbique est extrait de sources végétales (acérola, cynorrhodon, argousier, cassis, citron),

La vitamine C de synthèse : l'acide-L- ascorbique est synthétisée à partir de la fermentation de céréales. Cette synthèse donne une forme de vitamine C identique à la forme naturelle,

La vitamine C ascorbate : les ascorbates sont une forme non acide de la vitamine C où l'acide-L-ascorbique est associé à un minéral alcalinisateur (calcium, magnésium, sodium),

La vitamine C Ester : c'est un complexe contenant la vitamine C sous forme d'ascorbate de calcium (forme non acide) avec en plus des métabolites de la vitamine C,

La vitamine C liposomale : l'acide-L-ascorbique est contenu dans des liposomes.



Figure 43: Exemple de compléments alimentaires contenant de la vitamine C

<u>Marque du complément alimentaire</u>	<u>Forme de vitamines C</u>
<u>contenant de la vitamine C</u>	
Liposomia® : vitamine C	Vitamine C liposomale
Solgar® : vitamine C 1000mg avec rose hips	Vitamine C de synthèse
UPSA® : vitamine C 1000mg effervescente	Vitamine C de synthèse
Aboca® : vitamin C naturcomplex	Vitamine C naturelle
Santé verte® : toniphyt acérola	Vitamine C naturelle
Cooper® : vitascorbol acérola 1000	Vitamine C naturelle

Tableau 11: Forme de vitamine C contenue dans différents compléments alimentaires

5) Avantages et inconvénients des formes de vitamine C (93)

	Avantages	Inconvénients
Vitamine C naturelle	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antioxydants en abondance car extraite à partir de végétaux (n'exclut pas les autres vitamines contenues et les autres molécules présentes dans les fruits) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La vitamine C est acide (peut entraîner maux d'estomac et diarrhées) ➤ Impossible d'avoir de la vitamine C naturelle et pure à partir d'une extraction végétale (la vitamine C ne dépasse pas 40% au total de l'extrait) <p><u>Exemple :</u> une étiquette indique 1000 mg d'acérola mais on parle de 1000 mg de fruit, en vitamine C il y en aura beaucoup moins</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Attention à l'ajout d'excipients ➤ Vérifier si pas d'ajout de vitamine C de synthèse
Vitamine C de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mêmes propriétés que la vitamine C naturelle ➤ Prix avantageux 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peut provoquer des symptômes digestifs ➤ Attention aux excipients
Vitamine C ascorbate	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Meilleur confort digestif ➤ Apport de calcium ou magnésium en fonction du minéral associé avec la vitamine C 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Si la vitamine C est associée avec le calcium, faire attention au dosage du calcium dans la population qui est souvent en excès ➤ Pas la forme naturelle de la vitamine C

		➤ Attention aux hypertendus si le minéral associé est le sodium
Vitamine C ester	➤ Tolérance ++++ (pour les personnes sensibles aux aliments acides) (35)	➤ Coût plus élevé que les autres formes de vitamine C
Vitamine C liposomale	➤ Forme de vitamine C la mieux assimilée et la plus efficace ➤ Peu d'effets secondaires (évite acidité et désordres digestifs)	➤ Coût plus élevé que les autres formes de vitamine C

Tableau 12: Avantages et inconvénients des différentes formes de vitamine C

6) Vitamine C et absorption

- La vitamine C synthétique et d'origine alimentaire sont chimiquement identiques. Cependant, les fruits et légumes sont riches en nombreux micronutriments (vitamines et minéraux), en fibres alimentaires et en composés phytochimiques (par exemple, les bioflavonoïdes), la présence de certains d'entre eux peut affecter la biodisponibilité de la vitamine C (35). C'est pour cela que l'on retrouve des flavonoïdes dans la composition de certains complément à base de vitamine C, ils sont là pour augmenter l'absorption de la vitamine C (exemple : ajout de cynorrhodon contenant des flavonoïdes pour augmenter l'absorption de la vitamine C).
- Les vitamines C avec les meilleures absorptions sont : la vitamine liposomale puis la vitamine C ester et enfin la vitamine C ascorbate.
- Pour la prise de la vitamine C, il est préférable de prendre plusieurs petites doses dans la journée au lieu d'une seule grosse dose pour une meilleure assimilation. Les formulations à libération lente offrent également une biodisponibilité supérieure des vitamines (35).

C. La complémentation en zinc

1) Qui est concerné par une supplémentation en zinc ?

Les personnes concernées par la supplémentation en zinc sont essentiellement les personnes âgées et les jeunes avec des troubles de la peau. On retrouve également les personnes avec :

- ✓ une augmentation de leur besoin,
- ✓ une diminution de leur apport,
- ✓ une diminution de l'absorption dû à des maladies qui ne leur permet pas d'avoir un taux de zinc adéquate.

2) Précaution avec une supplémentation en zinc

Excepté les allergies ou l'hypersensibilité à une substance contenu dans les médicaments ou les compléments contenant du zinc, il n'y a pas de contre-indications .

Cependant, il faut faire attention à la prise de zinc avec d'autres médicaments, le zinc peut en diminuer l'absorption. On fera attention avec les antibiotiques tel que les cyclines, les fluoroquinolones, et avec les traitements pour l'ostéoporose (type biphosphates) qui peuvent avoir une absorption diminuée avec le zinc. On préconise de prendre le zinc à 2h d'intervalles avec ce type de médicament (57,94,95).

Il faut faire attention que certains médicaments ne diminuent pas l'absorption du zinc comme par exemple les anti-hypertenseurs inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou alors que certains n'augmentent pas l'absorption du zinc comme les diurétiques (amiloride).

Pour une absorption maximale du zinc, l'idéal est de le prendre à 2h de distance des repas et d'éviter la prise de caféine qui diminue l'absorption du zinc . Il faut faire attention à la prise de fer, calcium et traitement antiacide qui peuvent diminuer l'absorption du zinc. On préconise également 2h d'heures d'intervalle dans ce cas entre ces différents médicaments ou compléments alimentaires (57).

Attention si la consommation de zinc est excessive cela peut réduire l'absorption du cuivre et causer une carence en cuivre.(96)

3) Quelles sont les posologies recommandées ?

L'apport en zinc recommandé pour un homme se situe entre 9,4 et 14 mg par jour et l'apport recommandé en zinc pour une femme hors grossesse et allaitement se situe entre 7,5 et 11 mg par jour selon l'ANSES (27) (cf tableau page 67).

La dose quotidienne maximale pour le zinc est de 40 mg par jour chez l'homme (57).

4) Les différentes formes de zinc

On retrouve deux groupes de zinc:

- Le zinc naturel,
- Le zinc chélaté.

Dans le zinc naturel, on a le zinc obtenu par une méthode d'extraction et le zinc obtenu par fermentation. Ce sont des zinc organiques naturellement chélatés par des acides organiques qui permettent d'améliorer la biodisponibilité du minéral (97).

Pour les zinc chélatés on retrouve différentes formes obtenues par synthèse (97,98) :

- **Les sels inorganiques** (oxyde de zinc, sulfate de zinc) : association entre un ion et le zinc
 - la forme oxyde est la forme de zinc la moins bien assimilée (99)
 - la forme sulfate à une bonne assimilation
- **Les sels organiques** (citrate de zinc, malate de zinc, lactate de zinc, aspartate de zinc, gluconate de zinc, picolinate de zinc, acétate de zinc) : association entre un acide organique et le zinc

- le gluconate de zinc, le citrate de zinc et le sulfate de zinc sont absorbés de façon similaire (99)
- le picolinate de zinc aurait une biodisponibilité supérieure au gluconate de zinc et au citrate de zinc (100)

- **Les formes « aminocomplexées »** (bisglycinate de zinc) : association entre un acide aminé et le zinc
- le bisglycinate de zinc à une assimilation supérieure au gluconate de zinc, en effet le zinc bisglycinate à une biodisponibilité orale supérieure de 43% comparativement au gluconate de zinc (101)
- **Les formes liposomales** (ou micro encapsulées) : le zinc sous forme de sel organique ou inorganique est contenu dans des liposomes (vésicules formées de lipides)

En conclusion les formes **les mieux assimilées** sont :

- le bisglycinate, picolinate de zinc et liposomal
- le gluconate et le citrate de zinc

5) Médicaments

Nom du médicament	Type de zinc	Indications	Dosage en zinc
Rubozinc®			
Effizinc®			15 mg
Granions® de zinc	Gluconate de zinc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acrodermatite entéropathique ▪ Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne 	
Oligosol® zinc		Utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours d'affections cutanées	67,4 µg

Tableau 13: Différentes spécialités contenant du zinc

Le zinc oligosol® est basé sur le concept de l'oligothérapie : apporter une petite quantité de zinc. Le but de l'oligothérapie avec le zinc n'est pas de combler une carence comme les autres zincs disponibles mais de stimuler les réactions de l'organisme.



Figure 44: Spécialités médicamenteuses contenant du zinc

6) Compléments alimentaires contenant du zinc



Figure 45: Exemples de compléments alimentaires contenant du zinc

Marque du complément alimentaire contenant du zinc	Type de zinc
Synactifs®: Zinc actifs	Bisglycinate de zinc et picolinate de zinc
Nature attitude®	Bisglycinate de zinc
NHCO®	Bisglycinate de zinc
Inovance®	Oxyde de zinc (microencapsulé : forme liposomale)
Prescription nature® : Liposomia Zinc	Picolinate de zinc (forme liposomale)
Solgar®	Picolinate de zinc
Biocyte® zinc liposomal	Oxyde de zinc (forme liposomale)

Tableau 14 : Type de zinc contenu dans différents compléments alimentaires

D. La complémentation en sélénium

1) Qui est concerné par une supplémentation en sélénium ?

Les personnes concernées par une supplémentation en sélénium sont :

- Les personnes qui vivent dans des régions avec des sols pauvres en sélénium
- Des personnes souffrant de malabsorption intestinale dû à des maladies ou des malabsorption dû à des médicaments (corticoïdes, antiacides et inhibiteurs de la pompes à protons peuvent en diminuer l'absorption)

2) Mise en garde avec le sélénium

Le sélénium serait déconseillé chez les hommes en âge de développer un cancer de la prostate car celui-ci pourrait augmenter le risque de cancer (102). Plusieurs études contradictoires existent mais certaines montrent que le sélénium n'augmente pas le risque de cancer de la prostate, d'autres montrent que le risque de cancer augmente avec le sélénium et enfin d'autres parlent de l'augmentation du risque de cancer de la prostate avec le sélénium et la vitamine E en association. Par précaution on évitera tout de même le sélénium chez un homme en âge de développer un cancer de la prostate (103,104).

3) Quelles sont les posologies recommandées ?

Pour un adulte il est recommandé une consommation minimum de 70 µg de sélénium par jour sans dépasser 300µg par jour (cf tableau page 80).

Attention de grosses doses de sélénium par jour peuvent être toxiques et avoir des effets néfastes principalement sur la fatigue, les cheveux, les ongles, la peau et l'haleine (105).

4) Les différentes formes de sélénium existantes et leurs absorptions

Il existe différentes formes de sélénium :

- Inorganique (sélénite, sélénate)
- Organique (sélénocystéine, sélénométhionine)

Sur le marché on retrouve du sélénium seul ou en association dans des complexes vitaminiques.

Selon les formes de sélénium on aura une meilleure absorption par l'organisme.

Le sélénium organique (sélénocystéine , sélénométhionine) est bien mieux assimilé que le sélénium inorganique (sélénate, sélénite), de même le sélénium provenant des aliments (sous forme de sélénométhionine) comme la levure enrichie en sélénium est mieux absorbé que le sélénium inorganique (72) .

Les taux d'absorption sont de 62% pour le sélénium inorganique comme le sélénite, de 94% pour le sélénate et de 96% pour la sélénométhionine (72).

Les formes de sélénium organique sont mieux absorbés (sélénométhionine, sélénocystéine) car ils suivent les mécanismes d'absorption des acides aminés tel que la méthionine ou la cystéine (68).

Et enfin l'absorption du sélénium est améliorée en présence des vitamine A C ou E (64).



Figure 46 : Exemples de compléments alimentaires contenant du zinc

CONCLUSION

Avec ce développement autour des vitamines et de quelques micro-éléments minéraux important dans l'immunité, nous avons pu voir leurs divers rôles.

En effet, ceux-ci jouent des rôles importants dans l'immunité innée, adaptative et dans l'auto-immunité pour permettre au corps de bien agir contre des pathogènes mais aussi d'empêcher le corps de trop réagir en faisant preuve de tolérance quand cela est nécessaire. Le sujet des micronutriments avec leurs actions dans la COVID n'a pas été développé car cela mérite une thèse entière consacrée à ce sujet.

Nous avons également pu voir une partie essentielle dans cette thèse pour le conseil officinal avec une partie sur la complémentation. La vente ou la délivrance de vitamine D, vitamine C , zinc et sélénium doit s'accompagner de conseils pour éviter des surdosages, des contre-indications et permettre une complémentation optimale avec des conseils pour la prise et la forme à privilégier.

Ce travail nous permet d'affirmer que le conseil officinal au patient est important pour la compréhension du rôle de la micronutrition sur notre corps et pour permettre une complémentation optimale sans dangers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
2. IMMUNITE INNÉE (NON-SPECIFIQUE) [Internet]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter1.htm>
3. SIMON M. L'immunité innée [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 . Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>
4. 9-immunologie.pdf [Internet]. Disponible sur: https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro_Bio/9-immunologie.pdf
5. Chap_4.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_4.pdf
6. Espinosa É, Chillet P, Valitutti SP. Immunologie. Paris, France: Ellipses; 2010. 511 p.
7. SIMON M. Les cytokines [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html>
8. La phagocytose [Internet]. studylibfr.com. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3362707/la-phagocytose>
9. SKS_2011_Inflammation_chapitre3_OCR.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10046/SKS_2011_Inflammation_chapitre3_OCR.pdf
10. L'immunité adaptative et son utilisation en santé humaine - Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: https://www.assistancescolaire.com/eleve/1re/sciences-de-la-vie-et-de-la-terre/reviser-le-cours/1_t_14/print?print=1&printSheet=1
11. Immunité cellulaire et immunité humorale | Le monde en images [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55892&demande=desc>
12. Vuitton DA, Seillès E, Saas P, Galanaud PP. Immunologie. Rueil-Malmaison, France: Éditions Pradel-Wolters Kluwer France; 2008. xiii+209.
13. HAS, Vitamine D Note de cadrage: utilité clinique du dosage de la vitamine D 2013;42.
14. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL. mai 2014;21(3):D302.

15. Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, Lanham-New SA. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D₂ or vitamin D₃ in future fortification strategies. Proc Nutr Soc. août 2017;76(3):392-9.
16. Mallet_metabolismevitD.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet_metabolismevitD.pdf
17. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. Nutrients. 5 juill 2013;5(7):2502-21.
18. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-\(%C2%B5g-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-(%C2%B5g-100-g))
19. VITAMINE_D-25.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_D-25.pdf
20. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 15 juill 2020;12(7):2097.
21. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. J Osteopath Med. 1 mars 2018;118(3):181-9.
22. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol. 1 juin 2019;60(3):237-44.
23. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. Rev Rhum. oct 2019;86(5):448-52.
24. Dosage de la vitamine D [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/memos/dosage-vitamine>
25. SPF. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016). Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016-.volet-nutrition.-chapitre-dosages>
26. SPF. Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006.-situation-nutritionnelle-en-france-en-2006-selon-les-indicateurs-d-objectif-et-les-reperes-du-programm>
27. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux#D>

28. NUT2014SA0234Ra.pdf [Internet]. Disponible sur:
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>
29. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* août 2011;59(6):881-6.
30. Figure 4. Cathelicidin induction via activation of TLRs and vitamin D.... [Internet]. ResearchGate. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cathelicidin-induction-via-activation-of-TLRs-and-vitamin-D-25-hydroxy-vitamin-D_fig3_307591149
31. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* [Internet]. 3 nov 2018 ;10(11). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266123/>
32. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and interleukin-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 nov 2009;183(9):5458-67.
33. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 23 févr 2009;169(4):384-90.
34. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients.* 9 oct 2019;11(10):2412.
35. Carr AC, Vissers MCM. Synthetic or Food-Derived Vitamin C—Are They Equally Bioavailable? *Nutrients.* 28 oct 2013;5(11):4284-304.
36. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 3 nov 2017;9(11):E1211.
37. Carole G. Haute Autorité de santé. 2018;91.
38. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Disponible sur:
[https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g))
39. VITAMINE_C.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_C.pdf
40. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients.* 22 janv 2020;12(2):292.
41. Carr AC, Rowe S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. *Nutrients.* 1 juill 2020;12(7):1963.
42. Notice patient - VITAMINE C UPSA 500 mg, comprimé à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typeDoc=N&specId=61197765>

43. Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, Vissers MCM. Enhanced Human Neutrophil Vitamin C Status, Chemotaxis and Oxidant Generation Following Dietary Supplementation with Vitamin C-Rich SunGold Kiwifruit. *Nutrients*. 9 avr 2015;7(4):2574-88.
44. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Farkas D, Brophy DF, Fowler AA, et al. Vitamin C: A Novel Regulator of Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Nutrients*. 9 août 2013;5(8):3131-50.
45. Bowie AG, O'Neill LAJ. Vitamin C Inhibits NF- κ B Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Immunol*. 15 déc 2000;165(12):7180-8.
46. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 14 juill 2017;2(1):1-9.
47. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343.
48. Maares M, Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*. 13 mars 2020;12(3):762.
49. Cional Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Disponible sur: [https://cional.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-\(mg-100-g\)](https://cional.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-(mg-100-g))
50. Craig WJ. Nutrition Concerns and Health Effects of Vegetarian Diets. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(6):613-20.
51. Krebs NF. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *J Nutr*. 1 mai 2000;130(5):1374S-1377S.
52. METABOLISME DU ZINC.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snvs/faculte/BCM/2021/METABOLISME%20DU%20ZINC.pdf>
53. Cours [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/2.html#2
54. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 25 nov 2017;9(12):1286.
55. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. févr 2013;18(2):144-57.
56. ZINC.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ZINC.pdf>
57. Zinc - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
58. Carence en zinc - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/carence-en-zinc>

59. Excès de zinc - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/exc%C3%A8ses-de-zinc>
60. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. *Adv Nutr.* juill 2019;10(4):696-710.
61. Liu MJ, Bao S, Gálvez-Peralta M, Pyle CJ, Rudawsky AC, Pavlovic RE, et al. The zinc transporter SLC39A8 is a negative feedback regulator of NF-κB through zinc-mediated inhibition of IKK. *Cell Rep.* 21 févr 2013;3(2):386-400.
62. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci.* 24 oct 2017;18(10):2222.
63. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients.* 1 sept 2018;10(9):1203.
64. Kieliszek M. Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Mol Basel Switz.* 3 avr 2019;24(7):E1298.
65. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules.* mars 2013;18(3):3292-311.
66. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
67. Le sélénium : La limite entre essentiel et nocif [Internet]. Disponible sur: <https://www.vegavero.com/Le-selenium-La-limite-entre-essentiel-et-nocif>
68. Ha HY, Alfulaij N, Berry MJ, Seale LA. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res.* nov 2019;192(1):26-37.
69. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Mol Basel Switz.* 13 mars 2013;18(3):3292-311.
70. Pedrosa LFC, Motley AK, Stevenson TD, Hill KE, Burk RF. Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake. *Biol Trace Elem Res.* déc 2012;149(3):377-81.
71. Minich WB. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body. *Biochem Biokhimiia.* 2022;87(Suppl 1):S168-77.
72. Hadrup N, Ravn-Haren G. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of oral selenium from organic and inorganic sources: A review. *J Trace Elem Med Biol.* 1 sept 2021;67:126801.
73. SELENIUM.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SELENIUM.pdf>
74. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 1 avr 2012;16(7):705-43.

75. Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al. Role of selenium-containing proteins in T cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc.* août 2010;69(3):300-10.
76. Anyabolu HC, Adejuyigbe EA, Adeodu OO. Serum Micronutrient Status of Haart-Naïve, HIV Infected Children in South Western Nigeria: A Case Controlled Study. *AIDS Res Treat.* 2014;2014:351043.
77. Surdosage en vitamine D : le bébé passe deux semaines à l'hôpital, sa mère témoigne [Internet]. midilibre.fr. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2022/07/25/surdosage-en-vitamine-d-le-nourrisson-passe-deux-semaines-a-lhopital-le-poignant-temoignage-dune-mere-10454662.php>
78. FRON JB. Vitamine D et supplémentation [Internet]. RecoMédicales pour la pratique en médecine générale. 2020. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/vitamine-d/>
79. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med.* mars 2021;21(2):e144-9.
80. Thesaurus des interactions medicamenteuses. 2020;257.
81. liposomes/niosomes/éthosomes/polymersomes - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot256>
82. Dałek P, Drabik D, Wołczańska H, Foryś A, Jagas M, Jędruchniewicz N, et al. Bioavailability by design — Vitamin D3 liposomal delivery vehicles. *Nanomed.* juill 2022;43:102552.
83. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 2012;95(6):1357-64.
84. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2004;89(11):5387-91.
85. Maurya VK, Bashir K, Aggarwal M. Vitamin D microencapsulation and fortification: Trends and technologies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 févr 2020;196:105489.
86. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary Fat Increases Vitamin D-3 Absorption. *J Acad Nutr Diet.* 1 févr 2015;115(2):225-30.
87. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 19 févr 2019;20(4):896.
88. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab.* 2017;2017:6254836.

89. Akbulut AC, Pavlic A, Petsophonsakul P, Halder M, Maresz K, Kramann R, et al. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. *Nutrients* [Internet]. juin 2020; 12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353270/>
90. Notice patient - LAROSCORBINE 1 g, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69435752>
91. Actualité - Médicament et déficit en G6PD : l'ANSM actualise le référentiel - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicament-et-deficit-en-g6pd-lansm aktualise-le-referentiel>
92. Gasmi A. Les 9 Formes de vitamine C existantes dans le marché [Internet]. OrthoDiet. 2016 Disponible sur: <https://www.orthodiet.org/fr/les-9-formes-de-vitamine-c-existantes-dans-le-marche>
93. Sélection des Meilleures Vitamines C - 2022 [Internet]. Doctonat. 2020 Disponible sur: <https://doctonat.com/meilleure-vitamine-c/>
94. RUBOZINC [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rubozinc-8963.html>
95. EFFIZINC [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/effizinc-26340.html>
96. Carence en cuivre - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdsmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/carence-en-cuivre>
97. Quel Zinc choisir? Avis et Tests - Par des Naturopathes - 2022 [Internet]. Doctonat. 2020 [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://doctonat.com/zinc-avis/>
98. Produits à base de Zinc - Elixanatur [Internet]. Disponible sur: <https://www.elixanatur.com/fr/178-zinc>
99. Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF. Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide123. *J Nutr.* févr 2014;144(2):132-6.
100. Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE, Kutter E, Barron PC. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans. *Agents Actions.* 1 juin 1987;21(1):223-8.
101. Gandia P, Bour D, Maurette JM, Donazzolo Y, Duchène P, Béjot M, et al. A bioavailability study comparing two oral formulations containing zinc (Zn bis-glycinate vs. Zn gluconate) after a single administration to twelve healthy female volunteers. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsfor schung J Int Vitaminol Nutr.* juill 2007;77(4):243-8.

102. Cancer de la prostate : vitamine E et sélénium, des compléments alimentaires à risques [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13637-cancer-de-la-prostate-vitamine-e-et-selenium-des-complements-alimentaires-a-risques.html>
103. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline Selenium Status and Effects of Selenium and Vitamin E Supplementation on Prostate Cancer Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 mars 2014;106(3):djt456.
104. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 7 janv 2009;301(1):39-51.
105. Sélénium - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>

ABREVIATIONS

TNF : tumor necrosis factor

RXR : récepteur de l'acide de rétinoïque

VDR : récepteur de la vitamine D

VDRE : élément de réponse à la vitamine D

HPLC : chromatographie liquide haute performance

TNE : pièges extracellulaires neutrophiles

PMA : phorbol myristate acétate

ROS : espèce réactive de l'oxygène

VDBP : vitamine D Binding Protein

FoxP3 : forkhead-box protein P3

IRF-1 : le facteur régulateur de l'interféron

ZnT : transporteur de zinc

ZIP : transporteur de zinc

MT : métallothionéine

TCR : T cell receptor

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

Treg : T régulateurs

PRR : pattern recognition receptor

PAMP : pathogen associated molecular patterns

TLR : récepteur toll like

IL : Interleukine

INF : Interféron

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

RNP : référence nutritionnelles pour la population

BNM : besoin nutritionnel moyen

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

LSS : Limite supérieure de sécurité

MBP : Maltose binding protein

Se : Sélénium

iDC : cellule dendritique immature

mDC : cellule dendritique mature

NF-κB : nuclear factor-kappa B

SVCT : sodium-dependent vitamin C transporter

GLUT : glucose transporter