



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 170

MICRONUTRITION ET IMMUNITE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Salma ALAOUI

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Micronutriments; Système immunitaire; Supplémentation

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَاللَّهُ بِحَانِكَ لَاعْلَمُ لَنَا الْإِمَامُ عَلِيٌّ
إِنِّي لَأَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- **Doyen**
Professeur Brahim LEKEHAL
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines**
Professeur Amal THIMOU
- **Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**
Professeur Taoufiq DAKKA
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**
Professeur Younes RAHALI
- **Secrétaire Général**
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- **Chef du Service des Affaires Administratives**
Mr. Abdellah KHALED
- **Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- **Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**
Mr. Najib MOUNIR
- **Chef du service des Finances**
Mr. Rachid BENNIS
- **Chef du Service Informatique**
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine

Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces

*Ce grand jour est l'occasion d'adresser mes sincères remerciements et ma reconnaissance.
Et je dédie par la même occasion cette thèse à*



"الْحَمْدُ لِلّٰهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمَّ السَّالِكَاتُ"

Je remercie tout d'abord Allah le tout puissant qui m'a permis de vivre ce grand jour tant attendu, je vous dois tout ce que je suis devenue. Merci de m'avoir prodigué la force pour surmonter les difficultés et les obstacles.

***À mes chers parents,
Bouchra Charai et Alaoui Rachid***

Ce travail n'est que le fruit de tous vos sacrifices.

Tout ce parcours et toute cette réussite vous reviennent.

*Cet humble travail est la concrétisation de votre soutien inconditionnel, de vos prières et de vos encouragements.
Sachez que vous étiez ma force, ma raison et mon soutien durant ce long parcours.*

Je vous dois absolument tout. J'espère qu'Allah le tout puissant vous protège et vous préserve de tout mal, vous comble de bonheur de santé et prospérité et vous accorde une longue et heureuse vie.

À la plus douce de toutes les mamans ;

Maman aucun récit ne saura être assez éloquent pour exprimer tout ce que tu mérites et tout ce que je ressens pour toi.

Merci pour l'amour que tu m'as donné sans compter.

Merci d'avoir été à mes côtés depuis ma naissance, d'essuyer mes larmes à chaque fois où ça ne va pas. Je t'aime plus que tout maman.

À mon très cher papa ;

Au meilleur papa du monde, je suis fière d'avoir un père comme toi, honnête, bon, généreux, et persévérant. Je te dédie cette réussite et j'espère que tu es fière de moi. J'espère pouvoir t'honorer un jour et te combler à mon tour. Je souhaite que tu récoltes le fruit de ces longues années de sacrifices incessants pour veiller sur mon éducation et mes études. Je t'aime beaucoup papa.

À mon cher petit frère Mustapha Amine,

À tous nos beaux souvenirs et mémorables moments qu'on a passés ensemble.

Sache que tu es très cher pour mon cœur. Je tiens à te remercier du fond du cœur et je te dédie ce travail en témoignage de la gratitude et de l'amour que j'ai pour toi.

J'implore Dieu qu'il te préserve de tout mal, te procure santé, joie et réussite. Je t'aime.

À mon cher mari Imam,

À mon plus beau destin, mon confident, mon partenaire, mon meilleur ami tous les remerciements du monde ne seront suffisants pour exprimer tout l'amour, l'affection et la gratitude que j'éprouve pour toi. Tu m'as soutenu depuis notre premier jour, et je ne peux qu'être fière de t'avoir choisi pour la vie. Ta bienveillance, ta générosité, ta détermination, ton ambition, ta bonté font de toi un homme exceptionnel que je ne cesserai d'admirer. Je prie Dieu le tout puissant de nous accorder une vie pleine de bonheur et de réussite et de nous unir Inchalahi dans l'au-delà. Je te souhaite tout le succès et la joie dans ta vie. Je t'aime tellement.

*À mes meilleures amies,
Yasmine Reffai et Chaimae Aouad*

On a parcouru ce long chemin ensemble depuis notre première année et vous n'avez jamais cessé de me soutenir, de m'aider et de m'apporter conseil. Nous avons partagé des moments inoubliables, des hauts comme des bas mais ça n'a fait que consolider notre amitié. Sachez que je vous considère comme ma famille. Je vous dédie ce travail en hommage à notre solide amitié et aux années à venir. Que notre lien si spécial soit éternellement incassable. J'implore Dieu qu'il vous accorde le bonheur, l'épanouissement et le succès que vous méritez. Je vous aime.

À la mémoire de mes grands-pères,

Que Dieu le tout puissant vous accueille dans son éternel paradis.

À mes grand-mères,

Votre bénédiction et vos prières incessantes m'ont été d'une grande aide. Que Dieu vous préserve de tout mal. Prompt rétablissement grand-mère Fatouma je sais que tu aurais été fière de moi.

*À la meilleure des cousines,
Nada Rais*

Nous avons eu la chance de partager de beaux souvenirs d'enfance. Je suis heureuse de t'avoir comme sœur. Les mots ne sauraient rendre hommage à l'amour sincère et la gratitude que j'ai envers toi. Que cette thèse soit le témoignage de mon affection, et je te la dédie pour nos beaux souvenirs.

*À mes chères tantes,
Fatima, Samira, Amal, Nezha,*

*Merci pour vos encouragements et votre soutien au fil de ces années.
Je vous dédie ce travail pour exprimer tout l'amour et la gratitude que je vous porte.*

À toute ma famille,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère et de mon respect le plus profond.

À ma belle famille,

Je vous remercie pour votre bonté incomparable, et votre accueil chaleureux au sein de votre famille. Merci pour votre soutien et vos prières.

En reconnaissance de vos encouragements et de votre soutien incontestable, je vous dédie ce travail.

*À mes chers amis,
Ouiam Sahi, Balsam El Aroussi, Ismail Bouamama, Meryem Dkhissi, Yassine Fadili, Hamza Charif, Salma Essoumari,*

*Je suis comblée par votre présence dans ma vie, merci pour votre bienveillance, votre amour et votre respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.
Je vous souhaite à tous succès, bonheur et prospérité et je vous dédie ce travail en guise d'appréciation et de remerciements.*

À toutes les personnes que j'ai omis involontairement de citer.



Remerciements

À notre maître et président de thèse

Pr. Azlarab Masrar

Chef de service du laboratoire d'hématologie biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat

*Vous nous avez fait un grand honneur d'avoir accepté d'être notre président du jury
. Je vous remercie pour votre précieux temps que vous nous avez procuré.
Vous êtes et vous serez pour nous un exemple de droiture et de rigueur dans l'exercice de la profession.
Que Dieu vous procure une longue vie, pour que vous puissiez partager encore et encore votre savoir.
Veuillez, cher professeur, trouver dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude et sincères
remerciements.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Pr. Souad Benkirane

Professeur en hématologie biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat

*Je vous remercie énormément de m'avoir accordé ce travail.
Je vous remercie pour votre gentillesse, votre sympathie et votre modestie.
Je vous remercie pour votre soutien, vos remarques pertinentes et vos conseils fructueux.
Votre bonté et vos qualités pédagogiques et scientifiques m'inspirent beaucoup de respect et d'admiration.
J'espère avoir été professeur à la hauteur de votre confiance et vos attentes.
Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et de ma profonde reconnaissance.*

À mon maître et juge de thèse:

Pr. Anass Jeaidi

*Professeur en hématologie biologique au centre de transfusion de l'HMIMV Rabat
Veuillez accepter Professeur mes sincères remerciements d'avoir bien voulu siéger parmi notre jury.
Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre gentillesse et bienveillance avec lesquelles vous m'avez
accueilli.
Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma profonde reconnaissance
et mon grand respect.*

À mon maître et juge de thèse

Pr. Hafid Jahid

*C'est un grand honneur et un privilège d'avoir accepté d'être présent parmi notre jury.
Votre gentillesse, vos qualités professionnelles et humaines m'inspirent
un profond respect et une grande admiration.
Permettez-moi de vous faire part de ma haute considération et de ma grande estime.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

CAM	: Complexe d'attaque membranaire
CD	: cellule dendritique
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
GALT	: Tissu lymphoïde associé au tube digestif
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Igs	: Immunoglobulines
IL	: Interleukine
LB	: Lymphocyte B
LT	: Lymphocyte T
MALT	: Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
Pamps	: Pattern Recognition Receptors
PNB	: Polynucléaires basophiles
PNE	: Polynucléaires éosinophiles
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PRRs	: Pattern recognition receptors
PTH	: Parathormone
ROS	: Reactive oxygen species
SNC	: Système nerveux central
SVCT	: Transporteur de Vitamine C Sodium-Dépendant
Tc	: Lymphocytes T cytotoxiques
Th	: Lymphocytes T helper
TLR	: Toll-like receptors
Treg	: Lymphocytes T régulateurs
VDP	: Vitamin D-binding Protein



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Organes lymphoïdes primaires et secondaires.	4
Figure 2: L'hématopoïèse	7
Figure 3: Différentes étapes et actions des voies d'activation du complément.	14
Figure 4: Rôle du CMH classe I et II.....	16
Figure 5: Les étapes de la phagocytose.	19
Figure 6: Les étapes de la diapédèse.	21
Figure 7: Cellules de l'immunité innée	21
Figure 8: Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.	23
Figure 9: Image montrant la structure de la vitamine D2 - D3.....	27
Figure 10:: Métabolisme de la vitamine D3	31
Figure 11: Métabolisme simplifié de la vit D.....	32
Figure 12: Magnésium et vitamine D.	33
Figure 13: Rôle de la vit D dans le métabolisme phosphocalcique.	35
Figure 14: Rôle de la vitamine D dans l'immunité innée.....	39
Figure 15: Action de la vitamine D sur les cellules dendritiques	40
Figure 16: Effet du calcitriol sur les lymphocytes T.	42
Figure 17: Structure moléculaire de la vitamine C.....	43
Figure 18: Teneur de la vit C dans certains aliments.	44
Figure 19:: Transporteurs de la vit C et sa répartition dans l'organisme.....	46
Figure 20: Activités de la vitamine C comme cofacteur enzymatique.	47
Figure 21: Chimiotaxie des PNN au départ et après supplémentation.	51
Figure 22: Image montrant la teneur des aliments en vitamine A.	55
Figure 23: Image expliquant le métabolisme de la vitamine A.	57
Figure 24: Les principaux rôles de la vitamine A.	58
Figure 25: Différenciation des LT après contact avec l'acide rétinoïque.....	62
Figure 26: Effets immunomodulateurs de l'acide rétinoïque.	63
Figure 27: Structures de la vitamine E.	64
Figure 28: Transport de la vitamine E.	67
Figure 29: Récapitulatif du rôle de la vit E sur les cellules immunitaires.	73
Figure 30: Teneur de zinc dans les différents tissus+les symptômes d'une carence en zinc.	74

Figure 31: Métabolisme du zinc	77
Figure 32: Rôle du zinc.	80
Figure 33: Effet du zinc sur la réplication virale.	83
Figure 34: Taux de zinc et fonction immunitaire.	85
Figure 35: structure de la sélénométhionine et la selenocysteine.	86
Figure 36: Métabolisme des différentes formes de sélénium.	89
Figure 37: Effet du sélénium sur le LT CD4.	93
Figure 38: Sélénium et réponse immunitaire.....	94
Figure 39: Métabolisme du cuivre.....	97
Figure 40: Anomalies du métabolisme du cuivre.....	101
Figure 41: Métabolisme du magnésium.	105
Figure 42: Magnésium et immunité.	110

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Teneur moyenne de la Vit D3 dans les aliments.	29
Tableau 2 : Teneur en vitamine E des aliments.....	65
Tableau 3 : Teneur en zinc des aliments.	75
Tableau 4 : Teneur des aliments en sélénium.....	87
Tableau 5 : Teneur des aliments en cuivre.	96
Tableau 6 : Principaux signes cliniques de la maladie de Wilson.....	100
Tableau 7 : Teneur des aliments en magnésium.....	103
Tableau 8 : Définitions des seuils vitaminiques et leurs retentissements osseux.	112
Tableau 9 : Recommandations de la supplémentation en vitamine D.....	113
Tableau 10 : Recommandations de la supplémentation en vitamine C.....	115
Tableau 11 : Formes de magnésium.....	121



Sommaire

SOMMAIRE :

INTRODUCTION.....	1
PARTIE A: SYSTEME IMMUNITAIRE:	3
I-ACTEURS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE:.....	4
1- Tissus et organes du système immunitaire:.....	4
a-Organes lymphoïdes primaires:.....	5
b-Organes lymphoïdes secondaires:	5
2-Cellules du système immunitaire:	7
a-Lymphocytes:	8
b-Granulocytes:	8
c- Les cellules présentatrices d'antigène (CPA):.....	9
d-Cellules natural killer:	12
3-Molécules du système immunitaire:.....	12
a-Les cytokines:.....	12
b-Système du complément:	14
c- Complexe majeur d'histocompatibilité :	15
II-IMMUNITÉ INNÉE:	17
1-Défense externe :.....	17
2-Défense interne:	18
III-IMMUNITÉ ADAPTATIVE:.....	22
1-Immunité humorale:	22
2-Immunité cellulaire:	24
PARTIE B : LES MICRONUTRIMENTS IMPLIQUES DANS L'IMMUNITÉ:	26
I-VITAMINE D :.....	27
1-Généralités :	27
a-Origine:	27
b-Absorption, transport et élimination:	29
c-Régulation de la synthèse de la vitamine D:	33
d-Rôle de la vitamine D dans l'organisme:	34
e-Carence en vitamine D:	36

f-Excès en vitamine D:	37
2-Vitamine D et immunité:.....	37
a-Immunité innée:.....	37
b-Immunité adaptative:.....	41
II-VITAMINE C:	43
1-Généralités:	43
a-Origine:	43
b-Absorption, métabolisme et élimination:	45
c-Rôle dans l'organisme:	46
d-Carence en vitamine C:	48
e-Excès en vitamine C:	50
2-Vitamine C et immunité:.....	50
a-Action sur la barrière épithéliale:	50
b-Action sur la fonction phagocytaire:	50
c- Action sur les lymphocytes:	52
d- Action sur les cytokines:	53
III-VITAMINE A:	54
1-Généralités :	54
a-Origine:	54
b-Absorption, métabolisme et élimination:	55
c-Rôle dans l'organisme:	57
d-Carence en vitamine A:	59
e-Excès en vitamine A:	59
2-Vitamine A et immunité:.....	60
a-Immunité innée:.....	60
b-Immunité adaptative:.....	61
IV- VITAMINE E:	64
1-Généralités:	64
a-Origine:	65
b-Absorption, métabolisme et élimination:	66
c-Rôle dans l'organisme:	68
d-Carence en vitamine E:	70

e-Excès en vitamine E:	70
2-Vitamine E et immunité:	71
a-Immunité innée:.....	71
b-Immunité adaptative:.....	72
V-ZINC:	74
1-Généralités:	74
a-Origine:	74
b-Absorption, métabolisme, et élimination:	75
c-Rôle dans l'organisme:.....	78
d-Carence en zinc:	80
e-Excès en zinc:.....	81
2-Zinc et immunité:	81
a-Immunité innée:.....	81
b-Immunité adaptative:.....	83
c-Signalisation des cellules immunitaires:	85
VI-SÉLÉNIUM:	86
1-Généralités:	86
a-Origine:	86
b-Absorption, métabolisme et élimination:	87
c-Rôle dans l'organisme:.....	89
d-Carence en sélénium:	90
e-Excès en sélénium:	91
2-Sélénium et immunité:	91
a-Immunité innée:.....	91
b-Immunité adaptative:.....	92
VII-CUIVRE:	95
1-Généralités:	95
a-Origine:	95
b-Absorption, métabolisme et élimination:	96
c-Rôle dans l'organisme:.....	98
d-Carence en cuivre:.....	98
e-Excès en cuivre:	99

2-Cuivre et immunité:	102
VIII-MAGNÉSIUM:	103
1-Généralités:	103
a-Origine:	103
b-Absorption, métabolisme et élimination:	104
c-Rôle dans l'organisme:	105
d-Carence en magnésium:	107
e-Excès en magnésium:	108
2-Magnésium et immunité:	108
a-Immunité innée:	108
b-Immunité adaptative:	109
PARTIE C: RECOMMANDATIONS DE LA SUPPLEMENTATION:	111
I-VITAMINE D:	112
1-Les personnes concernées par la supplémentation:	112
2-Contre-indications:	113
3-Recommandations de la supplémentation:	113
II-VITAMINE C:	114
1-Les personnes concernées:	114
2-Contre-indications et précautions d'utilisation:	114
a-Contre indications:	114
b-Précautions:	114
3-Recommandations de la supplémentation:	115
III-VITAMINE A:	116
1-Les personnes concernées:	116
2-Contre indications:	116
3-Recommandations de supplémentation:	116
IV-VITAMINE E:	117
1-Les personnes concernées:	117
2-Contre indications:	117
3-Recommandations de supplémentation:	117
V-ZINC:	118
1-Les personnes concernées:	118

2-Contre indications:	118
3-Recommandations de supplémentation:.....	118
VI-SÉLÉNIUM:	119
1-Les personnes concernées:	119
2-Les contre indications:	119
3-Recommandations de supplémentation:.....	119
VII-CUIVRE:	120
1-Les personnes concernées:	120
2-Contre indications:	120
3-Recommandations de supplémentation:.....	120
VIII-MAGNÉSIUM:	121
1-Les indications:	121
2-Les contre indications:	121
3-Recommandations de supplémentation:.....	121
CONCLUSION:	123
RESUMES	125
BIBLIOGRAPHIE	129



Introduction

INTRODUCTION:

A l'aube de la pandémie covid la micronutrition a pris une ampleur majeure de par ses bienfaits indéniables sur le système immunitaire en le rendant plus performant .

Les médias quant à eux ont véhiculé l'importance de ces micro-nutriments pour combattre la pandémie.

La vitamine C, le zinc et la vitamine D figuraient sur le protocole thérapeutique national de prise en charge des malades de Covid à partir de 2020 ainsi les pharmacies du royaume faisaient face à une forte demande et se retrouvaient le plus souvent en rupture de stock.

Par ailleurs, un fonctionnement optimal du système immunitaire pour lutter contre tout type d'infections est dépendant du statut nutritionnel d'abord mais également micro nutritionnel.

De ce constat, il devient intéressant de comprendre les mécanismes d'action de ces vitamines et micro-éléments ainsi que leur rôle dans l'immunité pour savoir si leur prescription sous forme de cures en parallèle avec une alimentation saine et équilibrée est justifiée.

L'objectif de ce travail est :

- D'expliquer le fonctionnement du système immunitaire et ses différents types.
- D'étudier les micronutriments à savoir la vitamine C, la vitamine D, le Zinc, le sélénium, le cuivre, la vitamine A, la vitamine E, le magnésium et de préciser par quels mécanismes ils contribuent à renforcer l'immunité.
- Mettre le point sur les dernières recommandations concernant la supplémentation en micronutriments.

Partie A:
Système immunitaire:

Le système immunitaire a pour mission de mettre en œuvre différents mécanismes pour protéger notre organisme des éléments étrangers qui peuvent lui être nocifs. Il permet alors de distinguer le « soi » du « non-soi ». (1) De ce fait un système immunitaire sain reconnaît les cellules saines de l'organisme et élimine les cellules étrangères à savoir les bactéries, les virus, les parasites ... ainsi que les cellules de soi qui sont altérées.

Le système immunitaire regroupe un ensemble d'organes, de tissus et de cellules qui contribuent à l'immunité innée et adaptative

I-ACTEURS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :

1- Tissus et organes du système immunitaire :

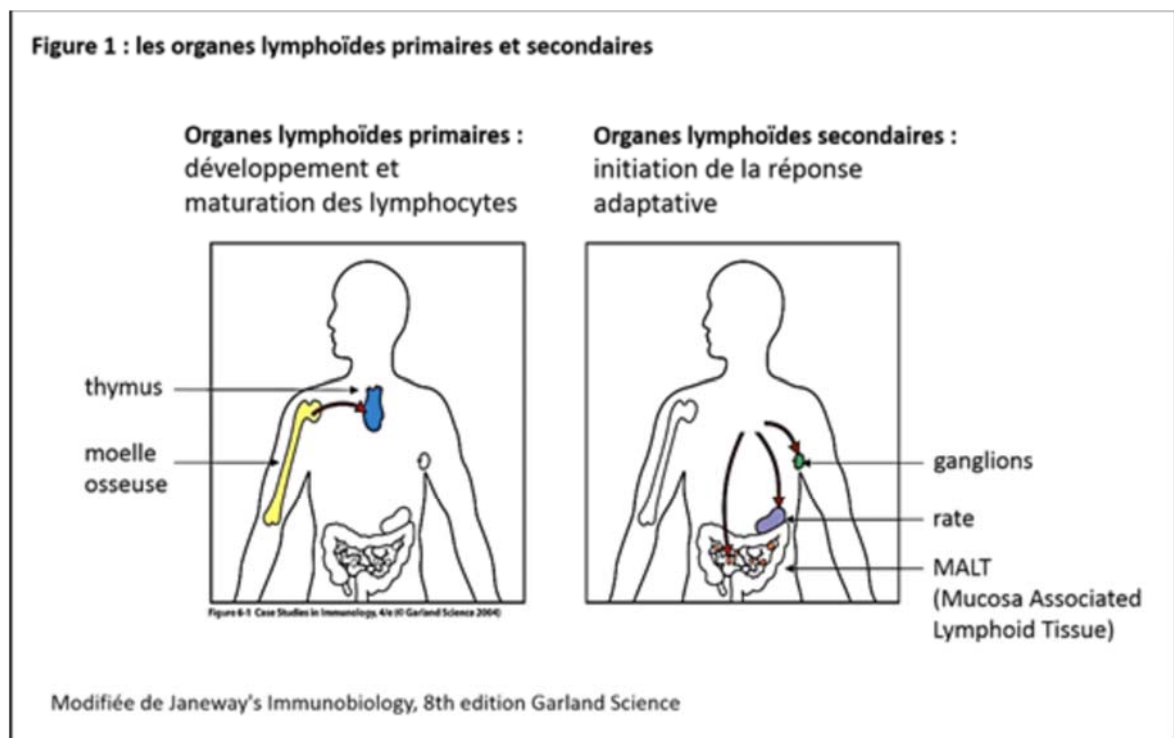


Figure 1: Organes lymphoïdes primaires et secondaires. (2)

a-Organes lymphoïdes primaires:

Les organes lymphoïdes primaires sont représentés essentiellement par le thymus et la moelle osseuse ;

Au niveau de la **moelle osseuse** : se déroule la production des Lymphocytes T (LT) et Lymphocytes B (LB) et la maturation des lymphocytes B.

Au niveau du **thymus** : Après avoir quitté la moelle osseuse, les précurseurs des lymphocytes T subissent leur maturation au niveau du thymus et expriment à leur surface le récepteur TCR. Le développement des LT dans le thymus nécessite d'une part une sélection négative des thymocytes auto réactifs et une sélection positive des thymocytes ayant une affinité pour le CMH du soi(3).

b-Organes lymphoïdes secondaires:

Les organes lymphoïdes secondaires sont constitués de la rate, des ganglions lymphatiques et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses MALT.

Ils sont peuplés de cellules venant des organes lymphoïdes primaires, et sont le lieu où s'effectue la réponse immunitaire spécifique.

La **rate** située au niveau de l'hypochondre gauche est constituée de 3 zones fonctionnelles :

- Pulpe rouge : Lieu de destruction des vieilles hématies, et de réserve pour les nouvelles hématies.
- Pulpe blanche : Sa structure est semblable au cortex des ganglions lymphatiques, elle contient les LB, les LT et les macrophages. C'est à ce niveau que les lymphocytes rencontrent les antigènes apprêtés par les CPA.(4)

Les **organes lymphoïdes** : leur unique fonction est la régulation de la réponse immunitaire

- Au niveau du paracortex : qui représente la partie profonde du cortex, les lymphocytes T se déplacent au niveau des cellules réticulaires à la recherche de l'antigène spécifique présenté par une CPA.
- Au niveau du cortex : les lymphocytes B reconnaissent l'antigène spécifique puis migrent vers la frontière entre le paracortex et le cortex ainsi ils sollicitent la coopération d'un LT spécifique du même antigène afin d'être activés.(5)

Le **tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)** : riche en plasmocytes producteurs d'IgA ce qui constitue une ligne de défense continue avec une protection efficace des muqueuses. Il comprend essentiellement :

- GALT: au niveau du tissu digestif;
- BALT: au niveau du tissu bronchique;
- NALT: au niveau de la cavité nasale.(6)

2-Cellules du système immunitaire :

Elles dérivent de la cellule souche hématopoïétique (CSH), c'est le phénomène de l'hématopoïèse.

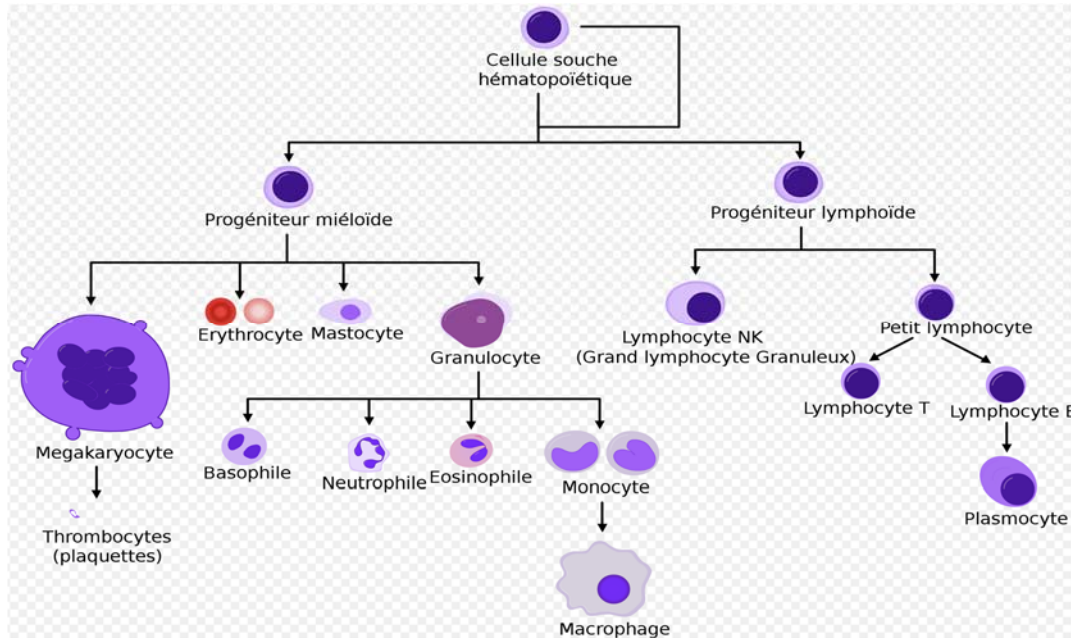


Figure 2: L'hématopoïèse (7)

Les **cellules myéloïdes** participant à l'immunité innée :

- Les granulocytes
- Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) :
 - Les monocytes/macrophages
 - Les cellules dendritiques (CD)

Les **cellules lymphoïdes** :

- Immunité innée : cellule NK (natural killer)
- Immunité adaptative
 - Lymphocytes T : T helper (TH) et T cytotoxique (Tc)
 - Lymphocytes B.(8)

a-Lymphocytes:

Il existe 2 types les lymphocytes B et les lymphocytes T :

-Lymphocytes B : Sont produits au niveau de la moelle osseuse puis gagnent le sang et se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires. Le récepteur d'antigène des LB est le BCR. Ils se différencient en plasmocytes qui produisent des anticorps ou immunoglobulines (Igs).

-Lymphocytes T : Leurs précurseurs sont produits au niveau de la moelle osseuse alors que la maturation se passe dans le thymus où ils acquièrent un récepteur spécifique d'Ag : le TCR. On distingue 2 populations :

CD8 : lymphocytes T cytotoxiques

CD4 : lymphocytes auxiliaires ou helper de type Th1 ou Th2

- Th1: Produit les cytokines et active les autres cellulaires du système immunitaire et favorise l'activité du LT cytotoxique.
- Th2: Coopère avec les LB et participe à l'immunité humorale.(9)

b-Granulocytes:

Regroupent les polynucléaires neutrophiles (PNN), les basophiles (PNB) et les éosinophiles (PNE). Ils ont un noyau multilobé, et leur cytoplasme est riche en granules qui sont libérées lors du contact avec l'agent pathogène.

-Polynucléaires neutrophiles:

Sont les plus nombreux, ils jouent un rôle important dans la phagocytose. Au cours d'une infection, les PNN sont stimulés par les chimiokines sécrétés par les macrophages puis se dirigent vers le site d'infection en s'insinuant entre les cellules endothéliales du capillaire sanguin, c'est le phénomène de la diapédèse.(10)

La dégradation des pathogènes se fait par phagocytose grâce à 2 mécanismes concomitants : la production de formes réactives de l'oxygène

(reactive oxygen species ROS) et la libération par les granules des PNN de protéines enzymatiques (élastases, gélatinase, lysozyme, myéloperoxydase) et antimicrobiennes (défensines, lactoferrine).(11)

Un nouveau mécanisme élaboré par les polynucléaires neutrophiles a été décrit : l'expulsion de fibres composés de protéases et de chromatine ainsi que de filaments appelés NET (Neutrophil Extracellular Traps) qui emprisonnent et détruisent les agents microbiens. Ces filets peuvent également servir d'entrave physique limitant ainsi la diffusion microbienne.(12)

-Polynucléaires basophiles:

Ils jouent un rôle important dans les réactions allergiques de type immédiat. Lorsque ces cellules rencontrent l'allergène, elles libèrent le contenu de leurs granulations dont l'histamine qui va déclencher la réaction inflammatoire. Ils ont également la capacité de sécréter les cytokines de type 2 à savoir l'interleukine 4 et 13 qui contribuent aux manifestations allergiques et antiparasitaires telles que la motilité intestinale, la fibrose, la bronchoconstriction et la sécrétion de mucus.(13)

-Polynucléaires éosinophiles:

Ils interviennent dans la régulation de la réaction anti-parasitaire.

c- Les cellules présentatrices d'antigène (CPA):

Ce sont des cellules de l'immunité innée, elles phagocytent l'antigène et le dégradent en peptides pour le présenter à leur surface puis migrent vers les ganglions où elles rencontrent les lymphocytes.

Cette présentation / reconnaissance s'effectue grâce à la liaison des peptides antigéniques au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).(14)

Ces CPA se présentent sous 3 catégories : Monocytes, macrophages et cellules dendritiques.

-Monocytes:

- Les pro monocytes quittent la moelle osseuse et migrent vers le sang.
- Les monocytes circulants comprennent 2 types:

Les monocytes inflammatoires qui entrent dans les tissus en réponse à une infection et se différencient en macrophages et cellules dendritiques

Les monocytes patrouilleurs qui roulent lentement le long des vaisseaux sanguins pour former une réserve et un soutien pour les cellules endothéliales. (15)

-Macrophages : 2 types :

- Macrophages tissulaires responsables du remodelage et de la régénération des tissus.
- Macrophages circulants inflammatoires.

Leurs origines et localisations diffèrent d'un organe à un autre :

- Péritoine : Macrophages péritonéales
- Poumon : Macrophages pulmonaires
- Rein : Cellules mésangiales
- Foie : Cellules de kupffer
- Système nerveux : Cellules microgliales (16)

Parmi les fonctions des macrophages est la phagocytose des agents pathogènes et l'élimination des débris cellulaires, ils jouent également un rôle dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes et la sécrétion des cytokines comme l'IL 1 et TNF α (17).

Cellules dendritiques:

Proviennent soit de la lignée lymphoïde ou myéloïde, et sont présentes dans les tissus de l'organisme surtout au niveau de l'épiderme (cellules de langerhans) et au niveau du thymus (cellule dendritique interdigitée).

Elles jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène et de cellules phagocytaires ce qui permet d'activer les lymphocytes présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

Les cellules dendritiques présentent à leur surface des récepteurs spécifiques appartenant à la famille des PRRs (pattern recognition receptors), en effet ces récepteurs sont capables de reconnaître les agents pathogènes. Parmi ces récepteurs on retrouve les TLRs (Toll-like receptors) qui sont capables de reconnaître des protéines, des lipides ... Ainsi la fixation de l'agent pathogène sur le TLR en résulte une cascade de signalisation spécifique qui permet l'activation des cellules dendritiques puis le déclenchement de la réponse immunitaire spécifique.(18) (19)

Sur ces cellules présentatrices d'antigène sont localisées des protéines membranaires codées par un ensemble de gènes représentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

d-Cellules natural killer:

Cellules de l'immunité innée, elles ont la capacité de tuer les cellules tumorales et les agents pathogènes. Elles sécrètent également les cytokines telles que l'interleukine et les facteurs de croissance (GM-CSF et G-CSF).

Elles contribuent à l'immunité adaptative en interférant avec les cellules dendritiques au niveau des ganglions lymphatiques.(20)

3-Molécules du système immunitaire:

a-Les cytokines:

Les cytokines sont des molécules qui permettent de transmettre des messages chimiques intracellulaires à une cellule cible possédant un récepteur spécifique. Ces cytokines sont impliquées dans les réponses immunitaires innées et adaptatives permettant les communications intercellulaires.

On distingue plusieurs types de cytokines :

-Les hématopoïétines: qui comprennent les interleukines (IL 2, IL 15, IL 3, IL 5, IL 12, IL 6, GM-CSF) ils possèdent une structure similaire. Leurs rôles reposent sur la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et la sécrétion des immunoglobulines, ainsi que la prolifération des lymphocytes T.

-Les interférons: de type I (α , β , Ω), type II (γ) et IL (IL10). Ils interviennent dans la lutte anti virale en inhibant la réplication virale.

En pratique l'interféron alpha est utilisé comme antiviral dans le traitement de l'hépatite B et C active chez l'adulte et également comme antinéoplasique dans le cancer du rein métastatique, le sarcome de kaposi, la leucémie à tricholeucocytes et le mélanome disséminé.(21)

-Les TNF (facteur de nécrose tumorale): sont des cytokines pro inflammatoires sécrétées par les macrophages.

En pratique: toute défaillance des TNF va engendrer des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde où les cellules synoviales vont produire des TNF alpha de manière anarchique ce qui entraîne des lésions tissulaires et la résorption osseuse. On note également que le TNF alpha est impliqué aussi dans le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). (22)

-Famille de l'interleukine 1

-Famille de l'interleukine 17

NOM	PRINCIPALES SOURCES CELLULAIRES	PRINCIPALES CIBLES	PRINCIPAUX EFFETS
IL-1 α et β	CPA, cellules épi - et endo - théliales	Multiples	Inflammation, fièvre, activation L.T et L.B
IL-2	L.T	L.T, L.B et NK	Activation
IL-3	L.T	Cellules souches	Hématopoïèse
IL-4	L.Th2	L.Th2 et L.B	Induction L.Th2, réponse humorale, IgE
IL-6	CPA, L.Th2	L.B, CPA Hépatocytes	Différenciation plasmocytaire, inflammation
IL-10	L.Th2	CPA, L.Th1	Anti-inflammatoire
IL-12	CPA	L.Th1, NK	Induction L.Th1
IFN- α	Lymphocytes, M Φ	M Φ , L.T et L.B	Antiviral
IFN- γ	L.Th1, NK	CPA, L.B	Expression HLA, anti-L.Th2
CSF	L.T, M Φ	Cellules souches	Hématopoïèse
TNF- α	CPA, NK, L.T, cellules endothéliales	Multiples	Inflammation

Tableau1: origine et cible des cytokines (22)

b-Système du complément:

Ensemble de protéines sériques qui coopèrent avec l'immunité innée et adaptative pour éliminer les pathogènes et participent à l'homéostasie de l'organisme. Des études récentes ont prouvé que le système du complément possède également un effet pro-tumoral en particulier les anaphylatoxines C3a et C5a. (23)

Le facteur principal du système du complément est la protéine C3. Il existe 3 voies d'activation du C3 :

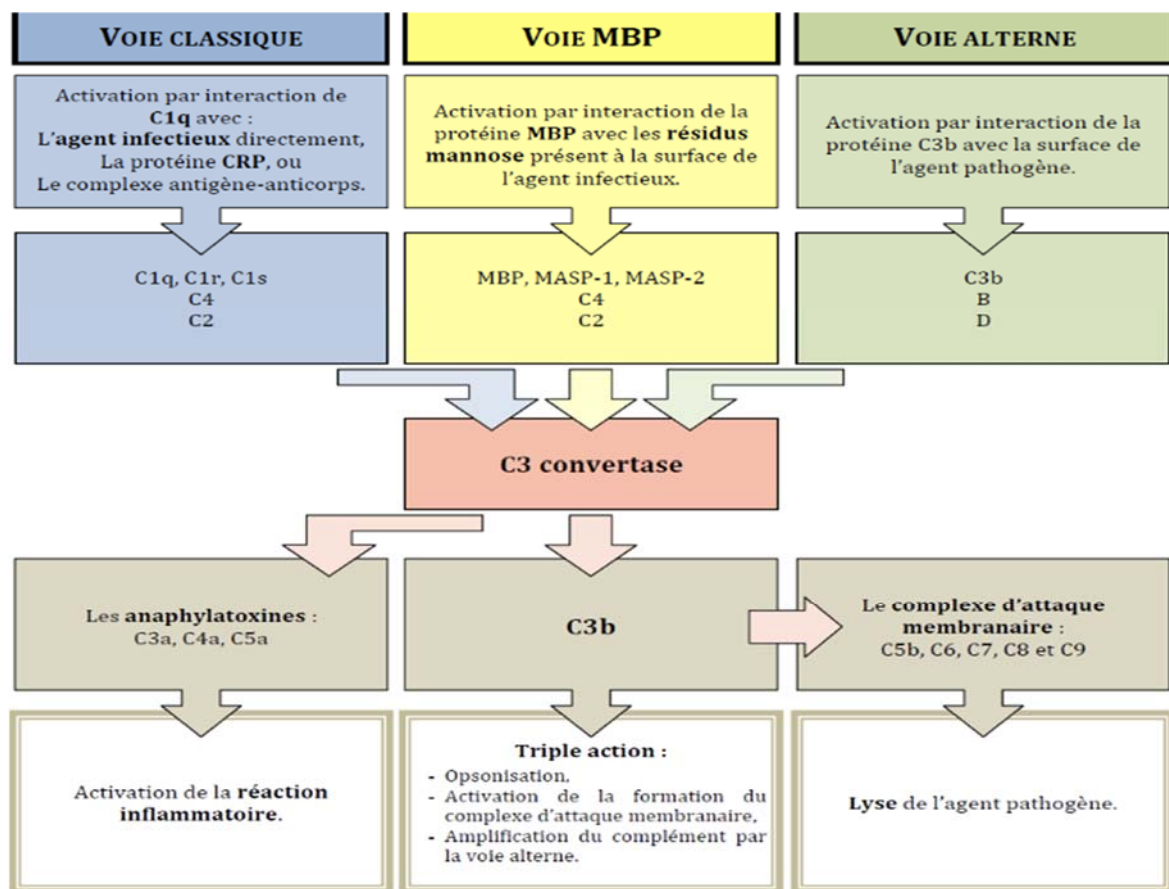


Figure 3: Différentes étapes et actions des voies d'activation du complément. (24)

-**Voie classique** : est initiée par l'interaction de la protéine C1 avec des immunoglobulines fixées aux pathogènes, ce qui va permettre de cliver le C4 et le C2 pour former le C4b2a qui est le C3 convertase.

-**Voie des lectines**: est déclenchée par l'interaction avec la MBP (Mannose binding protein) , entraînant de la même manière que la voie classique l'activation du C4 et C2 pour aboutir à la C4b2a qui représente la C3 convertase.

-**Voie alterne**: est l'activation directe du C3 déclenchée par l'interaction avec la surface des pathogènes.

Ces 3 voies aboutissent à une activité enzymatique importante appelée la **cascade du complément**. Ainsi cette activation va permettre l'opsonisation des agents pathogènes puis la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) qui va détruire ces agents.(25)

c- Complexe majeur d'histocompatibilité :

Représente l'ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6, ce complexe est responsable du rejet des greffes. On distingue 2 classes principales du CMH:

Les molécules du **CMH classe I** sont exprimées à la surface de la majorité des cellules nucléées, leur rôle est de présenter aux LT CD8 les peptides antigéniques provenant des protéines endogènes comme les protéines de soi et les protéines tumorales.

Les molécules du **CMH classe II** sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène CPA (macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques) ainsi que sur les lymphocytes T et les cellules endothéliales. Leur fonction est de présenter aux lymphocytes T CD4 les peptides antigéniques résultant de la dégradation de protéines extracellulaires.(26)

Les gènes codant pour le CMH portent le nom de HLA (Human Leukocyte Antigen). Ces gènes possèdent 3 principales propriétés:

-Premièrement une **transmission en haplotype** c'est-à-dire que les gènes d'un même chromosome sont transmis en bloc donc l'enfant va hériter un haplotype maternel et un autre paternel.

-Deuxièmement le **polymorphisme** qui permet d'avoir un grand nombre d'allèles pour chaque locus, ainsi il est exceptionnel voir impossible que deux sujets non apparentés possèdent des gènes HLA strictement identiques.

-Finalement la **codominance** : les deux allèles sur chacun des haplotypes hérités vont être co-exprimées. (27)

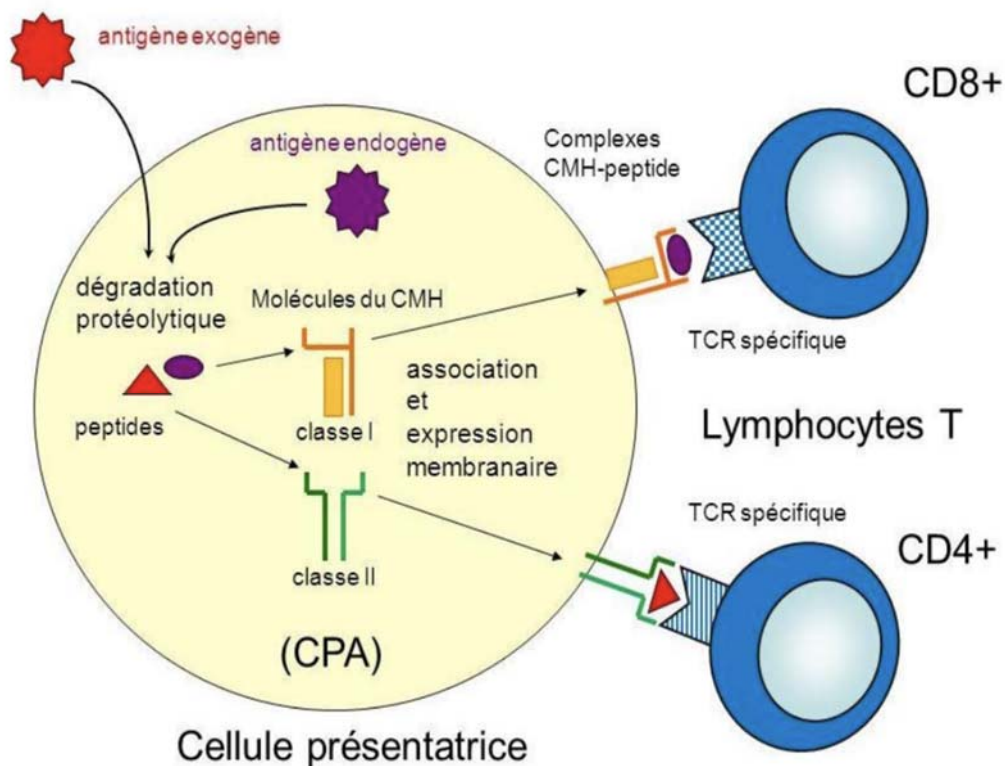


Figure 4: Rôle du CMH classe I et II. (28)

II-IMMUNITÉ INNÉE:

Représente la première ligne de défense contre les infections. Elle intervient immédiatement après toute agression grâce à des barrières physiques et chimiques, c'est la défense externe; et également grâce au recrutement de cellules de l'immunité innée et le déclenchement de la phagocytose, c'est la défense interne.

Elle est caractérisée par une réponse rapide immédiate non spécifique, indépendante de l'agent infectieux avec absence de mémoire immunitaire.

1-Défense externe :

Représentée par la barrière cutané-muqueuse qui bloque la pénétration des agents pathogènes dans l'organisme.

-**La peau:** la protection est assurée grâce à la juxtaposition des cellules épidermiques, la flore saprophyte au niveau de la peau et également grâce à l'acidité des sécrétions sébacées et sudorales.

-**L'appareil respiratoire:** à travers le surfactant, l'épuration muco-ciliaire et les substances sécrétées comme l'alpha 1 antitrypsine et la transferrine.

-**L'appareil digestif:** grâce à l'acidité gastrique, la flore saprophyte et la sécrétion de salive qui contient les peroxydases et la transferrine.

-**La fièvre:** grâce à l'intervention de l'interleukine 1 qui permet de diminuer la réplication virale et la multiplication bactérienne.(29)

2-Défense interne:

Une fois l'agent pathogène pénètre dans l'organisme, il s'ensuit une cascade complexe de réactions pour recruter les molécules et cellules sur le site d'agression ce qui permet de phagocyter l'agent pathogène et activer la réaction inflammatoire.

-Phagocytose: Les cellules phagocytaires peuvent être les cellules dendritiques, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. La phagocytose peut se dérouler de deux manières :

Sans opsonisation (Direct): il y'a interaction directe entre l'antigène et le récepteur grâce à des récepteurs PRR qui sont exprimés par les phagocytes et qui sont capables de reconnaître les agents pathogènes ou leurs composants à travers les PAMPS (Pattern Recognition Receptors). L'interaction PAMPS/PRR va conduire à la phagocytose et à la dégradation de l'agent pathogène puis le déclenchement de la réponse inflammatoire pour amplifier le processus de destruction.

Avec opsonisation (Indirect): nécessite le recrutement de molécules jouant le rôle d'adaptateur appelées opsonines qui permettent de rendre les micro-organismes facilement détectables par les phagocytes. (30)

La phagocytose se déroule en plusieurs étapes :

- Opsonisation: pas obligatoire, permet la fixation des opsonines sur l'agent pathogène à détruire.
- -Chimiotactisme: Attraction des macrophages vers le micro-organisme à détruire en s'aidant des chimiokines.
- -Adhérence: La reconnaissance des opsonines sur la surface de l'agent

pathogène par les récepteurs du macrophage va déclencher la phagocytose proprement dite.

-Ingestion: Formation de pseudopodes qui sont des prolongements cytoplasmiques responsable de l'enveloppement de l'agent pathogène et ainsi la formation du phagosome.

-Destruction: Digestion de l'agent pathogène par interaction du phagosome avec les lysosomes, formant le phagolysosome qui va détruire le pathogène grâce au pH acide, les enzymes hydrolytiques et les molécules d'attaque oxydative.(31)

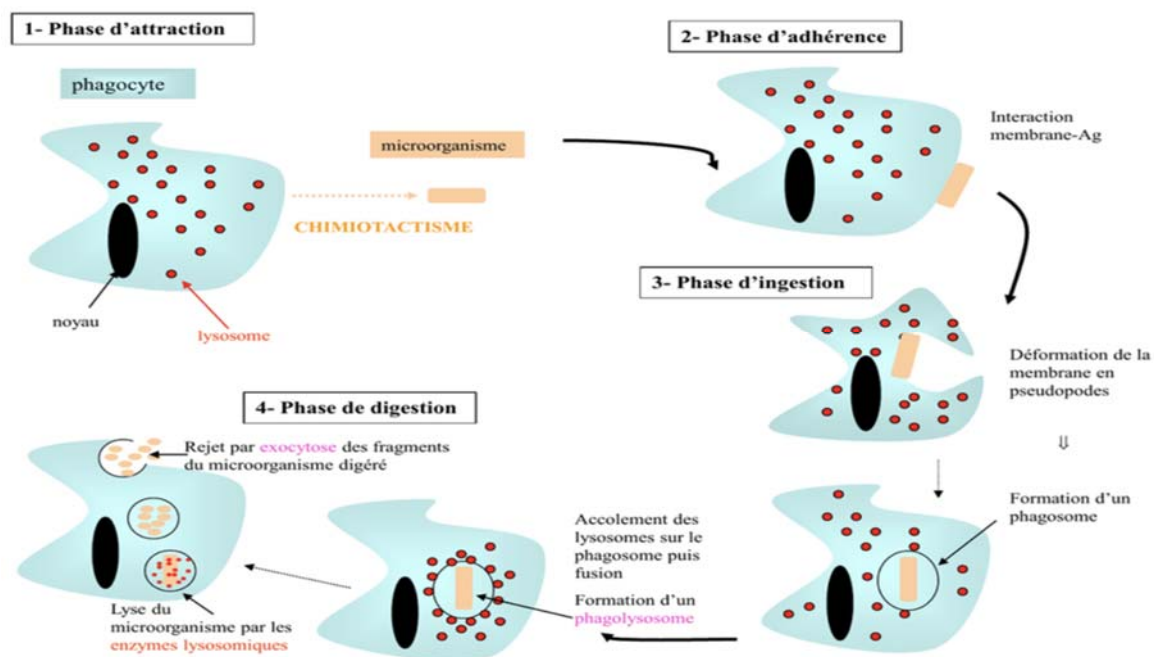


Figure 5: Les étapes de la phagocytose. (32)

▪ Réaction inflammatoire:

L'interaction PAMP/PPR va induire la libération de cytokines ce qui déclenche la réponse inflammatoire puis le recrutement des cellules au site de l'infection. Ceci a comme conséquence la vasodilatation induite par le monoxyde d'azote et qui augmente la perméabilité vasculaire, c'est le **phénomène de la diapédèse**. Les symptômes qui en résultent sont la chaleur, la rougeur, la douleur et le gonflement.

La diapédèse correspond à la migration des cellules immunitaires du sang vers les différents tissus cibles. Elle passe par les étapes suivantes:

- Phase de capture: Adhérence de la cellule à l'endothélium.
- Phase de rolling: Liaison entre les protéines situées à la surface de l'endothélium et d'autres à la surface des cellules immunitaires (sélectines).
- Phase d'adhésion
- Phase de transmigration: Passage de la cellule recrutée à travers 2 cellules endothéliales par dissociation des jonctions intercellulaires.(33)

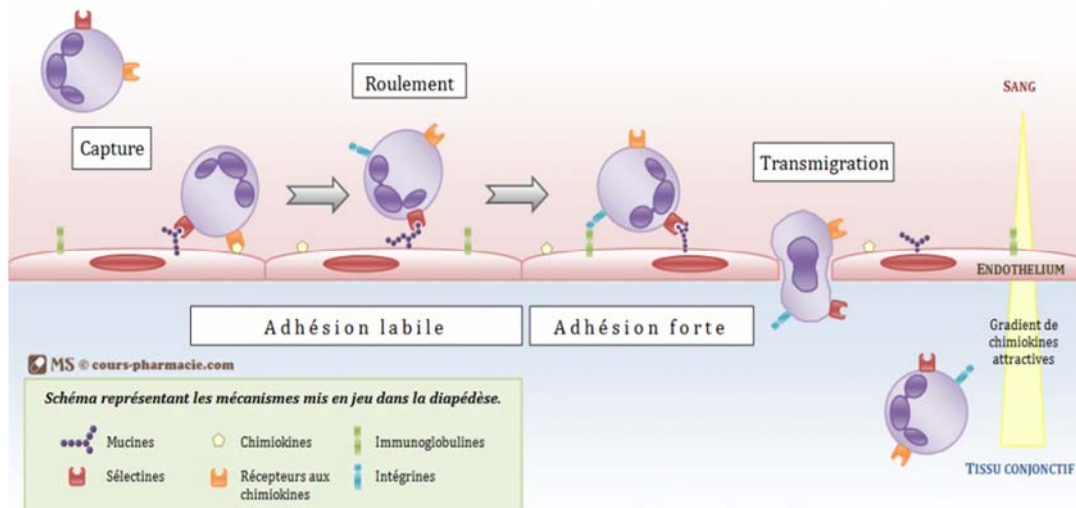


Figure 6: Les étapes de la diapédèse.

▪ **-Lien entre la réponse immunitaire innée et adaptative:**

L'immunité innée joue un rôle primordial dans la stimulation de l'immunité adaptative. Afin de lutter contre les agents pathogènes résistants, les cellules présentatrices d'antigène apprêtent l'antigène fragmenté aux autres cellules de l'immunité adaptative notamment les lymphocytes T et B.

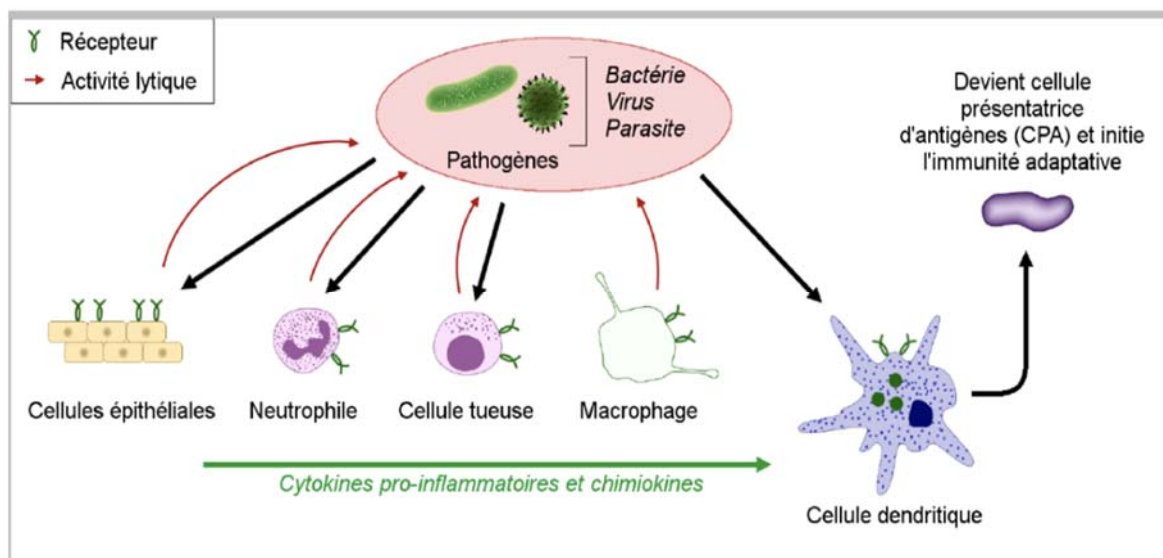


Figure 7: Cellules de l'immunité innée (34)

III-IMMUNITÉ ADAPTATIVE:

L'immunité adaptative se caractérise par:

- Une réponse plus lente que l'immunité innée;
- Une réponse spécifique grâce à des récepteurs spécifiques élaborés avant la rencontre avec l'antigène;
- Une mémoire immunitaire qui permet une réponse plus rapide et efficace lors d'une prochaine exposition au même antigène.
- On distingue 2 types d'immunité adaptative qu'on va développer ci dessous:
 - -L'immunité humorale;
 - -L'immunité cellulaire.

1-Immunité humorale:

Est le mécanisme qui permet de produire des anticorps spécifiques appelés immunoglobulines (Igs) grâce à l'intervention des lymphocytes B.

La maturation des lymphocytes B se déroule au niveau de la moelle osseuse, puis ils migrent en périphérie vers les organes lymphoïdes secondaires.

Le récepteur de l'antigène du lymphocyte B est le BCR, il est capable de reconnaître les antigènes présentés par une CPA.

Il existe deux types de réponse en fonction de l'antigène:

- Les **antigènes thymo-dépendants** : qui nécessitent l'aide des lymphocytes T qui sont déjà sensibilisés au même antigène
- Les **antigènes thymo-indépendants** : qui activent directement les Lymphocytes B

Une fois les lymphocytes B activés, ils se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines en premier à type d'IgMs, puis des IgGs et IgAs au fur et à mesure de la réponse immunitaire.

Une partie des lymphocytes B constitue les lymphocytes B mémoire permettant une réponse secondaire plus rapide face au même antigène.(35)

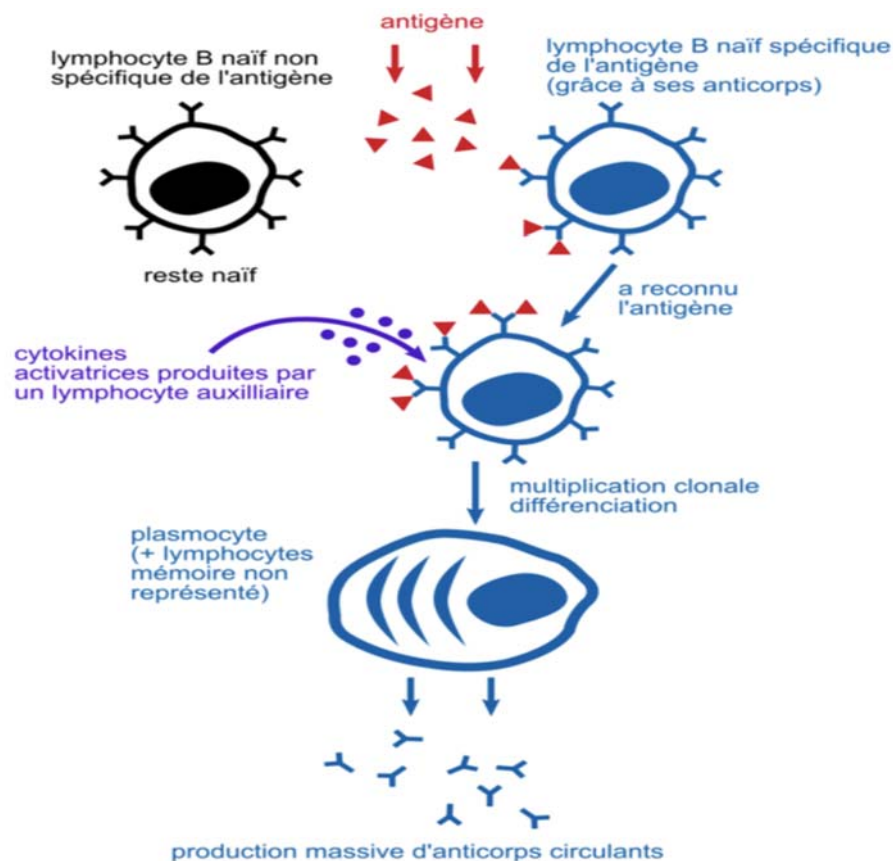


Figure 8: Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. (36)

Plusieurs classes d'immunoglobulines sont décrites:

- IgG: est le plus fréquent des immunoglobulines, il a pour rôle d'activer le complément, favoriser la cytotoxicité cellulaire, faciliter la phagocytose, et neutraliser les toxines bactériennes.

- IgA: présente au niveau des sécrétions muqueuses notamment la salive, le lait maternel, le colostrum, le mucus bronchique.(37)
- IgM: Produite lors de la première exposition à l'antigène.(38)
- IgD: joue le rôle de récepteur de la membrane du lymphocyte B. (39)
- IgE: Rôle dans l'hypersensibilité immédiate et la réponse antiparasitaire. (40)

2-Immunité cellulaire:

La moelle osseuse produit les précurseurs des lymphocytes T, puis ces derniers continuent leur maturation au niveau du thymus.

Le récepteur d'antigène des thymocytes est le TCR, il n'est pas capable de reconnaître directement l'antigène. De ce fait, il ne reconnaît que le peptide antigénique présenté par une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA).

Une fois les lymphocytes T sont activés on aura une prolifération clonale avec une différenciation des lymphocytes T grâce à la production de l'interleukine 2.

Pour les LT CD4: ils deviennent des LT helper ou auxiliaires qui se différencient en plusieurs sous types (Th1- Th2- Th17) qui sécrètent chacune des cytokines spécifiques qui exercent des fonctions différentes.

Sous population	Cytokines polarisantes	Gène clé	Cytokines effectrices	fonctions
TH1	IL12, IFN γ IL18	T-bet	IFN γ , IL2, TNF β	Stimule CPA Tc, HSR, inflammation
TH2	IL4	GATA-3	IL4, IL5, IL13	Pathogènes extra cellulaires, lymphocyte B, allergie
TH17	IL1, IL6, IL23, TGF β	ROR γ t	IL17, IL22	Inflammation, auto immunité
Treg	IL2, TGF β	FOXP3	IL10, TGF β	Régulation négative T, limite T autoréactifs, Tolérance périphérique, maternelle
Tfh: auxiliaire folliculaire	IL6, IL21	Bcl-6	IL4, IL21	Aide B des centres germinatifs

Tableau 2: Rôle des sous populations du lymphocyte T helper.(41)

Pour les lymphocytes T CD8 : aussi appelés LT cytotoxiques, ils sont capables de détruire les antigènes grâce à la libération des granzymes et la perforine.

Une partie des lymphocytes T se transforme en lymphocytes T mémoire.

Partie B :
Les micronutriments impliqués
dans l'immunité:

I-VITAMINE D :

1-Généralités :

a-Origine:

La vitamine D est une vitamine qui peut être soit synthétisée par le corps (c'est la vitamine D endogène) ou consommée à partir de certains aliments (vitamine D exogène) .

Elle se présente sous 5 formes : D2 - D3 - D5 - D6 et D7. Il n'existe pas de vitamine D1 ni D4.

On note que la vitamine D2 et D3 restent les plus connues et les plus répandues dans les compléments alimentaires.

- Vitamine D2: également appelée ergocalciférol, est produite par les végétaux.
- Vitamine D3: également appelée cholécalciférol, d'origine animale.

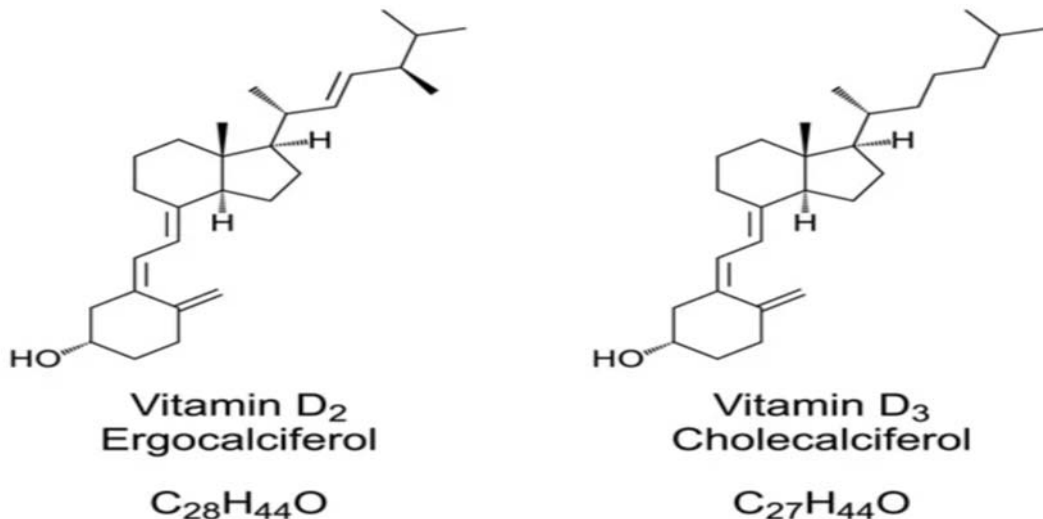


Figure 9: Image montrant la structure de la vitamine D2 - D3 (42)

La vitamine D2 est retrouvée dans les aliments tels que les céréales, les levures et les champignons, mais à de très petites doses. En effet, elle a une mauvaise absorption par l'organisme, et elle est détruite plus rapidement donc elle est considérée moins efficace par rapport à la vitamine D3.

La vitamine D3 quant à elle se retrouve au niveau des produits laitiers et des poissons gras. Ses caractéristiques sont proches de la vitamine D synthétisée par le corps, ce qui fait d'elle la forme la plus efficace pour notre organisme. (43)

- **Vitamine D endogène:** Représente la principale source d'apport en vitamine D.

Au niveau de l'épiderme, et sous l'action des rayons UVB (ultraviolets B), la pro vitamine D3 cutanée qui est le 7-déhydrocholestérol se transforme en pré vitamine D3 qui subit une isomérisation pour aboutir à la vitamine D3 ou cholécalciférol. Cette dernière continue son métabolisme grâce aux enzymes hépatiques et rénaux pour aboutir au final à la forme active de la vitamine D.

Plusieurs paramètres du corps conditionnent la synthèse de la vitamine D3 endogène:

- La peau foncée possède plus de mélanine ce qui agit comme filtre pour les rayons UV donc nécessite six fois plus d'exposition au soleil par rapport à la peau blanche.(44)
- La diminution de la synthèse avec l'âge en raison de la baisse du 7-déhydrocholestérol.
- L'utilisation d'écrans solaires, le travail dans les espaces clos, le type de vêtements entrave une production adéquate de vitamine D3. (45)

À titre d'exemple une étude menée sur des sujets de couleur claire a montré qu'une exposition au soleil d'été (bras-jambes-torse) à midi avec absence de nuages pendant 20 à 30 minutes dans un espace non pollué permet de synthétiser 10 000 à 15 000 UI (250 à 375µg) de vitamine D3. Par ailleurs, ces doses représentent la quantité optimale et maximale que la peau peut synthétiser par jour contrairement à l'apport par voie orale de la vitamine D où l'absorption intestinale est sans limites (Plus on consomme plus l'absorption augmente). (46)

▪ **Vitamine D exogène:**

Une partie de la vitamine D provient d'un apport extérieur à travers l'alimentation.

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon d'élevage	100 g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100 g	224-332
Champignons shiitaké secs	100 g	1600
Bolets/morilles séchés	100 g	130
Margarine	15 ml (1 cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100 g	50
Jaune d'œuf	1	40
Yaourt	100 g	89
Fromage à pâte dur (Emmental, Gruyère, Cheddar...)	100 g	44
Parmesan	100 g	28

Tableau 1 : Teneur moyenne de la Vit D3 dans les aliments. (47)

b-Absorption, transport et élimination:

L'absorption de la vitamine D d'origine médicamenteuse ou alimentaire se déroule au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle puis elle est incorporée dans les chylomicrons pour être transportée vers le foie.

Pour la vitamine D3 néo synthétisée au niveau de la peau, elle est transportée par la VDP (Vitamin D-binding Protein) vers le foie.

Pour aboutir à la forme active transportée par la VDP, les chylomicrons doivent subir deux hydroxylations :

-La première étape: au niveau du **foie** et qui aboutit à la **25 hydroxyvitamine D3** (c'est le calcifédiol ou **calcidiol**) sous l'action d'enzymes (CYP27A1- CYP2R1- CYP2J3 ou CYP3A4). Sa demi-vie est de 3 à 4 semaines.

-La deuxième étape: au niveau du **rein** et qui aboutit à la formation de la forme biologiquement active : 1,25(OH)₂D₃ ou 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (**calcitriol**), sa ½ vie courte est de quatre heures.

Il existe d'autres sites qui contribuent d'une façon moins importante à la synthèse de cette forme: les ostéoblastes, les kératinocytes, le cerveau, et les macrophages.

Ainsi cette forme active produite diffuse au niveau de l'organisme pour agir sur les organes cibles (parathyroïdes, rein, intestin, os ..) en se liant sur son récepteur spécifique VDR qui est exprimé sur presque toutes les cellules du corps.

(48)

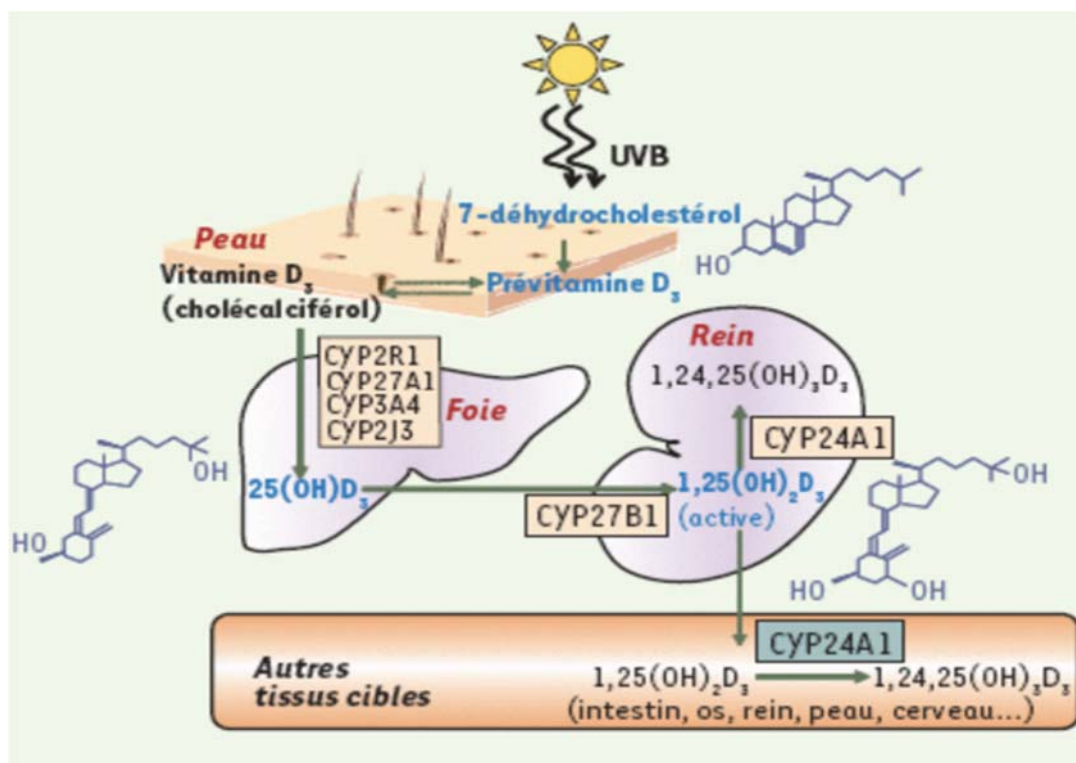


Figure 10:: Métabolisme de la vitamine D3 (49)

En effet, le métabolite actif est le 1,25(OH)₂D₃ mais le taux plasmatique dosé en pratique courante lors d'un prélèvement sanguin est le 25 (OH)D, il représente le **statut vitaminique** de la personne.

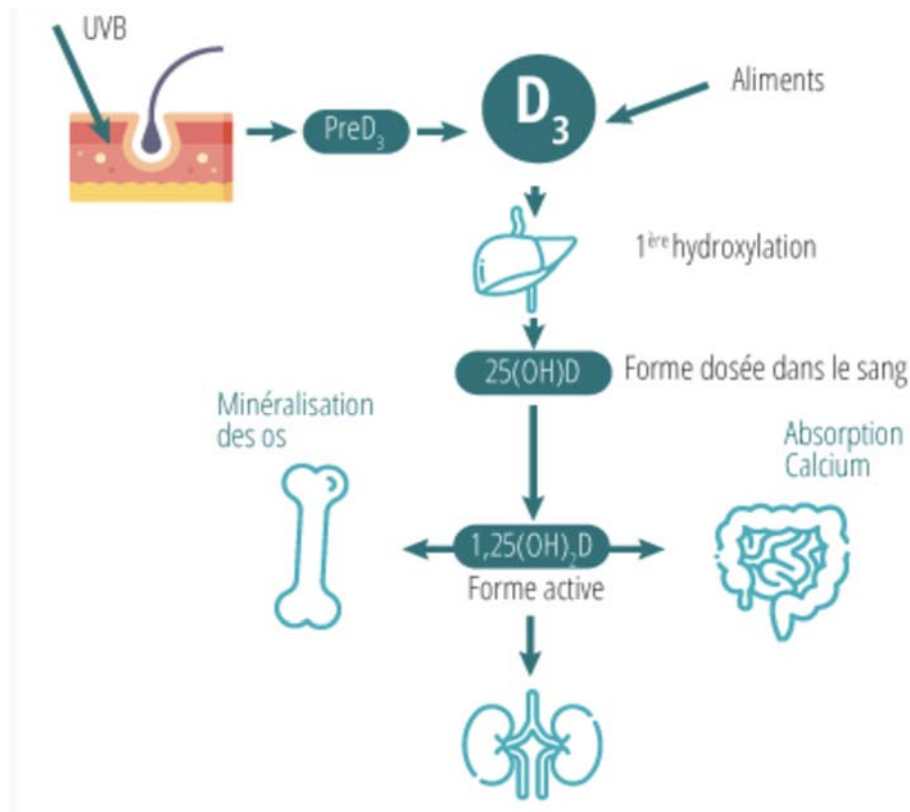


Figure 11: Métabolisme simplifié de la vit D. (50)

De ce fait, dans le cas des patients souffrant d'une **insuffisance hépatocellulaire** il est préférable de prescrire la forme déjà 25-hydroxylée.

Il existe également sur le marché le 1 alpha (OH)D, lui conférant l'activité du métabolite 1,25(OH)D et en plus l'avantage d'une $\frac{1}{2}$ vie plus longue (12h). En pratique, il est utilisé chez les patients en **insuffisance rénale en stade d'hémodialyse**, chez qui l'activité de la 1 alpha hydroxylase est altérée. (51)

Il faut noter le rôle primordial du magnésium dans le métabolisme de la vitamine D, de telle façon qu'il représente un cofacteur essentiel pour l'activation des enzymes hépatiques et rénales qui contribuent à l'hydroxylation de la vitamine D. Donc un apport adéquat en magnésium est essentiel pour un meilleur métabolisme de la vitamine D. (52)

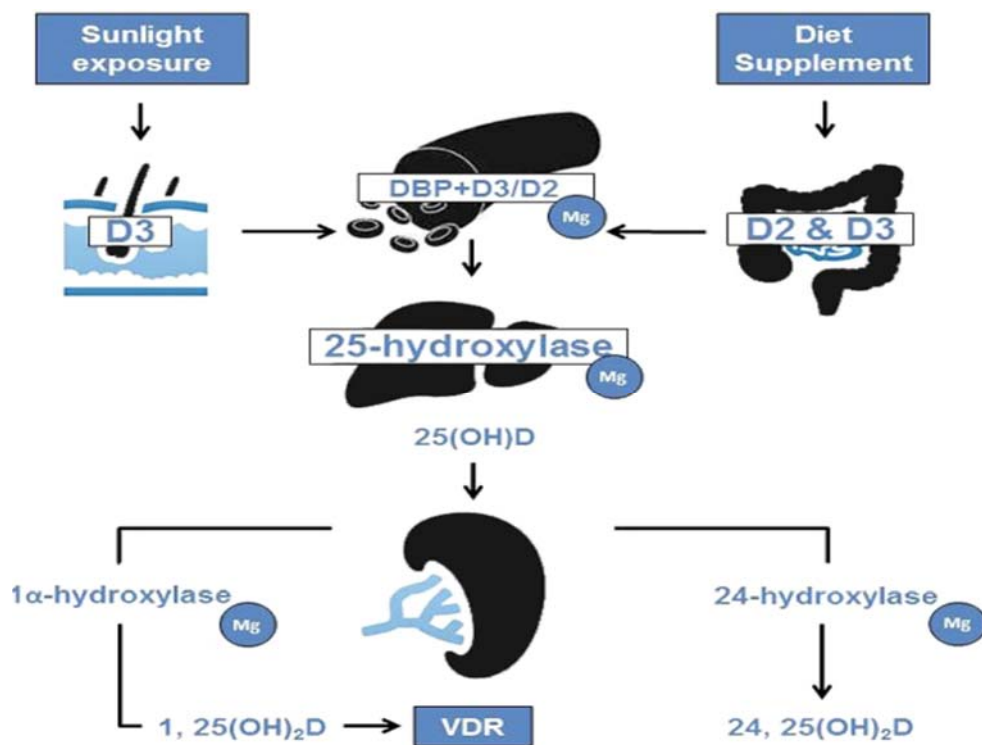


Figure 12: Magnésium et vitamine D. (52)

c-Régulation de la synthèse de la vitamine D:

Chaque étape du métabolisme de la vitamine D est régulée par un mécanisme différent.

La 25-hydroxylation au niveau du foie est peu régulée, par contre la 1-hydroxylation rénale est contrôlée pour ajuster le taux de la vitamine D

selon les besoins du corps. À ce niveau, entre en jeu la parathormone (PTH) qui stimule la production de la 1,25 (OH)₂D. Contrairement à la FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) qui inhibe la synthèse de la forme active de la vitamine D. On note également qu'un taux bas en phosphate induit la production de la 1-25(OH)₂D.

En effet, un taux élevé de vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur sa production. (53)

d- Rôle de la vitamine D dans l'organisme:

Les effets de la vitamine D sont divers, on peut noter parmi eux:

-**Métabolisme phosphocalcique**: où la vitamine D participe à l'homéostasie phosphocalcique par 3 mécanismes:

-**Sur le plan intestinal**: en augmentant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate grâce à la protéine TRPV6 de la bordure en brosses de l'entérocyte qui facilite l'entrée de Ca^{2+} .

-**Sur le plan rénal**: En induisant la réabsorption du calcium et du phosphore.

-**Sur le plan osseux**: En mobilisant le calcium osseux par résorption osseuse.

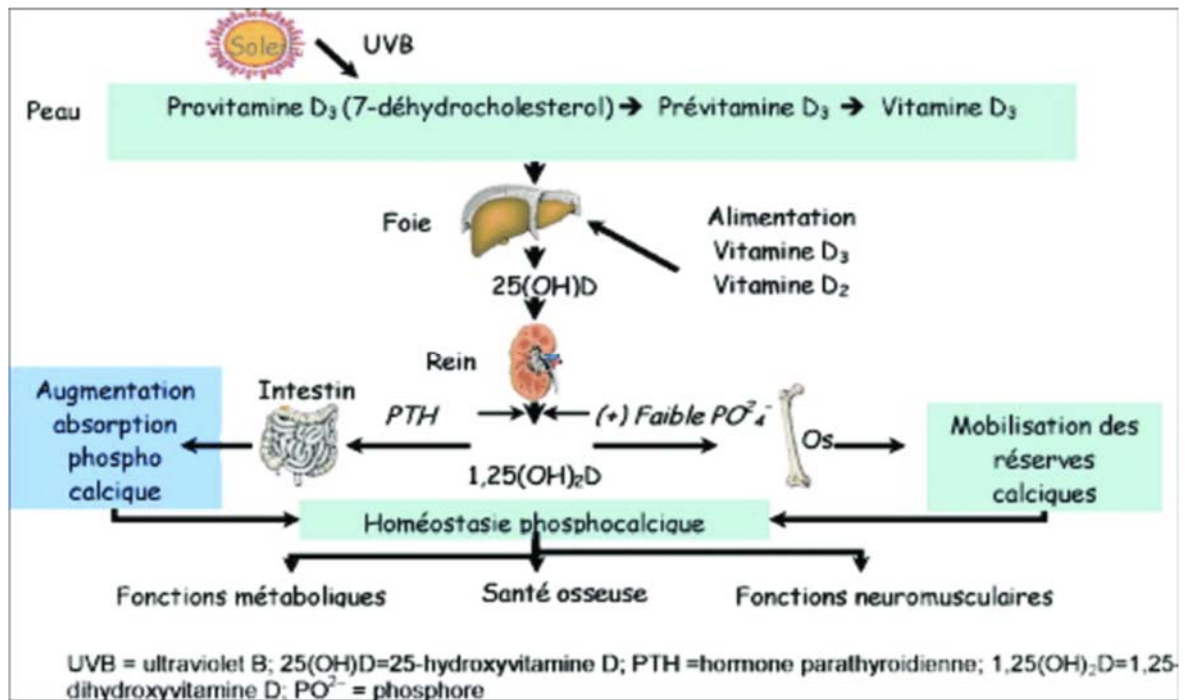


Figure 13: Rôle de la vit D dans le métabolisme phosphocalcique. (54)

-Vitamine D et immunité: Plusieurs études ont prouvé le rôle de la vitamine D dans l'inhibition de l'immunité acquise et la stimulation de l'immunité innée ce qui a pour conséquence une diminution des maladies auto-immunes qui résultent de l'activation des lymphocytes et cytokines.

-Vitamine D et fonction musculaire: Des études ont montré que des taux bas de vitamine D entraînent des sarcopénies chez les sujets âgés. On note également des faiblesses musculaires et des douleurs chez les patients présentant un rachitisme ou ostéomalacie.

-Vitamine D et cancers: De nombreuses études observationnelles ont démontré que les sujets avec un profil de vitamine D élevé présentent un risque moindre de développer un cancer surtout le cancer du sein (55), le cancer

colorectal (56), cancer de la prostate (57), sauf que des études randomisées n'ont pas pu confirmer ces effets sur la population générale, d'autant plus qu'il est non éthique de laisser des patients avec une carence en vitamine D pendant une longue période d'étude.(57)

-Vitamine D et système cardiovasculaire: Depuis 2019 plusieurs études ont été menées pour montrer le rôle de la vitamine dans la réduction des maladies cardio-vasculaires surtout l'hypertension artérielle, mais aucune n'a été concluante. De ce fait, on ne peut pas généraliser une supplémentation en vitamine dans le but de réduire le risque de ces maladies d'autant plus les effets secondaires liés à une supplémentation exagérée comme les calcifications cardiovasculaires.(58) (59)

e-Carence en vitamine D:

La carence en vitamine D peut avoir plusieurs causes:

-Exposition solaire insuffisante: Il est recommandé au moins neuf à treize minutes à l'heure du déjeuner entre le mois de mars et septembre, par contre cette durée doit être augmentée dans la période d'hiver.

Il est important de préciser qu'il n'y a aucun bénéfice à une exposition excessive vu que la production de la pré vitamine D cutanée est saturable, de plus ça augmente le risque de développer un cancer cutané. (60)

-Insuffisance d'apport alimentaire ou malabsorption: La vitamine D est une protéine liposoluble qui nécessite une bonne absorption intestinale de graisses. La carence chez quelques personnes peut être expliquée par des troubles de malabsorption ou une alimentation non équilibrée.(61)

-Habitudes vestimentaires

-Utilisation d'écran solaire

-Maladies hépatiques ou rénales: qui gênent le métabolisme de la vitamine D3.

Ceci a pour conséquences deux pathologies majeurs constituant un problème de santé public: (62)

- Rachitisme: qui cause répercussions sur la croissance de l'enfant.
- Ostéomalacie: c'est le retard de la minéralisation osseuse due le plus souvent à un déficit en vitamine D.(63)

f-Excès en vitamine D:

Il est dû le plus souvent à une intoxication à la vitamine D, elle se traduit par des nausées, vomissements, faiblesse et nervosité.

Dans ce cas, on retrouve un taux de vitamine D et calcium élevé.(64)

2-Vitamine D et immunité:

a-Immunité innée:

▪ Réponse antimicrobienne :

Une fois les cellules de l'immunité innée entrent en contact avec l'agent pathogène il y'a **activation des récepteurs TLR** par les cytokines inflammatoires qui sont capables de distinguer les motifs moléculaires du pathogène comme la membrane cellulaire, la paroi cellulaire et les acides nucléiques..

Cette activation de récepteurs de reconnaissance des macrophages et des monocytes (TLR) a pour conséquence la surexpression de 2 éléments majeurs: (65)

- **VDR**: c'est le récepteur spécifique de la forme active de la vitamine D (calcitriol) qui est exprimé également par les cellules de l'immunité innée.

- **CYP27B1**: c'est le gène qui induit la synthèse de la 1-alpha hydroxylase responsable de la formation du calcitriol à partir du calcidiol. On a longtemps cru que le CYP27B1 se trouvait uniquement au niveau du rein, mais cette perception a changé avec les études qui ont prouvé sa présence dans des cellules sans aucun rapport avec l'homéostasie calcique comme les cellules immunitaires.

Si la quantité de vitamine D plasmatique circulante est suffisante, elle va être captée par le récepteur VDR ou synthétisée localement à partir du calcidiol sous l'action de la 1-alpha hydroxylase, induisant la transcription de gènes responsables de la synthèse de protéines antimicrobiennes comme la **cathélicidine (CAMP)** et la **bêta-défensine**. Ce qui rend la réponse immunitaire innée plus robuste.(66) (67)

La cathélicidine participe à l'activité anti-microbienne via l'autolyse.

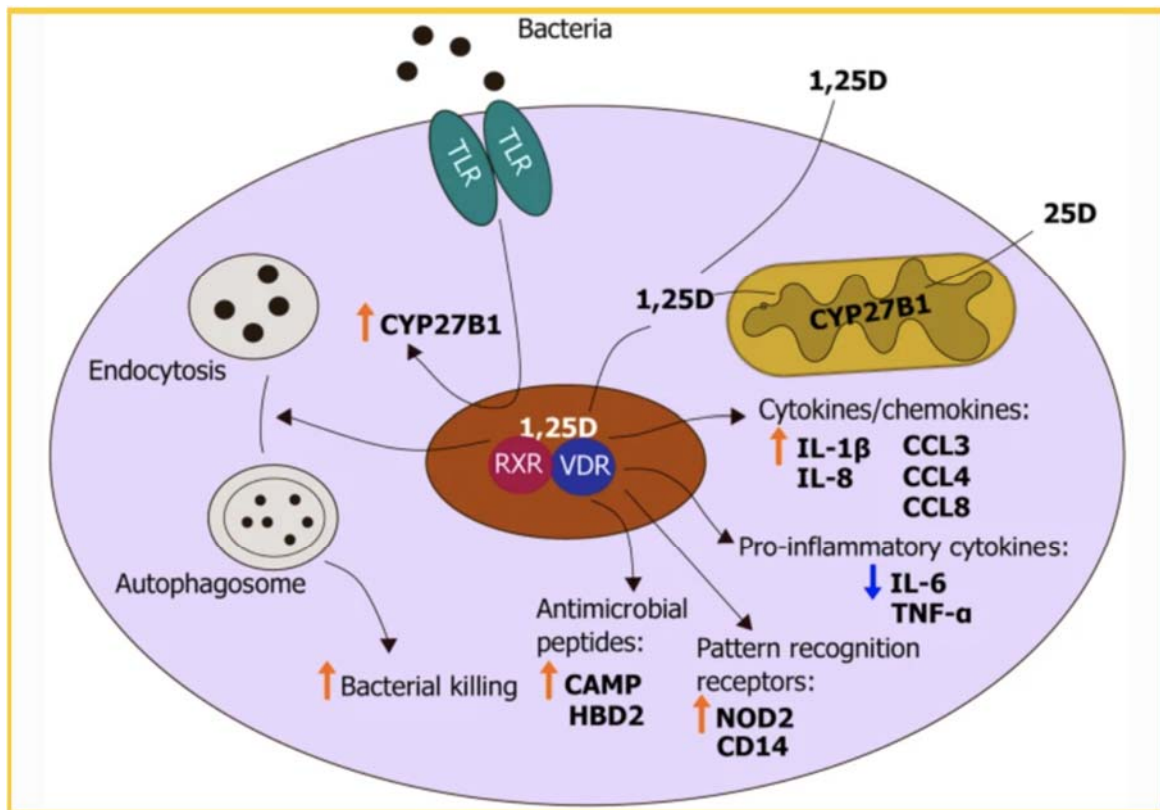


Figure 14: Rôle de la vitamine D dans l'immunité innée.(65)

▪ Effets sur les cellules dendritiques:

Le calcitriol module les cellules dendritiques vers un état **plus tolérogène** et **moins mature**, avec des changements dans la production de cytokines, les marqueurs de surface, ainsi que dans la morphologie. De cette manière, il y a une diminution de la synthèse des cytokines pro inflammatoires (IL 6 et IL 12) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL10). Ceci se traduit par une baisse de l'expression des molécules du CMH II.(68)

En effet, le calcitriol agit comme un immunomodulateur qui empêche l'activation des lymphocytes T et ainsi le déclenchement de maladies auto-immunes.(69)

Donc, la modulation des cellules dendritiques par le calcitriol est importante pour la tolérance et l'auto-immunité.

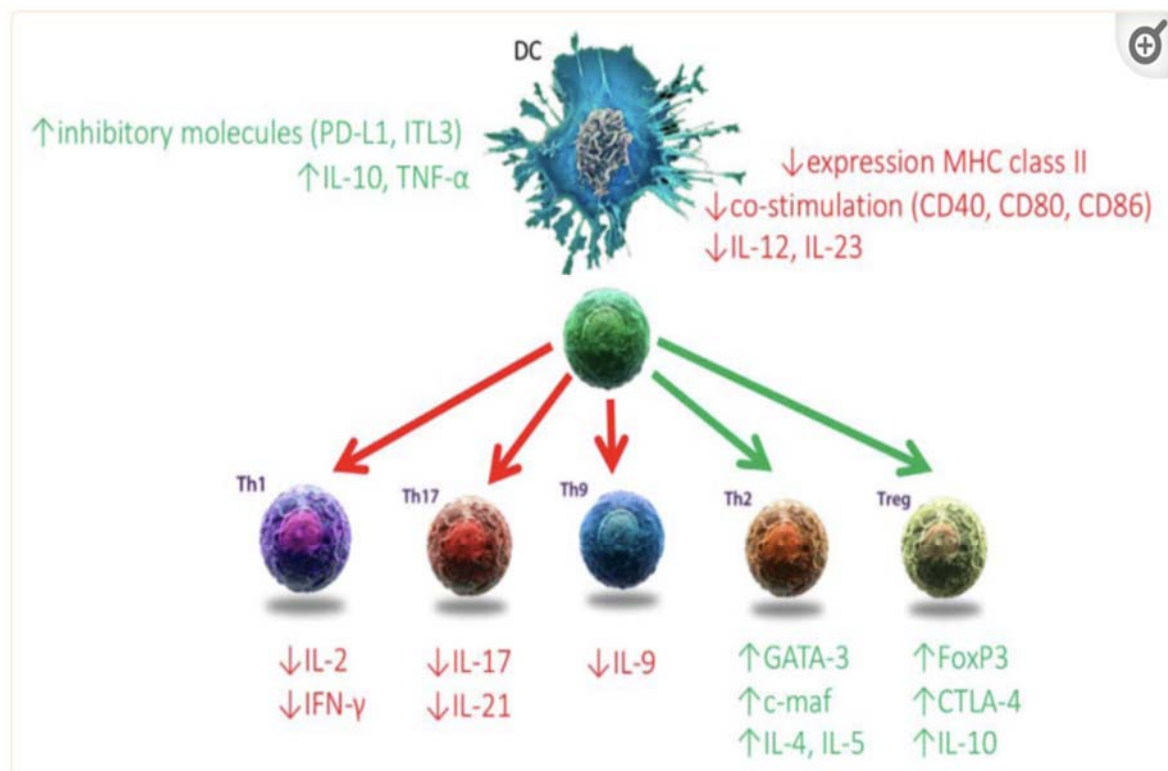


Figure 15: Action de la vitamine D sur les cellules dendritiques(70)

b-Immunité adaptative:

▪ **Lymphocytes B:**

Ils expriment également le VDR et le CYP27B1.

Le calcitriol au niveau des lymphocytes B possède un rôle anti -prolifératif en inhibant la prolifération des lymphocytes activés en plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines et en LB mémoires. Ils inhibent aussi l'activation des lymphocytes T induits par les LB.

Ces actions anti -prolifératives favorisées par la vitamine D permettent la régulation de la réponse immunitaire en empêchant la formation d'auto-anticorps et ainsi le déclenchement de maladies auto-immunes. (71)

▪ **Lymphocytes T:**

La vitamine D module la réponse immunitaire des lymphocytes T auxiliaires, de telle façon qu'elle réduit d'une part les réponses T de type Th1 en diminuant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que : le TNF- β et l'IFN- γ , et qu'elle augmente d'une autre part la réponse de type Th2 en produisant l' IL-4 / IL-5 / IL-10 / IL-13.(72)

À titre d'exemple, les patients gravement atteints de covid-19 ont une production accrue de cytokines pro-inflammatoires ce qui peut provoquer des dommages à la membrane alvéolaire et à l'endothélium. Ainsi des études ont montré qu'une carence en vitamine D est corrélée à une mortalité élevée et un mauvais pronostic chez les patients atteints de covid-19.(73)

On note également une augmentation de la formation des T régulateurs (Treg) qui provoquent une apoptose des lymphocytes T auto-réactifs et également une diminution de la synthèse de l'IL-17 qui est impliquée dans la genèse des maladies auto-immunes.(71)

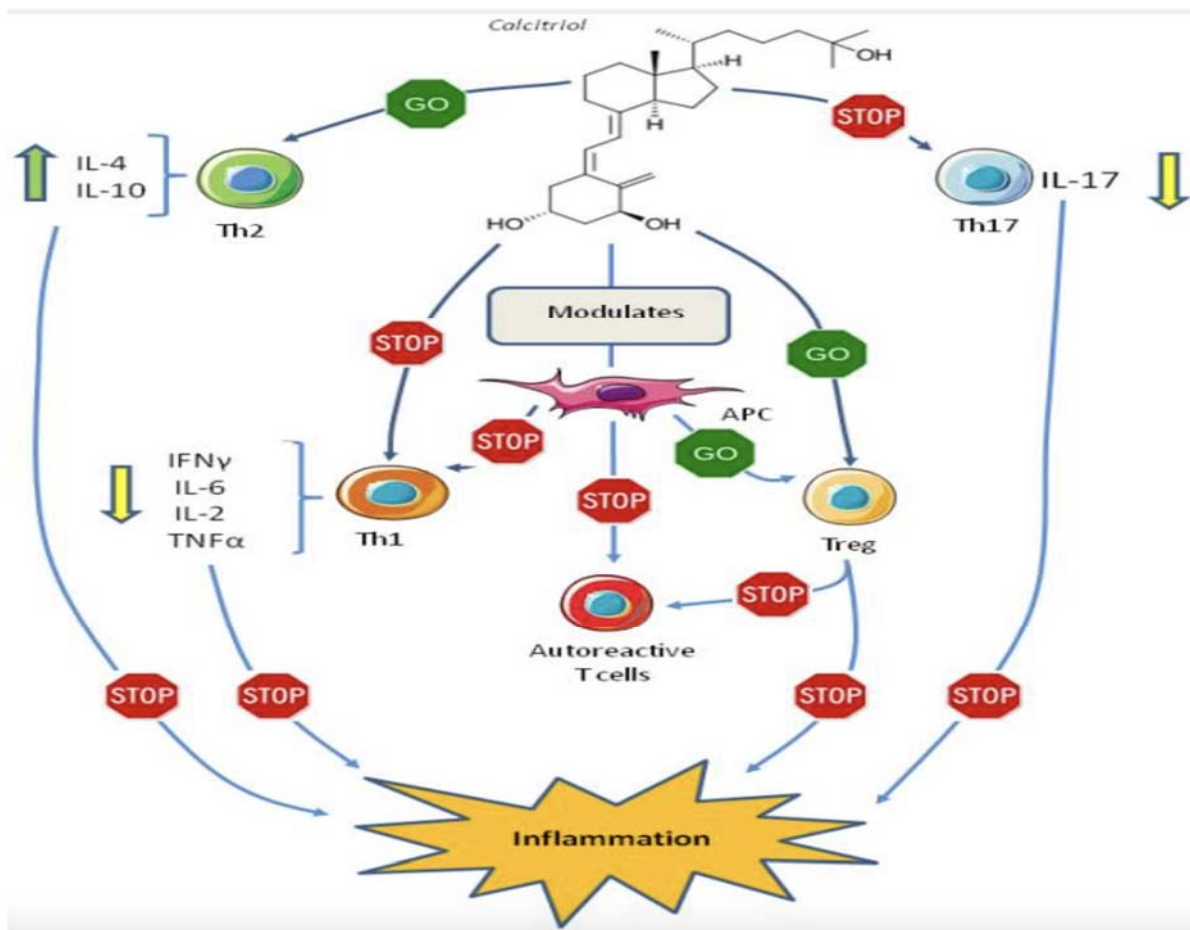


Figure 16: Effet du calcitriol sur les lymphocytes T.(71)

II-VITAMINE C:

1-Généralités:

L'acide L-ascorbique ou la vitamine C est une vitamine hydrosoluble. Elle se présente sous 2 formes:

- Forme réduite: acide ascorbique.
- Forme oxydée: acide déhydroascorbique.

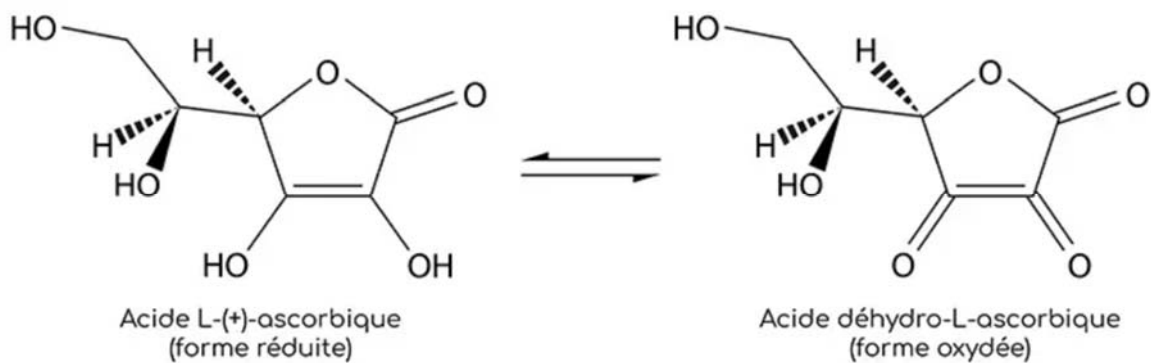


Figure 17: Structure moléculaire de la vitamine C.(74)

Elle est connue chez la plupart des gens comme antioxydant, mais son rôle physiologique est beaucoup plus large.

a-Origine:

L'homme étant incapable de synthétiser la vitamine C, en raison de l'absence d'une enzyme clé pour sa biosynthèse(75), donc son apport est exclusivement alimentaire.

En effet, la vitamine C est sensible à la lumière, l'air, la chaleur et l'eau. Sa fragilité exige alors certaines précautions pour préserver sa teneur et limiter sa perte:(76)

- Privilégier les légumes et fruits frais.
- La vitamine C se trouve surtout au niveau de la peau des fruits et légumes, donc l'épluchage doit être fin.
- La surgélation est la méthode la plus douce pour conserver une bonne teneur d'acide ascorbique dans les aliments.(77)

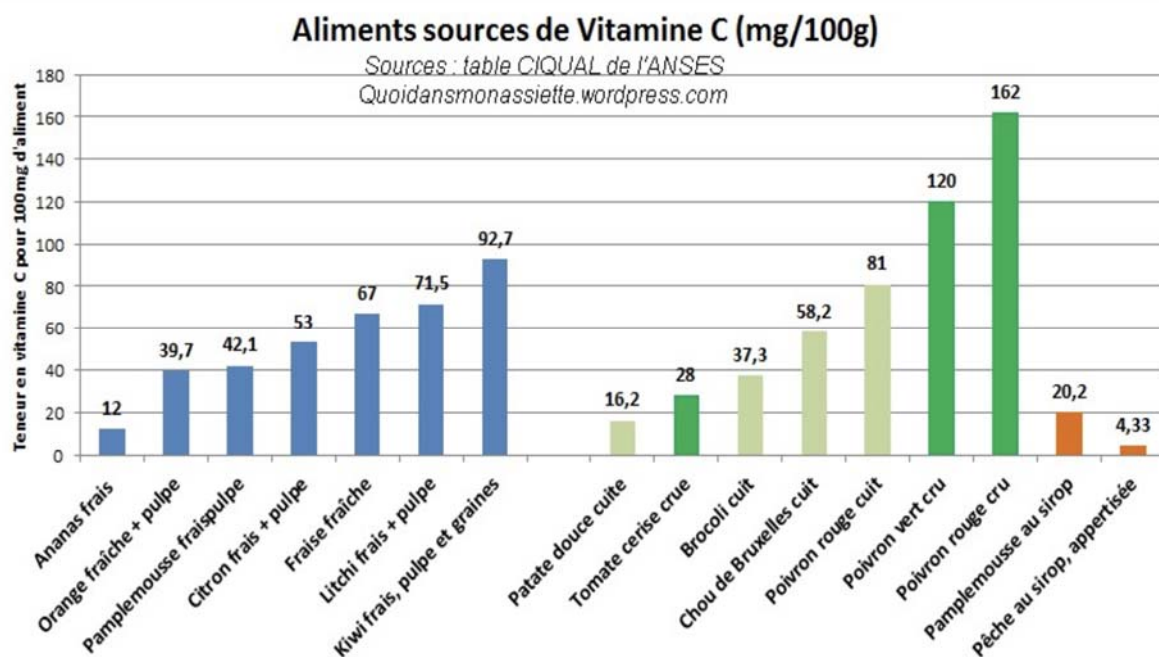


Figure 18: Teneur de la vit C dans certains aliments.(78)

b-Absorption, métabolisme et élimination:

C'est au niveau de l'iléon distal où est absorbée la vitamine C via le SVCT 1 grâce à un mécanisme saturable au-delà d'une dose de 200mg.

Le SVCT ou Transporteur de Vitamine C Sodium-Dépendant est une famille de protéines qui interviennent dans l'absorption intestinale du calcium, sa distribution tissulaire, et enfin sa recapture rénale puis son excrétion urinaire.

Il existe 2 types de SVCT:

- SVCT 1: Exclusivement au niveau du rein, le foie et l'épithélium intestinal.
- SVCT 2: Au niveau de tous les tissus de l'organisme

La forme oxydée quand à elle est transportée par le GLUT qui est un transporteur de glucose.

L'acide ascorbique n'est pas stocké, une fois absorbé il est réparti dans les différents organes. (79)

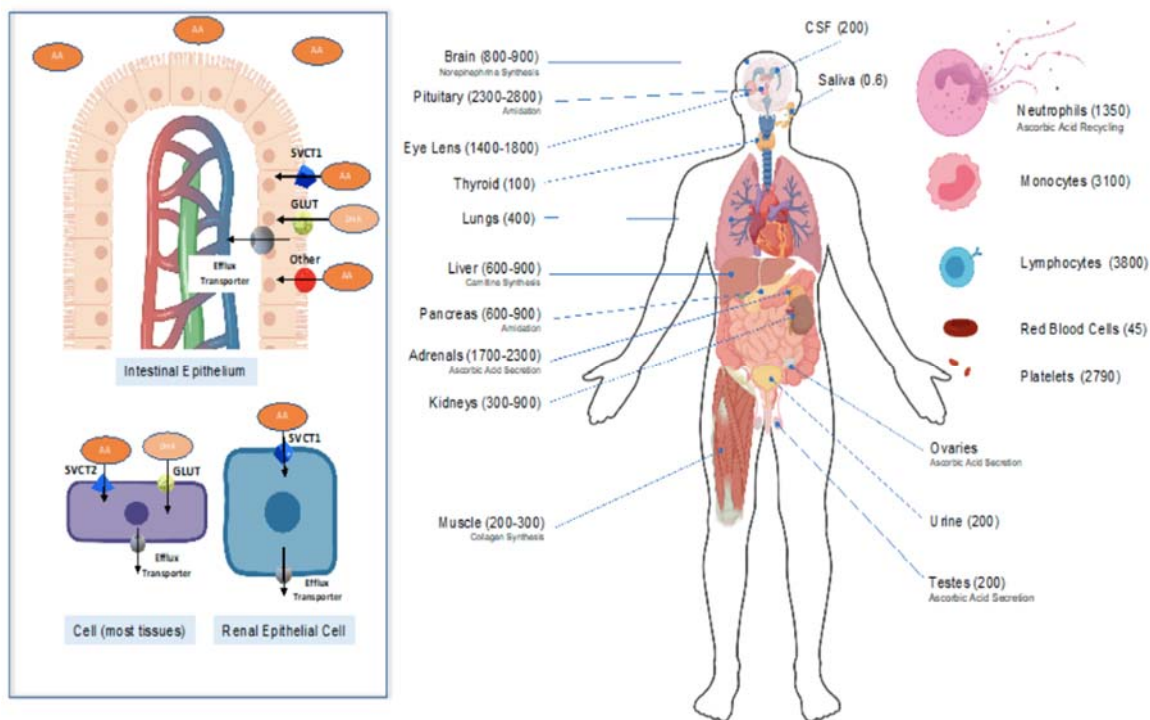


Figure 19:: Transporteurs de la vit C et sa répartition dans l'organisme.(79)

L'excrétion de l'acide ascorbique est assurée par les reins, ainsi pour des doses journalières de 60 mg aucune trace de vitamine C n'est excrétée dans les urines, alors que pour des doses de 100 mg 25% de cette dose est éliminée par les urines.(80)

c-Rôle dans l'organisme:

▪ Cofacteur enzymatique:

De telle façon que la vitamine C est liée aux dioxygénases qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse de la carnitine, du collagène, la noradrénaline ainsi que dans la transcription de gènes:

-Synthèse du collagène: La lysine oxydase et la proline nécessitent la vitamine C comme cofacteur obligatoire pour la synthèse du procollagène. En effet, le collagène participe à la stabilité des parois vasculaires, de la peau et de l'os. Ceci explique la physiopathologie de la maladie du scorbut.

-Synthèse des catécholamines: constitution de la tyrosine à partir de la phénylalanine puis de la noradrénaline à partir de la dopamine.

-Synthèse de la carnitine: L'acide ascorbique participe à la formation de la carnitine à partir de la méthionine et la lysine. À noter que la carnitine intervient dans le métabolisme des acides gras.

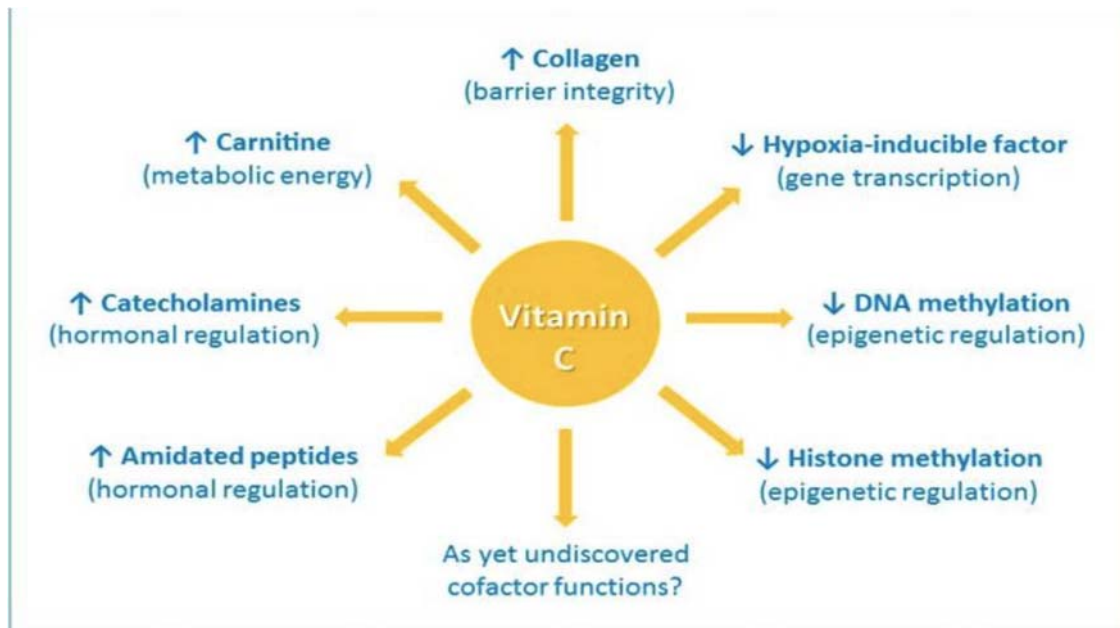


Figure 20: Activités de la vitamine C comme cofacteur enzymatique.(81)

- **Oxydant/ pro-oxydant:** L'acide ascorbique constitue avec le sélénium, le bêta carotène et la vitamine E un des 4 micronutriments qui ont un pouvoir antioxydant (82)
 - Protection des cellules contre les radicaux libres formés.
 - Régulation du facteur HIF 1: responsable de la transcription de gènes impliqués dans les cancers.
 - Maintien de l'homéostasie du SNC.
 - Réparation d'éventuels dommages de l'ADN.
- **Absorption du fer:** l'acide ascorbique a le potentiel de réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) facilitant ainsi son absorption intestinale.

d-Carence en vitamine C:

La carence s'explique par trois mécanismes: (83)

- **Apport insuffisant:**

Etant donné que le corps humain ne synthétise pas d'acide ascorbique, l'apport alimentaire à partir des légumes et fruits est nécessaire. Ce qui fait que la carence résulte d'un manque d'apport ou d'une qualité médiocre de préparation ou conservation des aliments qui alors perdent leur teneur en vitamine C.

- **Augmentation des besoins:**(84)

- Tabagisme, alcoolisme: En raison du stress oxydatif Grossesse et allaitement;
- Brûlures;

- Diarrhée prolongée;
- Infection aiguë;
- Surcharge en fer.

▪ **Diminution de l'absorption:**

Chez les patients souffrants de pathologies qui affectent l'absorption intestinale: MICI , maladie cœliaque, maladie de Whipple ...

L'exemple typique de la carence en acide ascorbique est **le scorbut**:(85)

C'est une maladie qui résulte d'une carence prolongée en vitamine C, il est devenu actuellement rare dans les pays industrialisés vu la consommation satisfaisante d'aliments riches en vitamine C. En effet les réserves de l'organisme en acide ascorbique au niveau du cristallin, des glandes surrénales et de l'hypophyse, suffisent pour une période de 4 à 8 semaines, de ce fait le tableau clinique du scorbut se constitue après une carence absolue de 1 à 3 mois avec moins de 10 mg de prise par jour.

Les signes cliniques du scorbut sont les suivants:

- Fatigue, irritabilité et amaigrissement.
- Syndrome hémorragique lié au défaut de synthèse du collagène: hémarthrose, gingivorragie, ecchymose, purpura.
- Myalgies et arthralgies.
- Troubles psychiques: dépression.

e-Excès en vitamine C:

Vu que l'absorption intestinale du calcium est un phénomène saturable, le risque d'une hypervitaminose C est faible. Néanmoins, pour des doses supérieures à un gramme par jour, des troubles digestifs mineurs peuvent se présenter à type de diarrhée osmotique avec des ballonnements abdominaux, ainsi que la formation de lithiases rénales d'oxalate de calcium.(80)

2-Vitamine C et immunité:

a-Action sur la barrière épithéliale:

Agit sur la stabilisation et la synthèse du collagène.

Élimine les dommages induits par les radicaux libres.

Réduit la durée de cicatrisation des plaies cutanées

Consolide le rôle des fibroblastes.

b-Action sur la fonction phagocytaire:

L'acide ascorbique a la capacité d'agir sur les différentes étapes de la phagocytose notamment la chimiotaxie, la phagocytose, ainsi que la destruction microbienne par apoptose ou nécrose.

-Chimiotaxie des neutrophiles: l'infiltration des polynucléaires neutrophiles au site d'infection représente une étape précoce de l'immunité innée. Des études ont montré que cette réponse chimiotactique leucocytaire est altérée chez les patients souffrant d'une carence en vitamine C. Cependant, le mécanisme exact n'est pas encore élucidé.

Une étude menée en Australie a prouvé une augmentation de 20% du chimiotactisme des neutrophiles après supplémentation en vitamine C.(86)

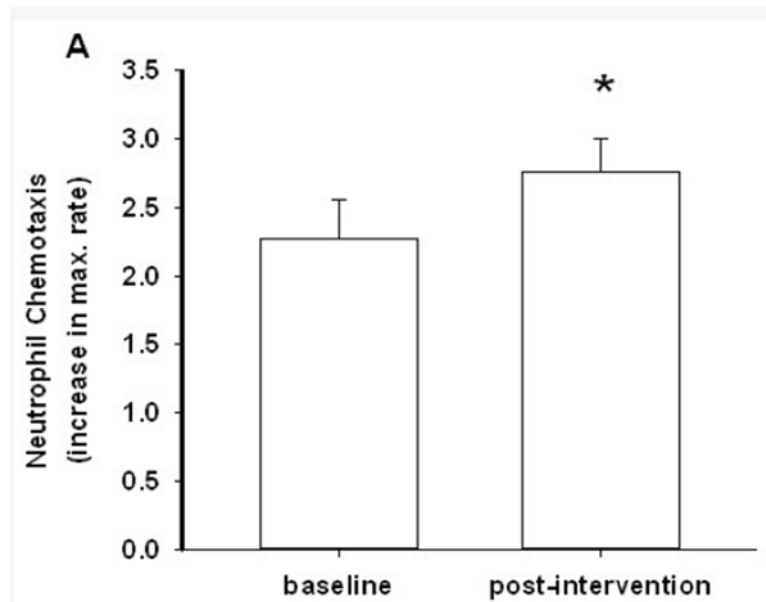


Figure 21: Chimiotaxie des PNN au départ et après supplémentation.(86)

▪ **Phagocytose:**

Une fois stimulés, les neutrophiles génèrent une grande quantité de ROS. Au moment de la phagocytose, les neutrophiles englobent l'agent microbien dans des petites vésicules appelées phagosomes puis sécrètent ces ROS qui sont des substances hautement microbicides.

Une étude a montré qu'une supplémentation en vitamine C augmente de plus de 20% la production de ces ROS qui agissent comme des microbicides.(87)

- **Apoptose:**

Après le déroulement de la phagocytose et la mort cellulaire, les polynucléaires neutrophiles subissent une mort cellulaire programmée appelée apoptose. Ce phénomène permet la destruction par les macrophages des neutrophiles épuisés, permettant ainsi la réduction de l'inflammation et limitant les lésions tissulaires excessives. Les caspases représentent les enzymes clés dans ce processus apoptotique, cependant elles sont sensibles à l'inactivation par les ROS. Le rôle de la vitamine C est la diminution de ces ROS et évite ainsi l'inactivation des caspases pour favoriser l'apoptose et empêcher la mort cellulaire nécrotique.

- **Mort cellulaire nécrotique:**

Les neutrophiles qui ne parviennent pas à subir l'apoptose, vont subir une mort cellulaire programmée qui libère des composants toxiques causant des lésions tissulaires et une défaillance d'organes.

Le facteur de transcription HIF1 contribue à la survie des neutrophiles en retardant l'apoptose et en favorisant la mort cellulaire nécrotique. Cependant, la vitamine C représente un cofacteur d'une enzyme qui diminue l'activité du HIF 1 et facilite sa dégradation permettant ainsi une diminution de la mort cellulaire nécrotique.

- c- Action sur les lymphocytes:**

Les lymphocytes B et T ont une grande capacité de stockage de la vitamine C, néanmoins sa fonction sur ces cellules est moins claire bien qu'une protection antioxydante a été suggérée.

Actuellement aucune étude sur l'effet de la vitamine C sur les lymphocytes T n'est disponible, on sait seulement qu'elle a un effet sur la maturation et la différenciation des lymphocytes T immatures. Par contre pour les lymphocytes B, il semble que la vitamine C ait un rôle sur la production d'anticorps malgré les études contradictoires.(88)

d- Action sur les cytokines:

La vitamine C semble moduler les cytokines, de telle façon qu'elle diminue la génération de cytokines pro inflammatoires (Tnf-alpha et INF-gamma) et augmente la production de cytokines anti-inflammatoire (IL-10) grâce à la modulation du facteur de transcription nucléaire kappa B (NFkB).(89)

L'histamine est un médiateur de la réponse allergique, qui aussi sous l'action de la supplémentation en vitamine C entraîne une diminution de son taux dans le sang, et ainsi l'inhibition des symptômes d'allergie causés par la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire sous l'effet de l'histamine.(81)

III-VITAMINE A:

1-Généralités :

La vitamine A ou rétinol qui est la forme biologiquement active est une vitamine liposoluble indispensable pour l'organisme. Elle peut être d'origine animale ou végétale. Toutes les formes de vitamine A possèdent une structure similaire et des propriétés physico-chimiques identiques.

On décrit 4 générations de rétinoïdes, la première se retrouve dans l'alimentation, alors que les 3 dernières générations sont des dérivés synthétiques inspirés de la structure rétinoïque originale. Bien que le rétinol représente la forme prédominante, les principales molécules biologiquement actives sont les dérivés oxydés et l'ATRA (all trans retinoid acid)

a-Origine:

Le corps humain n'est pas capable de produire la vitamine A, son apport est alors strictement alimentaire.

Elle se présente sous forme de provitamine A (bêta-carotène) dans les aliments d'origine végétale et d'ester de rétinol dans les aliments d'origine animale. Il existe plus de 50 types de provitamine A, mais seuls l'alpha-carotène, le bêta-carotène et la bêta-cryptoxanthine se retrouvent en quantité significative dans l'alimentation humaine. Le bêta carotène est le plus répandu dans l'alimentation. Il se retrouve principalement dans les légumes de couleur rouge ou orange.

À noter que les fruits bien mûrs ont une teneur plus élevée en vitamine A.

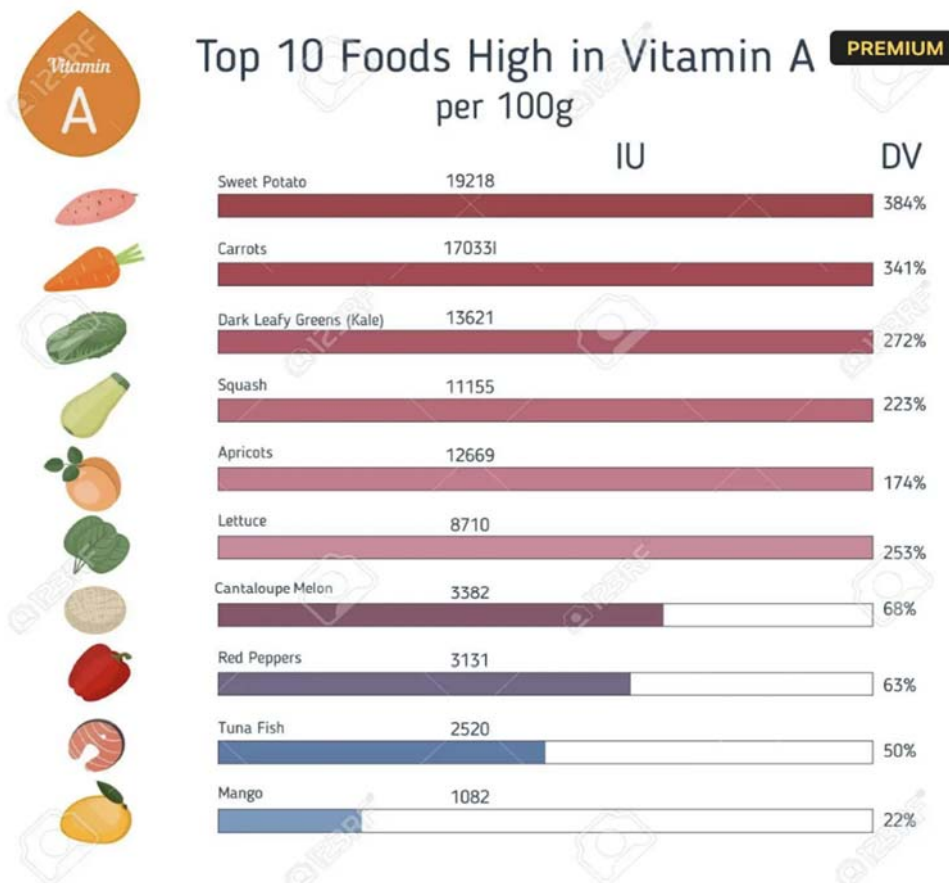


Figure 22: Image montrant la teneur des aliments en vitamine A.(90)

b-Absorption, métabolisme et élimination:

▪ **Absorption:** (91)

L'absorption de la vitamine A se déroule au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, elle diffère selon l'origine animale ou végétale. Les esters de rétinol d'origine animale sont presque absorbés en totalité, par contre l'absorption des carotènes d'origine végétale est nettement diminuée.

Devenir des esters de rétinol: Pour pouvoir entrer dans les entérocytes, et au niveau de la lumière intestinale, ils sont métabolisés en rétinol grâce à une lipase. Ensuite, une fois dans l'entérocyte, le rétinol est réestérifié, et l'ester de rétinol produit est incorporé au niveau des chylomicrons qui se dirigent vers la lymphe par exocytose.

L'absorption du rétinol est augmentée lors d'un repas riche en graisses et en zinc.

Devenir du bêta-carotène ou provitamine A : Au niveau de l'entérocyte, la moitié des caroténoïdes reste intacte et ne subit aucune transformation, l'autre moitié est oxydée en rétinal puis réduite en rétinol. Les caroténoïdes et le rétinol produit sont également incorporés dans les chylomicrons et passent dans la lymphe.

▪ **Métabolisme:** (91) (92)

Les chylomicrons se transforment ensuite en remnants de chylomicrons qui sont stockés dans le foie au niveau des cellules de kupffer grâce à des protéines de transport spécifiques RBP.

Le complexe rétinol-RBP se combine à la pré-albumine ou transthyrétine pour transporter la vitamine A vers les organes cibles. Ce complexe évite la dégradation rénale de la RBP.

Au niveau des cellules des organes cibles, le rétinol est transformé en ATRA qui est acheminé par le CRABP (Cellular Retinoid Acid-Binding Protein) vers le noyau de la cellule. L'ATRA constitue la forme acide de la vitamine A qui est le produit final du métabolisme de la vitamine A.

Au niveau du noyau, les effets des rétinoïdes sont élaborés par 2 familles de récepteurs: RAR (récepteurs de l'acide rétinoïque) et RXR (récepteurs rétinoïdes X)

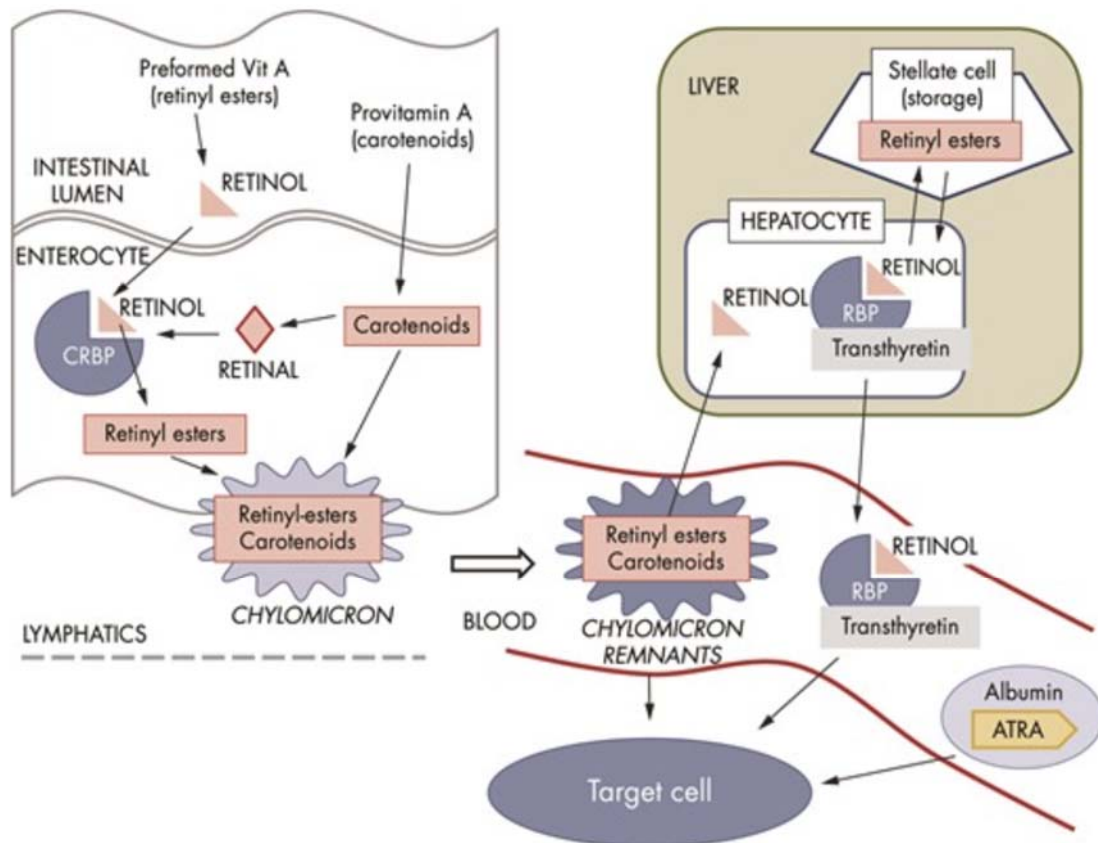


Figure 23: Image expliquant le métabolisme de la vitamine A. (93)

▪ Élimination:

Elle se fait au niveau du rein ou du foie par la bile. (94)

c-Rôle dans l'organisme:

▪ Vitamine A et vision:

Au niveau de la rétine, le dérivé actif de la vitamine A est le 11-cis-rétinal. Il est associé à l'opsine qui est un récepteur de protéine au niveau de la rétine. Ce complexe est connu sous le nom de rhodopsine, qui représente un pigment primordial pour la vision des lumières.

Lors d'un stimuli lumineux, l'ATRA est formé à partir du 11-cis-rétinal. Il s'ensuit ensuite une série de réactions qui aboutit à la transmission de perceptions optiques au cerveau via le nerf optique.

▪ Vitamine A et Peau:

La vitamine A active les gènes de différenciation et de maturation des cellules épidermiques. Le mécanisme exact derrière cela est toujours en cours de recherches. Actuellement, l'isotrétinoïne est un médicament largement prescrit pour le traitement de l'acné, son mode d'action est la diminution de la taille et de la sécrétion des glandes sébacées.

▪ Vitamine A et cancer:

Le rôle de la vitamine A dans la prévention des cancers a fait l'objet de nombreuses études, mais malheureusement aucune relation concluante n'a été prouvée. Il a été suggéré que le rétinol participe à la différenciation et le développement cellulaire et active l'apoptose cellulaire.

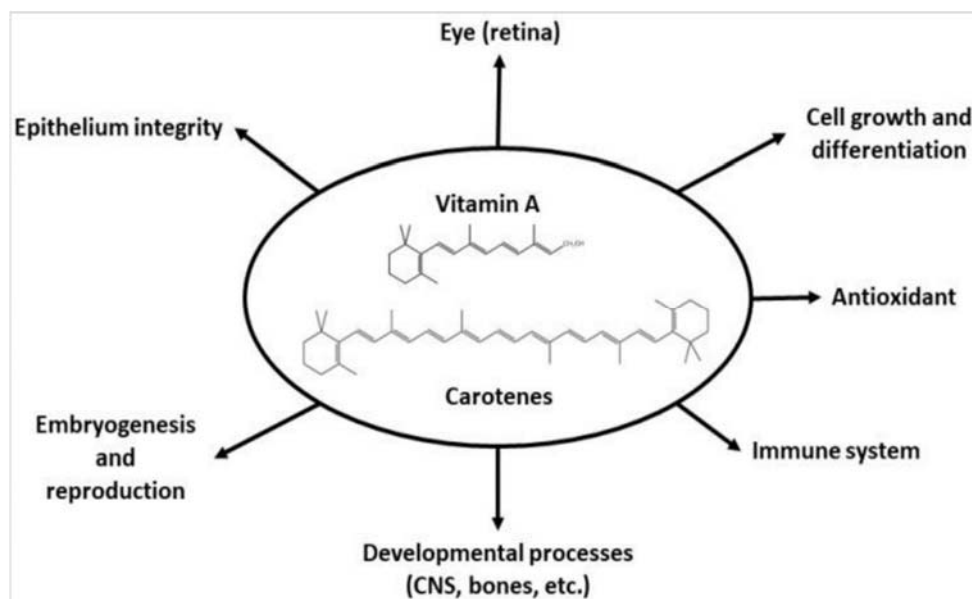


Figure 24: Les principaux rôles de la vitamine A. (91)

d-Carence en vitamine A:

3 étiologies expliquent l'hypovitaminose:

-**Carence d'apport:** En cas de régime appauvri en aliments riches en vitamine A. Elle est aggravée par une carence en zinc.

-**Diminution de l'absorption:** elle est rencontrée lors de situations qui altèrent l'absorption intestinale de la vitamine A comme dans la maladie cœliaque, les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), les maladies du foie, la diarrhée chronique...

-**Défaut de stockage:** lors des hépatopathies chroniques (cirrhose du foie), aggravé par l'alcoolisme chronique.

Cliniquement l'hypovitaminose se traduit surtout par des troubles de vision nocturne appelée nyctalopie. On note également des atteintes cutanées et des infections à répétition.

e-Excès en vitamine A:

Parmi les signes de surdosage on note:

- Des signes généraux : anorexie, insomnie, asthénie.
- Des signes neurologiques: Céphalées, troubles de la vision.
- Des signes cutanés: Prurit, eczéma, érythème, ongles cassants, alopécie.
- Des signes articulaires: Augmentation de la résorption osseuse et une hyperostose des os longs qui se traduit par des douleurs articulaires.

A noter que toute supplémentation est strictement contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante du fait du risque malformatif et de surdosage du nouveau né.(95)

2-Vitamine A et immunité:

Les fonctions de la vitamine A sont médiées par l'ATRA qui en se liant à des récepteurs spécifiques (récepteurs de l'acide rétinoïque RAR) régule l'expression de centaines de gènes qui sont impliqués dans plusieurs activités biologiques fondamentales, telles que la vision, la différenciation cellulaire, l'hématopoïèse, la croissance et l'immunité.

a-Immunité innée:

La vitamine A joue un grand rôle dans la maturation et la différenciation des cellules de l'immunité innée. De telle façon, qu'elle favorise la prolifération de **macrophages** qui sécrètent les cytokines pro-inflammatoires de type IL-10 et atténue la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et TNF-alpha.

On note également que l'ATRA agit sur les **neutrophiles** à travers le récepteur de l'acide rétinoïque, en activant une voie de signalisation qui induit la différenciation des neutrophiles. Cette voie améliore la cytotoxicité pour une destruction efficace des cellules tumorales. Elle régule également la différenciation des précurseurs des **cellules dendritiques**.

La vitamine A agit surtout au niveau des cellules de la peau, ainsi que la muqueuse intestinale, du fait du nombre élevé des récepteurs de l'acide rétinoïque à ces niveaux. (96) (97)

b-Immunité adaptative:

▪ Lymphocytes B:

La vitamine A représente un modulateur physiologique de la croissance et la différenciation des lymphocytes B, ainsi une carence en vitamine A affecte négativement la production d'anticorps.

En effet, l'acide rétinoïque module profondément l'activité des IgE, de telle façon qu'il exerce un effet inhibiteur sur la synthèse et l'expression des IgE par les récepteurs de l'acide rétinoïque, cette inhibition est exercée par IL-10. Ceci a pour effet la modulation de la réponse de l'hypersensibilité immédiate par les IgE.

Contrairement au freinage de la production d'IgE lors de réaction d'hypersensibilité, la vitamine C agit sur la production d'IgA sécrétoire surtout au niveau de l'intestin et des poumons. Ceci explique une étude qui a montré qu'une supplémentation en vitamine A chez les enfants dénutris ou infectés par le VIH diminue l'incidence de diarrhée chez eux.

On note également que l'acide rétinoïque induit la différenciation des lymphocytes B naïfs en lymphocytes B régulateurs (LB rég). Ces LB rég représentent une classe des sous-ensembles des lymphocytes B et qui participent au maintien de l'homéostasie immunitaire et la régulation de processus immunopathologiques. (98)

▪ Lymphocytes T:

L'acide rétinoïque en présence du TGF-beta inhibe l'expression du Th17 et induit la production des T rég. Les Th17 peuvent causer une activation excessive et des lésions tissulaires lorsque leurs effets sont prolongés ou ne sont pas atténués de manière adéquate. Par contre, les T rég produisent des cytokines qui modulent la réponse inflammatoire comme IL-10 ce qui favorise l'auto tolérance et diminue l'incidence des maladies inflammatoires.

Certaines études ont montré qu'une supplémentation en vitamine A favorise la différenciation des lymphocytes T naïves en Th2 et inhibe la différenciation en Th1. Bien que l'acide rétinoïque inhibe la réponse Th1 mais il est essentiel au maintien de la stabilité des lymphocytes Th1 et la génération de lymphocytes mémoires pour une réponse plus rapide et adaptée lors d'un contact ultérieur avec le même agent infectieux.

Cette modulation de la réponse immunitaire permet d'éviter l'énorme production de cytokines pro inflammatoire qui sont susceptibles d'entraîner des dommages tissulaires, ainsi qu'une fuite vasculaire et une coagulation intravasculaire disséminée. (99) (100)

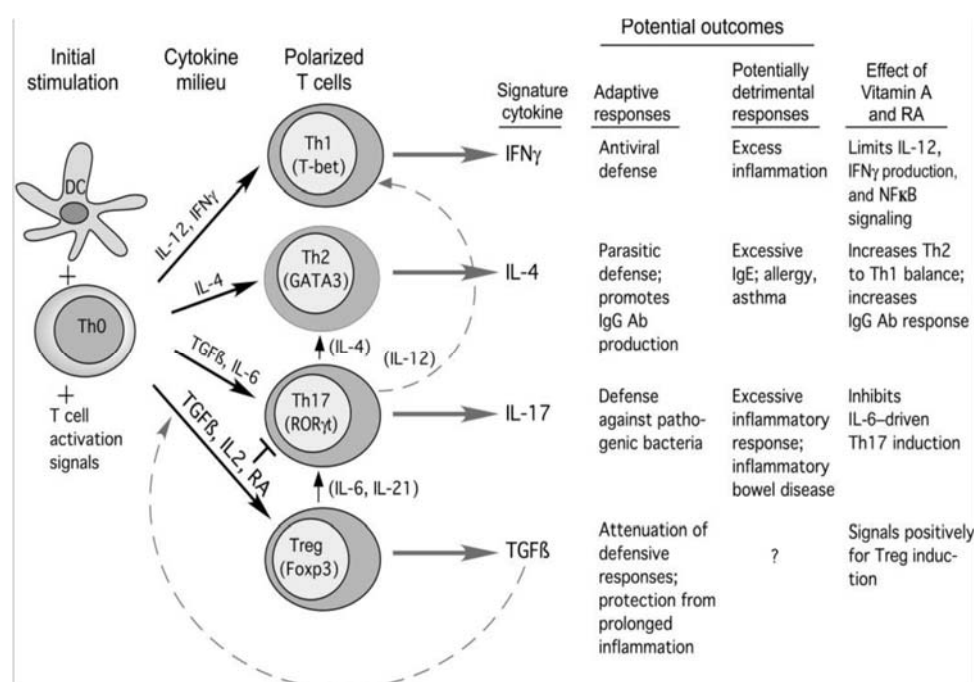


Figure 25: Différenciation des LT après contact avec l'acide rétinoïque. (100)

L'acide rétinoïque joue également un rôle immunomodulateur dans différents organes de l'organisme, diminuant ainsi les manifestations des maladies auto-immunes. À titre d'exemple:

- Cerveau: Effet immunosuppresseur sur Th1/Th17 et l'amyloïde A-beta et induction de la synthèse de l'ApoE et des Treg dans la microglie.
- Intestin: Favorise la synthèse des T rég, de l'IL 10 ET IL 22 et diminue la synthèse de l'IL 17.
- Voies respiratoires: Inhibe la réponse Th2/Th17 et renforce le Treg.

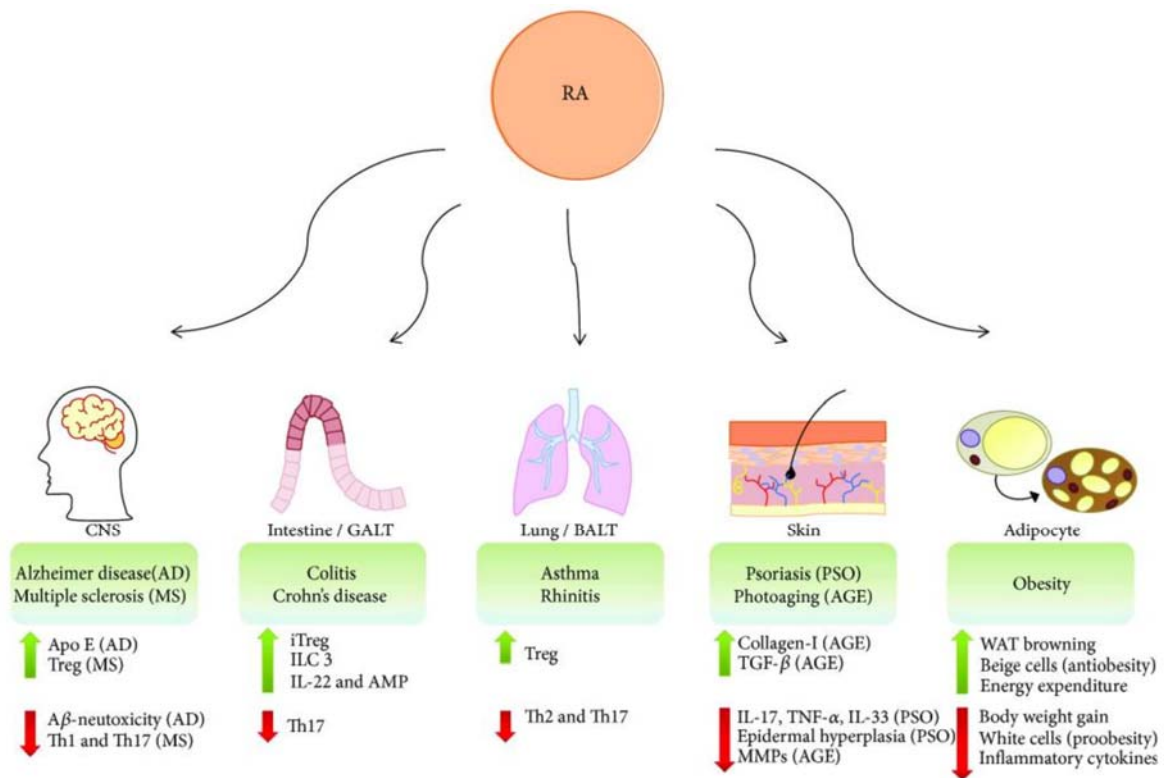


Figure 26: Effets immunomodulateurs de l'acide rétinoïque. (101)

IV- VITAMINE E:

1-Généralités:

Le terme de vitamine E est utilisé pour décrire une famille de huit composés liposolubles d'origine végétale : α -, β -, γ -, δ -Ts et α -, β -, γ -, δ -tocotriénols.

L' α -T représente la forme prédominante dans l'organisme.

Toutes les formes de vitamine E possèdent un cycle chromanol ainsi qu'une chaîne latérale à 16 carbones, dans laquelle les tocotriénols ont trois doubles liaisons et les tocophérols sont saturés.

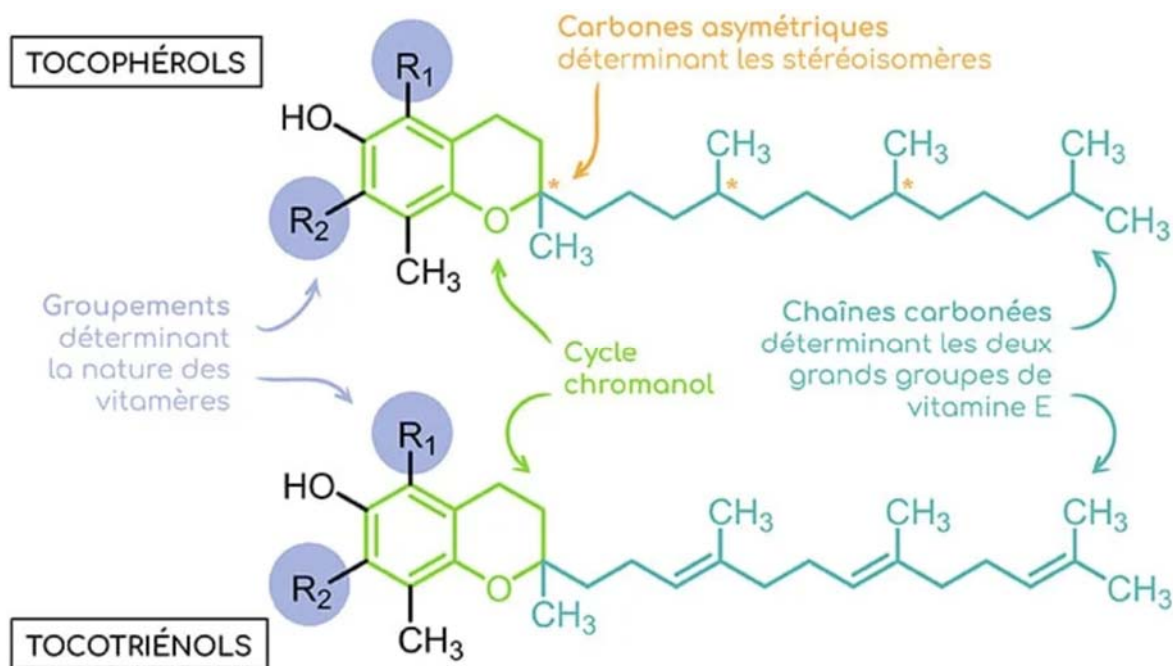


Figure 27: Structures de la vitamine E.(102)

a-Origine:

La vitamine E se retrouve beaucoup plus dans les produits d'origine végétale que ceux d'origine animale, y compris les noix, les amandes, les céréales (blé, avoine, seigle..), les huiles (olive, tournesol, maïs, soja..). On la retrouve également dans les fruits (melons, banane..) et les légumes (épinard, salade, poireau..) mais à des quantités moindres.

Pour les aliments d'origine animale, on retrouve la vitamine E dans le beurre, les graisses animales, le lait, le poisson et le fromage.

Apport alimentaire et recommandé	Teneur en alpha-tocophérol (mg / portion)	Pourcentage de la valeur quotidienne
Huile de germe de blé, 1 cuillère à soupe	20,3	100
Graines de tournesol, grillées à sec, 30g	7,4	37
Amandes, grillées à sec, 30g	6,8	34
Huile de tournesol, 1 cuillère à soupe	5,6	28
Huile de carthame, 1 cuillère à soupe	4,6	25
Noisettes, grillées à sec, 30g	4,3	22
Beurre de cacahuète, 2 cuillères à soupe	2,9	15
Cacahuète, grillées à sec, 30g	2,2	11
Huile de maïs, 1 cuillère à soupe	1,9	10
Epinards, bouillis, 1 demi-tasse	1,9	10
Broccoli, haché, bouilli, 1 demi-tasse	1,2	6
Huile de soja, 1 cuillère à soupe	1,1	6
Kiwi, 1 pièce de taille moyenne	1,1	6
Mangue, tranchée, 1 demi-tasse	0,7	4
Tomate, crue, 1 pièce de taille moyenne	0,7	4
Epinards, crus, 1 tasse	0,6	3

Tableau 2 : Teneur en vitamine E des aliments. (103)

b-Absorption, métabolisme et élimination:

Elle se fait au niveau du jéjunum, les tocophérols et les tocotriénols sont absorbés de la même manière avec les graisses alimentaires puis sont sécrétés dans des particules de chylomicrons. Il a été montré que lorsqu'il n'y a pas suffisamment de lipides disponibles pour élaborer des chylomicrons, la vitamine E peut être incorporée dans des HDL (lipoprotéines de haute densité). De nombreuses protéines telles que l'apo B48 et ABCA1 sont utiles pour l'incorporation de la vitamine E dans les HDL ou les chylomicrons.

La vitamine E liée aux chylomicrons est transportée ensuite via le système lymphatique vers le foie, alors que celle incorporée dans les lipoprotéines est transportée directement vers les tissus périphériques qui possèdent des récepteurs à ces HDL.

Les tissus qui possèdent des concentrations élevées en vitamine E sont les graisses, les plaquettes, les glandes endocrines.

Au niveau du foie, la vitamine E transportée par les chylomicrons se répartit selon des voies métaboliques différentes, une fraction est dégradée par le cytochrome P450, une fraction est sécrétée dans la bile, une autre est stockée, et une dernière est incorporée dans les VLDL. En effet, cette dernière voie est la mieux connue, elle fait appel à une protéine de transport α -TTP qui permet le transfert de l' α -tocophérol dans les VLDL sécrétées par le foie vers les différents tissus à travers les LDL.

L' α -TOH représente la forme de vitamine E exclusivement sécrétée par les VLDL. La protéine de transport α -TTP protège l' α -TOH de la dégradation.
(104) (105)

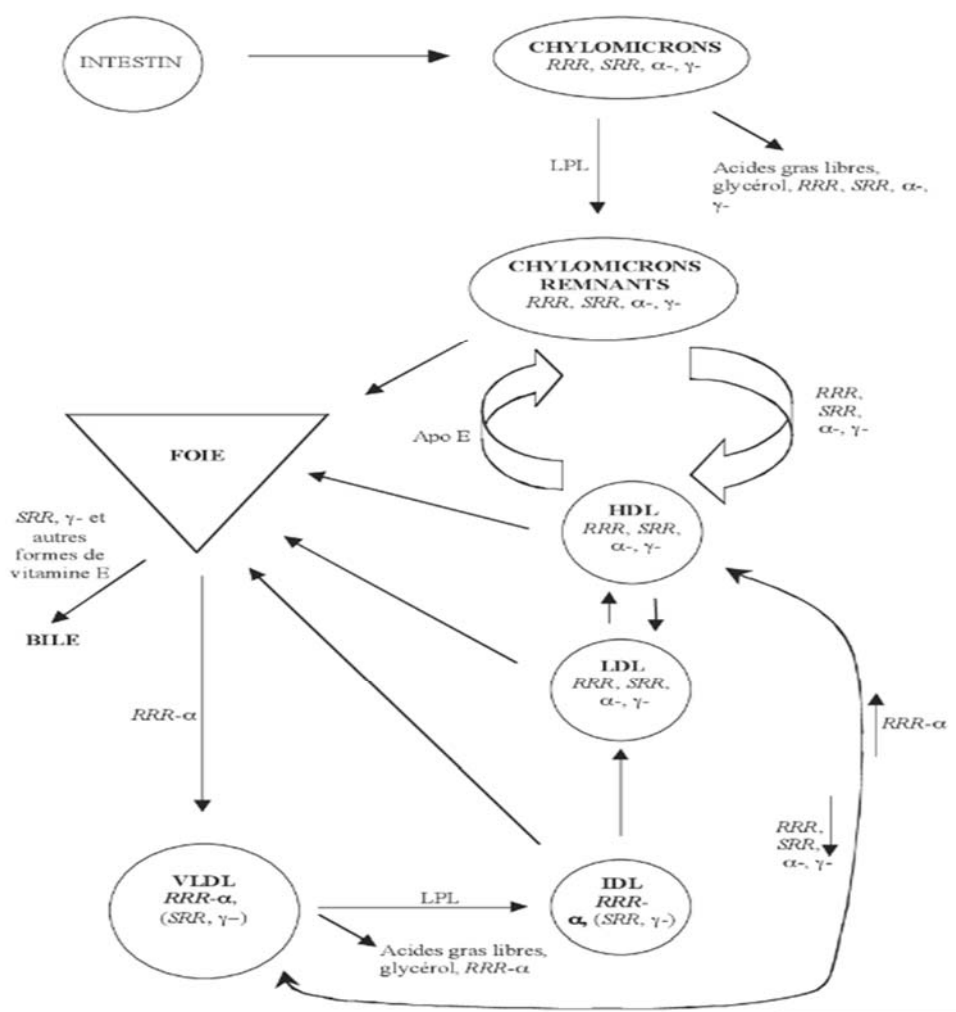


Figure 28: Transport de la vitamine E. (106)

Une fois dans la cellule, le catabolisme de la vitamine E se déroule au niveau des mitochondries, des réticulums endoplasmiques et des péroxysomes.

Par rapport à l'excrétion de la vitamine E, elle est soit sécrétée par la bile dans l'intestin puis éliminée dans les selles ou excrétée par les urines.

Il existe des variations génétiques qui modulent l'absorption puis la distribution de la vitamine E, elles sont en rapport avec des gènes qui codent pour des protéines qui interviennent dans l'absorption et le métabolisme de la vitamine E. Ces variants génétiques sont appelés SNPs (Single Nucleotid Polymorphism).

De ce fait, la réponse à une supplémentation en vitamine E dépend des caractéristiques génétiques de chaque sujet. Des futures recherches à ce sujet suggèrent d'établir un score génétique qui permet de prédire la capacité d'absorption de vitamine E pour chaque sujet, pour une éventuelle recommandation de supplémentation ciblée.(107)

La majorité de la quantité de vitamine E est stockée au niveau du tissu adipeux, plus précisément dans les gouttelettes lipidiques des adipocytes.

c-Rôle dans l'organisme:

▪ Rôle d'antioxydant:

La vitamine E constitue un puissant antioxydant, capable d'éliminer les radicaux libres toxiques en donnant H^+ du groupe phénolique du chromanol, évitant ainsi d'endommager les cellules. Par exemple, au niveau de la peau, elle permet d'éviter le vieillissement de la peau et de la protéger contre les dommages causés par les rayons ultraviolets.

C'est le caractère hydrophobe de la vitamine E qui lui permet de se placer au niveau des membranes cellulaires riches en acides gras polyinsaturés pour empêcher la diffusion de la peroxydation lipidique causée par les ROS (espèces réactives de l'oxygène).

▪ Vitamine E et maladies cardiovasculaires: (108)

Selon plusieurs études, l'inflammation et le stress oxydatif génèrent des LDL oxydés qui peuvent être la cause du développement de maladies cardiovasculaires notamment l'athérosclérose.

D'après des recherches basées sur les animaux, il a été prouvé que la vitamine E diminue le taux d'athérosclérose en diminuant le taux des LDL oxydés.

En plus, la vitamine E permet de diminuer l'agrégation plaquettaire, l'inflammation et la cytotoxicité des lipoprotéines oxydées.

▪ **Vitamine E et cancer: (109)**

Si les radicaux libres ne sont pas contrôlés dans l'organisme, ils peuvent contribuer à déclencher des cancers. Le rôle de la vitamine E est de lutter contre ces radicaux libres. Elle permet aussi de stopper la formation de nitrosamines qui représentent des produits cancérigènes qui se forment dans l'estomac à partir de nitrites contenus dans les aliments consommés.

Il existe beaucoup d'études et d'essais sur l'apport en vitamine E et l'incidence de cancer, mais malheureusement il n'existe pas de résultat concluant sur ce sujet.

▪ **Vitamine E et troubles oculaires:**

Parmi les causes fréquentes de cécité, on note la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Leurs causes exactes restent toujours inconnues, mais il a été suggéré que l'effet cumulatif du stress oxydatif peut l'expliquer. Si tel est le cas, des aliments avec un rôle antioxydant comme la vitamine E pourraient être utiles pour diminuer l'incidence de ces maladies.

Une étude a montré que la supplémentation en vitamine E pendant une longue durée diminue significativement l'opacification du cristallin. Une autre a montré que la prise de supplément de vitamine E réduit de 25% le risque de DMLA. Par contre, d'autres essais n'ont pas prouvé d'effet apparent de la supplémentation sur les troubles oculaires. (103)

▪ **Vitamine E et maladies neurologiques:**

Il a été suggéré que si les maladies dégénératives du cerveau comme l'Alzheimer résultent de l'accumulation des radicaux libres dans le cerveau, l'utilisation d'antioxydants permettrait une certaine protection au cerveau.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour justifier une supplémentation chez les sujets sains dans le but de prévenir les maladies dégénératives du cerveau.

d-Carence en vitamine E:

Les manifestations de la carence chez les personnes saines sont rares, elles se voient surtout chez les bébés prématurés avec faible poids de naissance et chez les sujets souffrant de troubles qui entravent l'absorption de graisses.

Ces symptômes comprennent des troubles neurologiques à type de myopathie squelettique, ataxie, rétinopathie, neuropathie périphérique.

Il existe une maladie génétique appelée l'ataxie par déficit en vitamine E (AVED) qui est due à une absence de gène codant pour la protéine de transport α -TTP. Ces personnes développent des lésions nerveuses graves pouvant aller à une incapacité à marcher. Le traitement repose sur la supplémentation par de fortes doses de vitamine E. (110)

e-Excès en vitamine E:

Des doses élevées de vitamine E inhibent l'agrégation plaquettaire et augmentent le risque d'AVC hémorragique, de ce fait elle ne doit pas être associée avec des médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. La dose exacte pour produire de tels effets est inconnue mais elle dépasse probablement 400 UI/jour.

D'une autre part, les oncologues déconseillent la supplémentation en vitamine E ainsi que tous les autres antioxydants en parallèle avec une cure de chimiothérapie ou radiothérapie. (111)

De plus, chez certaines personnes sous simvastatine, il a été observé que la prise en parallèle d'une cure de vitamine E et d'autres oxydants comme le sélénium ou la vitamine C inhibe l'augmentation du HDL.

2-Vitamine E et immunité:

a-Immunité innée:

La vitamine E diminue la production de prostaglandines par les macrophages en inhibant l'activité COX 2 qui est médiée par la diminution de la production du monoxyde d'azote. La prostaglandine affecte à la fois l'immunité innée et adaptative en inhibant la prolifération des lymphocytes T et la production de l'IL2.

La vitamine E augmente la cytotoxicité des cellules NK (natural killer) en modulant les effets du monoxyde d'azote (NO).

En plus, elle module l'intégrité de la membrane des cellules immunitaires en limitant les dommages oxydatifs de la membrane et la peroxydation lipidique et en aidant à la production de protéines et des médiateurs essentiels au bon fonctionnement des cellules immunitaires. (112)

La vitamine E agit également sur les cellules dendritiques en régulant leur maturation et leurs fonctions. En effet, les cellules dendritiques en contact avec la vitamine E deviennent d'une part résistantes à l'activation par les cytokines pro-inflammatoires et d'autre part sécrètent des quantités inférieures de cytokines Th1 (IFN- γ et IL-12). Ainsi, la vitamine E confère aux cellules dendritiques un phénotype plus tolérogène. (113)

b-Immunité adaptative:

Après le contact de la cellule présentatrice d'antigène avec le lymphocyte T, la vitamine E intervient pour stimuler le recrutement des molécules de signalisation, qui activent les lymphocytes T.

Le vieillissement des lymphocytes T provoque des dérèglements de la fonction immunitaire. Ces changements comprennent principalement des défauts de transduction du signal des récepteurs des lymphocytes T (TCR) et diminution de la formation de synapses. Ceci a pour conséquence la diminution de la synthèse de l'IL 2 ce qui provoque une altération de l'activation des lymphocytes T.

Par ailleurs, Il a été montré que la vitamine E stimule la production d' IFN- γ et IL-2.

La vitamine E agit également sur la diminution de la synthèse de l'IL 4, c'est une cytokine qui induit la différenciation des lymphocytes T en Th2 qui déclenche les réactions allergiques. De ce fait, des études récentes ont suggéré l'association entre une faible teneur en vitamine E chez la maman pendant grossesse et l'asthme chez l'enfant.

Par rapport aux lymphocytes B, il a été montré que la vitamine E augmente la production des anticorps. Sauf qu'il est difficile de confirmer si c'est un effet direct de la vitamine E sur les lymphocytes B ou un effet indirect des lymphocytes T qui activent les lymphocytes B. (114)

V-ZINC:

1-Généralités:

a-Origine:

Le zinc est un oligo-élément non synthétisé par l'organisme, donc son apport est principalement alimentaire. Même si le taux de zinc dans l'organisme est de 2 à 3g mais il représente le deuxième métal en termes d'abondance dans l'organisme.

Le zinc doit être apporté quotidiennement par l'alimentation, car l'organisme n'assure le stockage dans les différents organes que pendant une courte période.

La majeure partie est présente au niveau des muscles et des os, mais elle se retrouve un peu partout dans le corps: les cheveux, le cerveau, la peau, la prostate, le sperme, les reins..

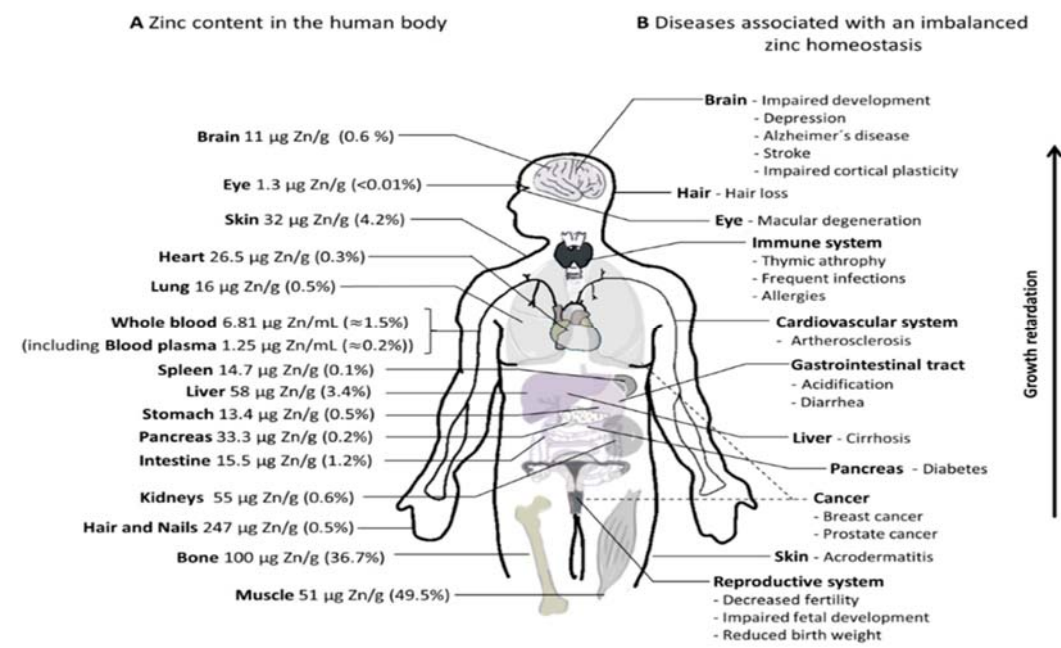


Figure 30: Teneur de zinc dans les différents tissus+les symptômes d'une carence en zinc. (115)

Les aliments d'origine animale sont la principale source de zinc, particulièrement les huîtres, les viandes, les poissons et les volailles, et à des quantités inférieures dans les produits laitiers et les œufs. On le retrouve également dans les graines, les légumineuses, les noix et les grains.

ALIMENTS	TENEUR MG/100G
Huitres	21
Boeuf	10,5
Fromage	9
Cacao	8,6
Langouste	7,2
Graine de sésame	7,2
Thym	6,1
Noix de cajou	5,4
Germe de blé	2,5
Œufs	1,1

Tableau 3 : Teneur en zinc des aliments. (116)

b-Absorption, métabolisme, et élimination:

▪ Absorption:

Dans l'estomac, les aliments libèrent le zinc sous forme d'ions Zn^{2+} grâce à l'action de l'acide chlorhydrique. Puis, son absorption se fait au niveau du duodénum et du jéjunum.

Après son absorption dans la cellule intestinale, le zinc se répartit dans plusieurs endroits:

- Une partie se fixe sur des protéines ou des enzymes membranaires.
- Une autre quitte l'entérocyte vers le sang à travers la membrane basolatérale.
- Une dernière se fixe sur des protéines appelées métallothionéines.

Les métallothionéines sont des protéines non spécifiques qui peuvent fixer d'autres métaux, ainsi de grandes quantités de zinc limitent l'absorption du cuivre.

Les transporteurs membranaires du zinc appartiennent aux familles ZnT, Zip et métallothionéines, ils sont responsables du maintien de la régulation de la captation, la compartimentation intracellulaire du zinc et sa sortie.

Par exemple, lors d'une carence en zinc, la quantité du transporteur ZnT au niveau de l'intestin grêle diminue pour limiter la perte endogène du zinc. Par contre, la quantité du Zip s'accroît au niveau des villosités pour permettre une absorption maximale du zinc à partir des aliments. (117)

▪ **Transport:**

Après son départ de l'intestin vers la circulation sanguine, le zinc absorbé se dirige vers le foie puis libéré dans la circulation générale liée à l'albumine.

Le zinc liée à l'albumine reflète la principale source utilisée par les tissus de l'organisme.

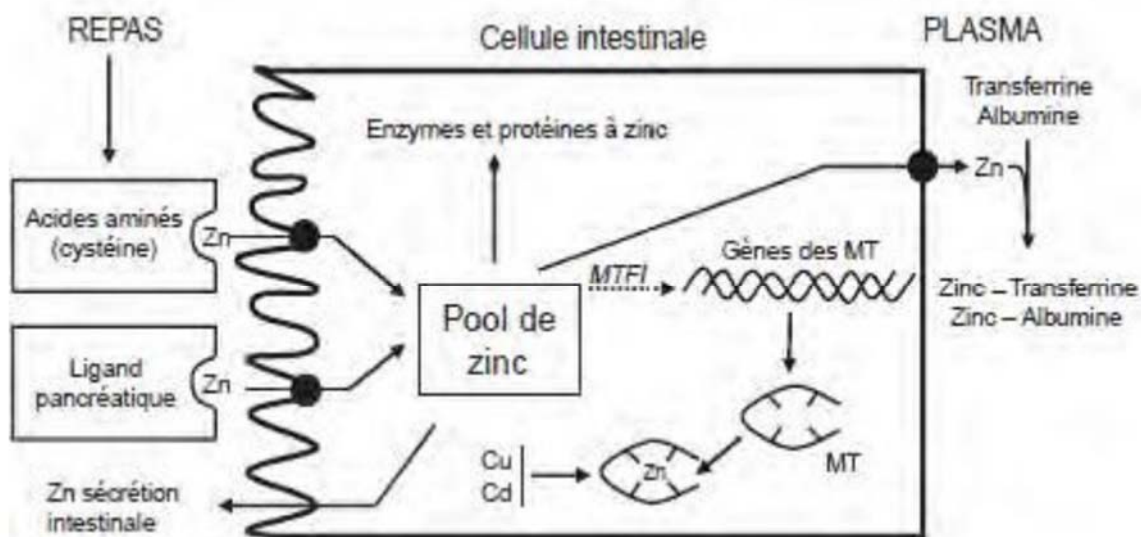


Figure 31: Métabolisme du zinc. (118)

▪ Régulation de l'absorption: (115)

L'acide phytique représente un composant naturel qui se trouve dans des sources végétales comme les fruits secs et les graines. Il est considéré comme le principal inhibiteur de l'absorption du zinc, à cause de sa charge négative qui se lie à la charge positive du zinc pour constituer alors le phytate. Ce dernier diminue la biodisponibilité du zinc.

Il existe une enzyme appelée phytase qui hydrolyse le phytate pour libérer le zinc, mais l'intestin grêle humain possède une faible quantité de cette enzyme. L'hydrolyse dépend alors du phytase phytogénique disponible dans les céréales activées par fermentation.

Ceci dit, il faut penser à une supplémentation chez les personnes adoptant un régime végétarien, car le zinc d'origine animale est beaucoup plus assimilé que celui végétale.

- **Élimination:**

Elle est principalement fécale, la voie sudorale et urinaire représentent des voies mineures d'excrétion.

- **c-Rôle dans l'organisme:**

- **Rôle biochimique:**

-Dans les métallo-enzymes: la présence de zinc dans plus de 200 métallo-enzymes lui permet d'agir sur le métabolisme des protéines, des lipides, et des glucides, en participant à la réaction induite par l'enzyme.

De plus, le zinc peut participer à la stabilisation structurale de l'enzyme et agit également comme un modulateur

-Dans le métabolisme d'hormones: En stabilisant la structure d'hormone pour lui conférer une forme active comme pour l'insuline, et en étant un cofacteur d'enzymes essentielles à la synthèse d'hormones comme pour la 5 α réductase.

-Expression de gènes et transcription de l'ADN: Comme étant un cofacteur d'enzymes impliquées dans le métabolisme des acides nucléiques.

- **Rôle physiologique:**

-Croissance et multiplication cellulaire: Le déficit en zinc affecte la croissance et la multiplication cellulaire car le zinc est important au fonctionnement des enzymes essentielles à la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN.

D'autre part, le déficit en zinc peut provoquer un retard de croissance du fait qu'il est impliqué dans la synthèse de plusieurs enzymes nécessaires à la croissance osseuse comme la collagénase, l'ARN polymérase et la phosphatase alcaline.

-Intégrité cutanée et cicatrisation: Le zinc est essentiel à la synthèse du collagène et de la kératine, et à la prolifération des fibroblastes. De ce fait, il est efficace dans le processus de cicatrisation et dans le traitement de l'acné.

-Rôle d'antioxydant: Le zinc protège contre les radicaux libres sur 3 niveaux:

Il représente un cofacteur du superoxyde permutase, c'est une enzyme qui piège les ions superoxydes.

Il inhibe la formation du radical hydroxyle, en s'opposant à certaines réactions non enzymatiques qui sont catalysées par le fer et qui produisent le radical hydroxyle.

Le zinc assure la stabilité des membranes en se liant aux groupes thiol, leur évitant ainsi de réagir avec le fer.

-Fonction cérébrale: La teneur du zinc au niveau du cerveau est élevée, son taux est régulé par une barrière homéostatique. Puis il est réparti au niveau du cerveau antérieur et de l'hippocampe, qui représente des régions dédiées aux fonctions de mémoire et d'apprentissage. Il est présent également dans les terminaisons axoniques des neurones, appelées neurones zincergiques.

Le zinc agit également comme un neuromodulateur et neurotransmetteur des récepteurs glutaminergiques.

- Fertilité et reproduction: Par diminution de la 5- alpha dihydrotestostérone.
- Odorat et goût: La gustine est une hormone dépendante du zinc. (118)

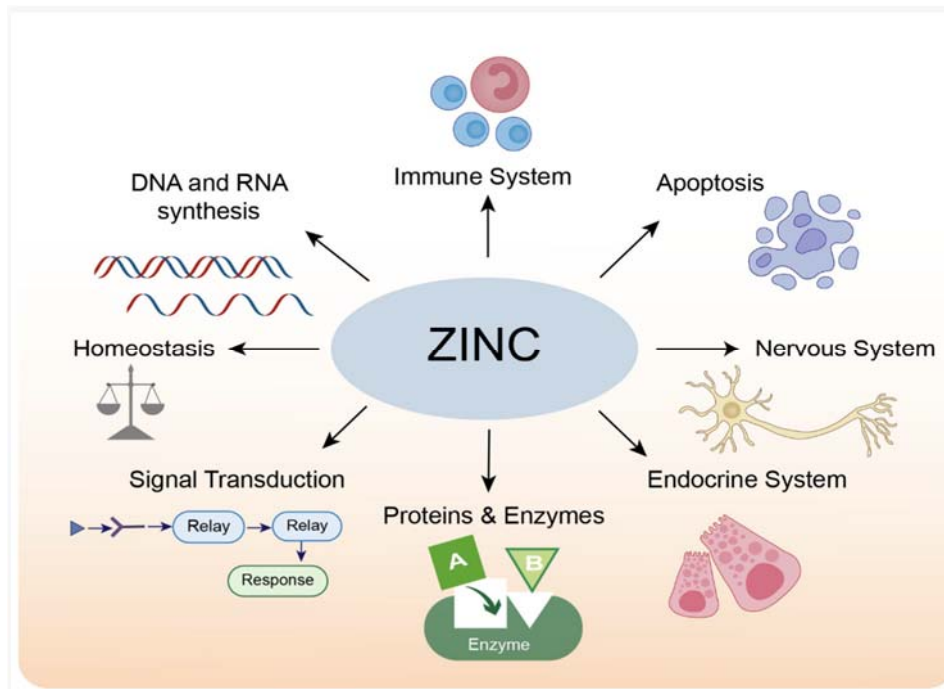


Figure 32: Rôle du zinc. (119)

d-Carence en zinc:

Les signes d'une carence en zinc sont les suivants: Une hypoxémie, une hypoguesie, des troubles cutané muqueux, baisse de l'immunité, anorexie, retard de croissance.

Les causes de la carence en zinc peuvent être due à:

-Apport insuffisant:

Consommation insuffisante de protéines animales.

Consommation excessive de produits contenant les phytates qui entravent l'absorption du zinc comme les céréales, le riz, les fèves, le soja.

-Malabsorption: Alcoolisme, pancréatite, maladie de crohn.

-Augmentation des besoins: Grossesse, maladies psychiques, insuffisance rénale, cardiopathies..

Certains médicaments augmentent les pertes urinaires du zinc:

- Les anticonvulsivants (phénytoïne, valproate de sodium)
- Les diurétiques (chlorothiazide)
- Les IEC (captopril)
- Les antibiotiques (tétracyclines)
- Les antituberculeux (isoniazide, éthambutol).

e-Excès en zinc:

Le zinc est parmi les métaux les moins toxiques. Son intoxication est rare. La dose supérieure de sécurité est de 25 mg.

Il n'est pas recommandé de consommer 30 mg par jour sur une longue période en raison des perturbations du métabolisme du cuivre, du fer, des augmentations des lipoperoxydes, des baisses du cholestérol HDL, ainsi que des effets négatifs sur l'immunité peuvent apparaître.

Les signes cliniques qui peuvent se présenter lors d'un excès en zinc sont: diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, goût métallique et amer.

2-Zinc et immunité:

a-Immunité innée:

Une carence en zinc altère la maturation et la différenciation des cellules de l'immunité innée. Elle retentit également sur la fonction du système du complément et affaiblit la cytotoxicité des cellules natural killer et diminue la production des cytokines et des ROS nécessaires à la destruction de l'agent pathogène.

En effet, l'homéostasie du zinc est essentielle pour le bon fonctionnement et l'équilibre de la réponse immunitaire, de telle façon qu'il génère la production de cytokines et de ROS pour lutter contre l'agent pathogène, mais en même temps limite leur production en réponse au stress oxydatif pour lutter contre les cancers et les maladies chroniques et lors des infections graves car la tempête de cytokines et de ROS provoquent des lésions tissulaires graves.

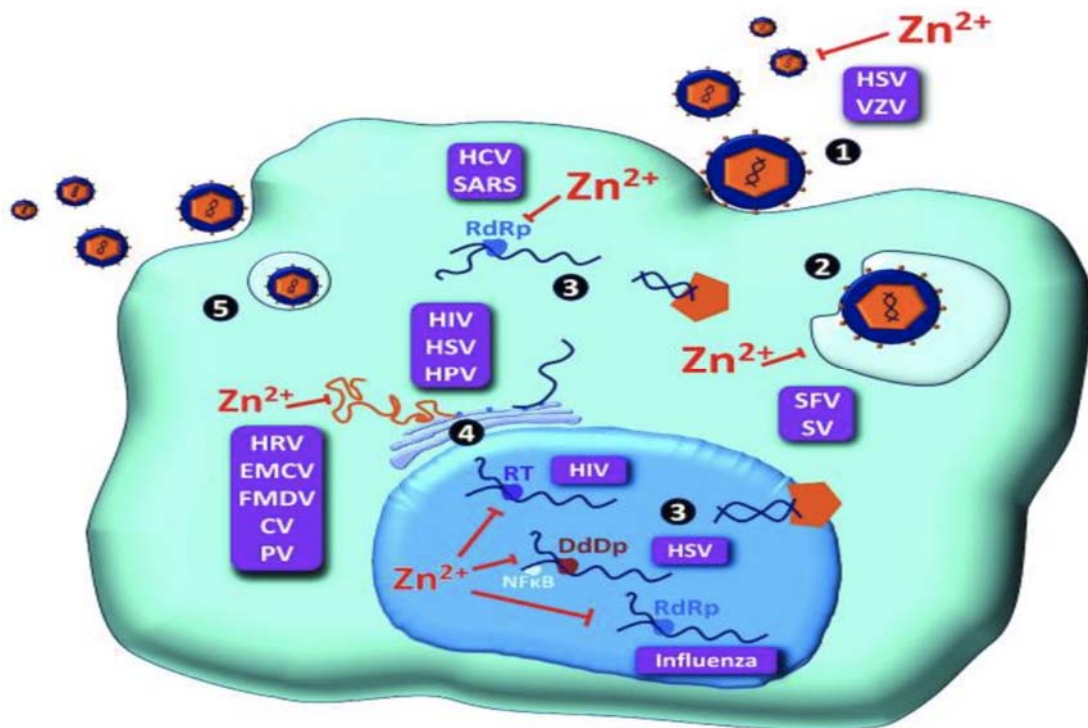
Les métallothionéines représentent un système de stockage et de contrôle de la libération du zinc, ils possèdent des propriétés de piégeage des ROS (espèces réactives de l'oxygène) pour protéger le corps du stress oxydatif.

Plusieurs études ont été élaborées sur l'action antivirale du zinc, il a été constaté une inhibition de l'ARN polymérase et de la réplication virale pour les virus de l'hépatite C et une inhibition de la protéase et la transcription virale pour le virus hiv.

Des études d'observation clinique ont utilisé le zinc comme traitement antiviral par voie orale ou locale, les résultats constatés étaient les suivants:

- Une réduction de la fréquence, la durée, la gravité des symptômes du virus de la grippe.
- Une légère augmentation du taux des CD4 pour les sujets atteints de Vih.
- Une baisse de la durée et la gravité de l'herpès virus.

Ces effets sont expliqués par les effets antiviraux du zinc sur le virus, notamment l'altération des propriétés physiques du virus tel que l'attachement et la décapsidation et également l'inhibition de la protéase virale et la transcription du génome viral limitant ainsi la réplication des virus.



- 1 : inactivation du virus libre.
- 2 : inhibition de la décapsidation du virus.
- 3 : Abolition de la transcription du génome viral
- 4 : Inhibition de la traduction des protéines virales

Figure 33: Effet du zinc sur la réplication virale. (120)

b-Immunité adaptative:

▪ Zinc et thymuline:

Le zinc est un cofacteur important à l'activité biologique de la thymuline, cette dernière est essentielle au développement et à la maturation des lymphocytes T, elle favorise également leur cytotoxicité et stimule la sécrétion de l'IL2. Par conséquent, une carence en zinc retentit négativement sur la prolifération des lymphocytes T.

- **Différenciation Th1/Th2:**

Le zinc induit un déséquilibre du rapport Th1/Th2, de telle façon qu'il favorise la prolifération des lymphocytes Th2 tandis que le Th1 est diminué, ceci dit l'incidence des allergies et des infections est augmentée lors de la carence en zinc par manque de lymphocyte Th2.

- **Lymphocytes Th17:**

Une sécrétion prolongée du cytokines Th17 favorise le déclenchement de maladies inflammatoires et auto-immunes.

Le zinc inhibe une cascade de signalisation induite par l'IL 6 ce qui permet l'inhibition du Th17.

- **Lymphocytes T régulateurs:**

Le zinc favorise la prolifération des T régulateurs qui protègent contre le développement des maladies auto-immunes.

Le développement des Treg dépend essentiellement du facteur de transcription FoxP3 et IRF-1.

La supplémentation en zinc permet d'augmenter indirectement le facteur FoxP3 et IRF-1 en augmentant la signalisation de la voie des protéines smads induite par le TGF- β . (121)

c-Signalisation des cellules immunitaires:

En réponse à une inflammation, le zinc sérique est acheminé transitoirement vers les organes spécialement le foie ce qui provoque une hypozincémie sérique transitoire. Le taux de zinc sérique revient à la normale après la fin de la réponse inflammatoire. L'objectif derrière ce mécanisme est d'agir tel un signal de danger pour activer les cellules immunitaires. (122)

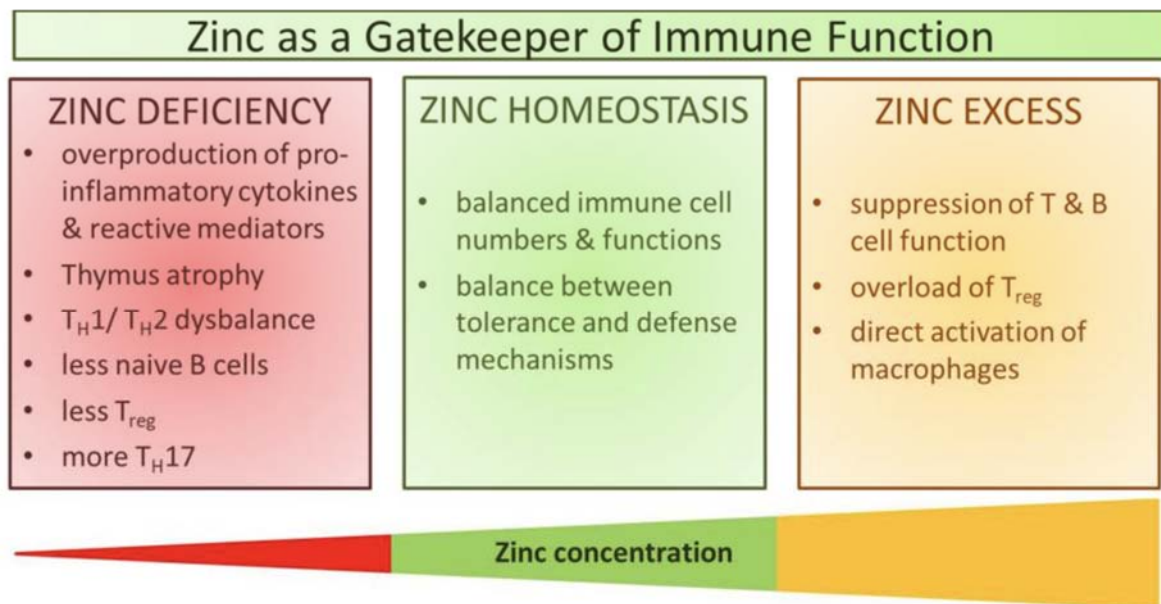


Figure 34: Taux de zinc et fonction immunitaire. (122)

VI-SÉLÉNIUM:

1-Généralités:

Le sélénium (Se^{34}_{79}) est un métal proche du soufre. Il a longtemps été considéré comme un métal toxique pour les hommes et les animaux, jusqu'en 1957 où des études ont révélé ses avantages pour le corps humain.

C'est un micro-élément indispensable à l'organisme, sa quantité totale varie entre 3 à 20 mg.

Le sélénium appartient au groupe des sélénoprotéines.

Le sélénium se présente dans la nature sous forme organique comme la sélénocystéine et la sélénométhionine et inorganique comme le séléniure, le sélénate, la sélénite, et le sélénium.

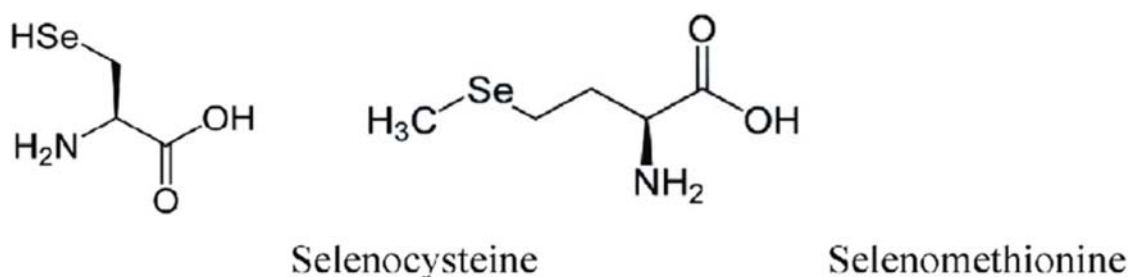


Figure 35: structure de la sélénométhionine et la selenocysteine. (123)

a-Origine:

La principale forme de sélénium retrouvée dans les aliments est la sélénométhionine, elle se retrouve surtout dans les poissons, les fruits de mer, les noix, les légumes, les céréales..

Aliment	Portion	Teneur en sélénium
Noix du Brésil déshydratées	5 g (1 noix)	95 µg
Huitres du Pacifique, crues ou cuites à la vapeur	100 g (3 ½ oz) (2-4 moyennes)	77-154 µg
Thon en conserve	100 g (3 ½ oz)	60-80 µg
Abats de dinde ou de poulet, braisés	100 g (3 ½ oz)	58-60 µg
Hareng de l'Atlantique mariné	100 g (3 ½ oz)	59 µg
Palourdes en conserve	100 g (3 ½ oz) (13 moyennes)	49 µg
Champignons shiitakes séchés	10 champignons (36 g)	49 µg
Côtelettes de porc cuites	100 g (3 ½ oz)	48 µg
Thon, flétan, morue, sébaste, plie, espadon, saumon, cuits au four ou grillés	100 g (3 ½ oz)	40-47 µg

Tableau 4 : Teneur des aliments en sélénium. (124)

En effet, la teneur en sélénium des légumes et céréales dépend du type de sol où ils ont été produits, sa teneur en matière organique, l'utilisation d'engrais chimiques, et les précipitations.

b-Absorption, métabolisme et élimination:

L'absorption du sélénium se fait au niveau de l'intestin grêle, plus précisément au niveau du duodénum et du caecum. Cette absorption est différente selon la forme chimique du sélénium.

Le sélénium organique (sélénocystéine, sélénométhionine) suit le même mécanisme d'absorption des acides aminés cystéine et méthionine. Elle se fait grâce au transport actif sodium dépendant.

L'absorption des formes de sélénium inorganiques est différente, celle du sélénate se fait par système facilité sodium dépendant, alors que pour la sélénite elle se fait par diffusion passive.

Après absorption intestinale, le sélénium est transporté vers le foie à partir de la circulation porte. C'est l'organe majeur de l'homéostasie du sélénium, c'est à ce niveau où est synthétisée la SELENOP, qui est une sélénoprotéine plasmatique responsable du transport du sélénium.

Après avoir métabolisé le sélénium en sélénocystéine, il est transporté grâce au SELENOP à travers le plasma vers les différents organes du corps surtout le cerveau et les testicules. (125)

La voie urinaire représente la principale voie d'élimination du sélénium sous forme d'ion triméthyl sélénium. D'autres voies d'élimination sont possibles : fécale pulmonaire et salivaire.

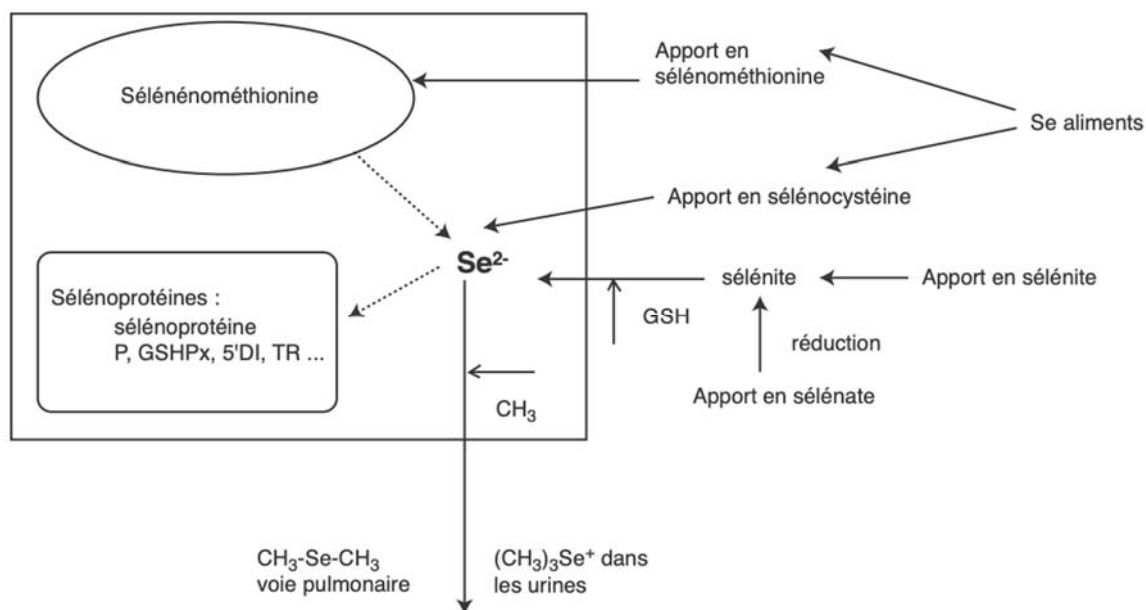


Figure 36: Métabolisme des différentes formes de sélénium. (126)

c-Rôle dans l'organisme:

-Rôle antioxydant: Le glutathion peroxydase est une enzyme cytoplasmique qui se trouve dans les globules rouges et dans les tissus responsables du métabolisme oxydatif. Cette enzyme nécessite 4 atomes de sélénium sur son site actif. Son rôle est de catalyser les peroxydes en alcool afin de limiter le métabolisme oxydatif.

L'effet antioxydant du sélénium peut être optimisé par l'association avec la vitamine E.

-Sélénium et thyroïde: La thyroïde représente l'organe endocrinien avec la plus grande teneur en sélénium. En effet, les enzymes clés qui participent à l'activation des hormones thyroïdiennes en T3 ainsi que son inactivation contiennent des sélénocystéines essentiels pour leur bon fonctionnement.

Le sélénium permet également de protéger la glande thyroïdienne du stress oxydatif qui peut causer le déclenchement de maladies auto-immunes et de cancers.

Donc un apport adéquat en sélénium, fer et iode est essentiel pour une glande thyroïde saine et fonctionnelle. (127)

Sélénium et spermatogenèse: Au cours de la biosynthèse de la testostérone, les ROS peuvent être générés sauf que leur production excessive peut être source d'infertilité. De ce fait, le sélénium est essentiel pour le développement normal des spermatozoïdes. Il permet également d'augmenter la synthèse de testostérone au niveau des cellules de Leydig à travers l'activation d'une voie de signalisation. (128)

d-Carence en sélénium:

La carence en sélénium est rare, elle ne se manifeste qu'en cas de carence prolongée et sévère. Elle est caractérisée par:

- Une cardiomyopathie nécrosante qui peut évoluer vers une décompensation soudaine et un arrêt cardiaque.
- Une myopathie périphérique avec des troubles de conduction, une diminution du tonus musculaire et une augmentation des créatines phosphokinases.
- Des troubles de phanères affectant les cheveux et les ongles.
- Anémie macrocytaire et neutropénie.

Les causes de carence peuvent être dues à un déficit d'apport soit par diminution de consommation d'aliments riches en sélénium ou un sol pauvre en sélénium. Elle peut être aussi due à une malabsorption intestinale.

La maladie de keshan est une pathologie rare due à une carence sévère en sélénium, elle se manifeste par une cardiomyopathie de l'enfance associée à des arthropathies périphériques et axiales. (129)

e-Excès en sélénium:

L'intoxication alimentaire par le sélénium est rare, par contre elle a été rapportée chez les ouvriers exposés à la fumée riche en sélénium. Les manifestations qui peuvent se présenter sont: l'haleine désagréable avec odeur d'ail, l'asthénie, les contractions musculaires, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypotension, la tachycardie.

2-Sélénium et immunité:

a-Immunité innée:

▪ Macrophages:

La capacité de signalisation inflammatoire ainsi que l'activité anti-pathogène des macrophages sont affectées par le taux de sélénium dans l'organisme. En plus, il a été prouvé que le sélénium induit un changement dans l'activation des macrophages qui passe d'un phénotype pro-inflammatoire M1 à un phénotype anti-inflammatoire M2. (130)

▪ Cellules natural killer:

Des niveaux élevés de sélénium augmente l'activité cytotoxique des NK en empêchant la formation de parafibrine entourant les cellules tumorales ce qui entrave la surveillance immunitaire.

b-Immunité adaptative:

▪ **Lymphocyte T:**

Les lymphocytes T expriment les sélénoprotéines, ce qui fait que la perte d'expression du sélénoprotéine sur les lymphocytes T entraîne un défaut dans le développement des lymphocytes T et leur activation par le signal reçu via leur récepteur TCR.

Une étude faite à ce sujet a montré une diminution de la prolifération des lymphocytes T chez les personnes présentant un déficit en sélénium par rapport à celles non déficientes.

En effet un déficit en sélénium est à l'origine d'une grande production de ROS qui s'accumulent dans les lymphocytes et altèrent leur bon fonctionnement.

▪ **Balance Th1/Th2:**

Le sélénium fait basculer la balance Th1/Th2 vers Th1 c'est-à-dire vers un état plus tolérogène. Ainsi les LT CD4 en présence de sélénium se transforme soit en Th1 ou Th2. (131)

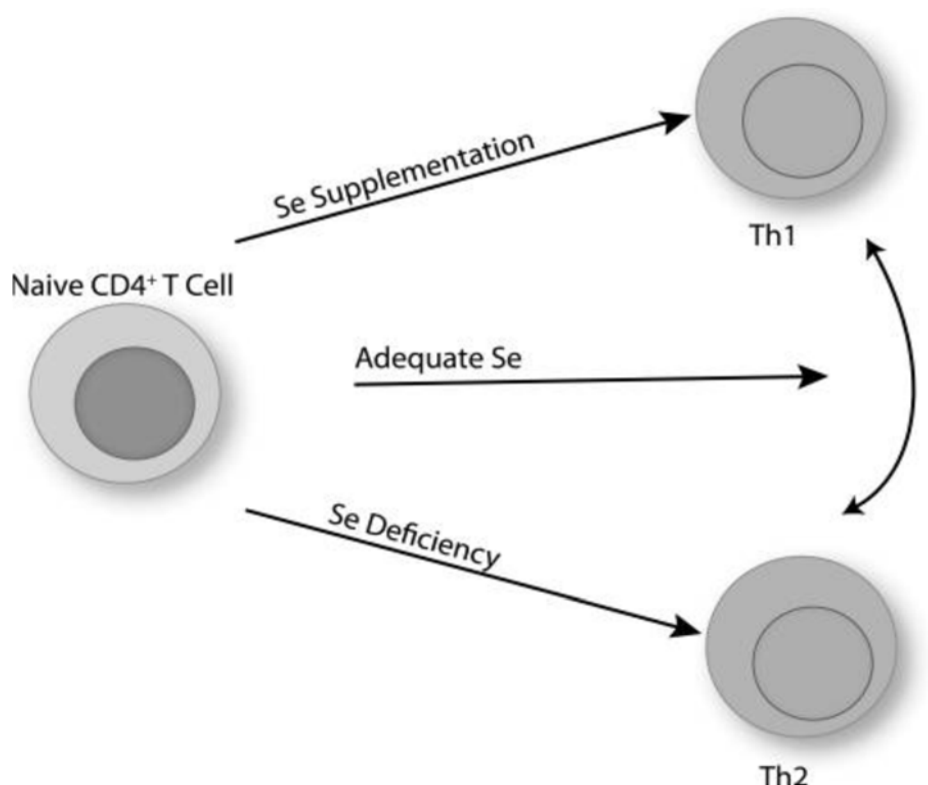


Figure 37: Effet du sélénium sur le LT CD4. (132)

- **Cytokines inflammatoires:**

Des niveaux élevés de sélénium dans notre organisme provoquent une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires pour limiter la diffusion de la réponse inflammatoire et provoquer des dégâts tissulaires. Cette régulation de cytokines pro inflammatoires est médiée par la régulation du NF- κ B qui est un facteur de transcription qui participe à la régulation de gènes qui codent pour la production de cytokines inflammatoires.

Sélénium et vih:

Lors de stade avancé d'immunodéficience, le taux de sélénium du corps est diminué, ceci peut être expliqué par son utilité dans la synthèse du glutathion peroxydase dotée d'action anti-oxydante qui s'oppose à l'activité pro-oxydante du virus vih.

Ceci dit, le sélénium a pour rôle de réduire le stress oxydatif provoqué par le vih.

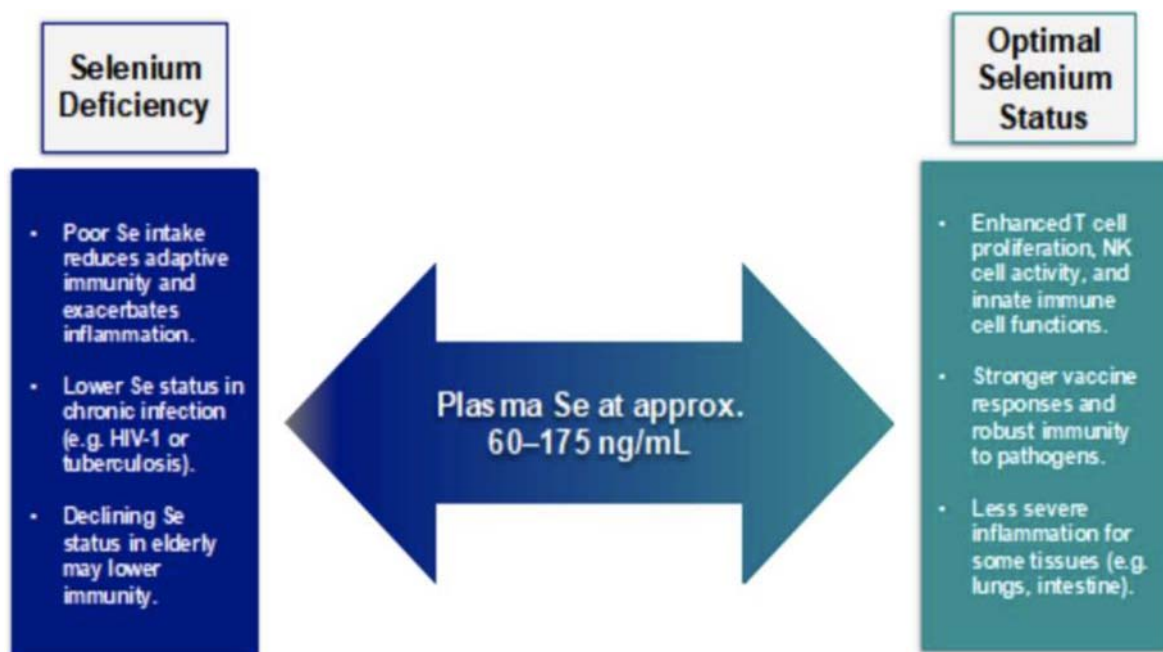


Figure 38: Sélénium et réponse immunitaire. (131)

VII-CUIVRE:

1-Généralités:

Le cuivre est un oligo élément essentiel pour l'organisme de par son rôle de cofacteur dans plusieurs réactions enzymatiques, ainsi que son action sur l'immunité. Sa carence et son excès peuvent avoir des effets délétères sur l'organisme. Il se trouve sous 2 états d'oxydoréduction Cu^+ et Cu^{2+} .

a-Origine:

C'est un métal non synthétisé par le corps humain, son apport alors est exclusivement alimentaire. Les aliments contenant une teneur élevée en cuivre sont: le foie, le chocolat, les crustacés, les noix et les fruits de mer. Une teneur plus faible en cuivre se trouve dans les végétaux et les produits laitiers

L'apport journalier en cuivre pour un adulte est estimé entre 1,5 à 2mg par jour.

Les organes les plus riches en cuivre sont le cerveau, le foie et le rein.

Aliments	mg de cuivre pour 100 g
Foie de veau	22
Cacao en poudre non sucré	3,9
Noix de cajou	2,2
Noisettes	1,7
Huîtres	1,45
Noix	1,1
Son de blé	1,05
Haricots rouges, lentilles, pois chiche	0,7
Crevettes	0,68
Basilic	0,39
Fèves	0,31
Avocat	0,18

Tableau 5 : Teneur des aliments en cuivre. (133)

b-Absorption, métabolisme et élimination:

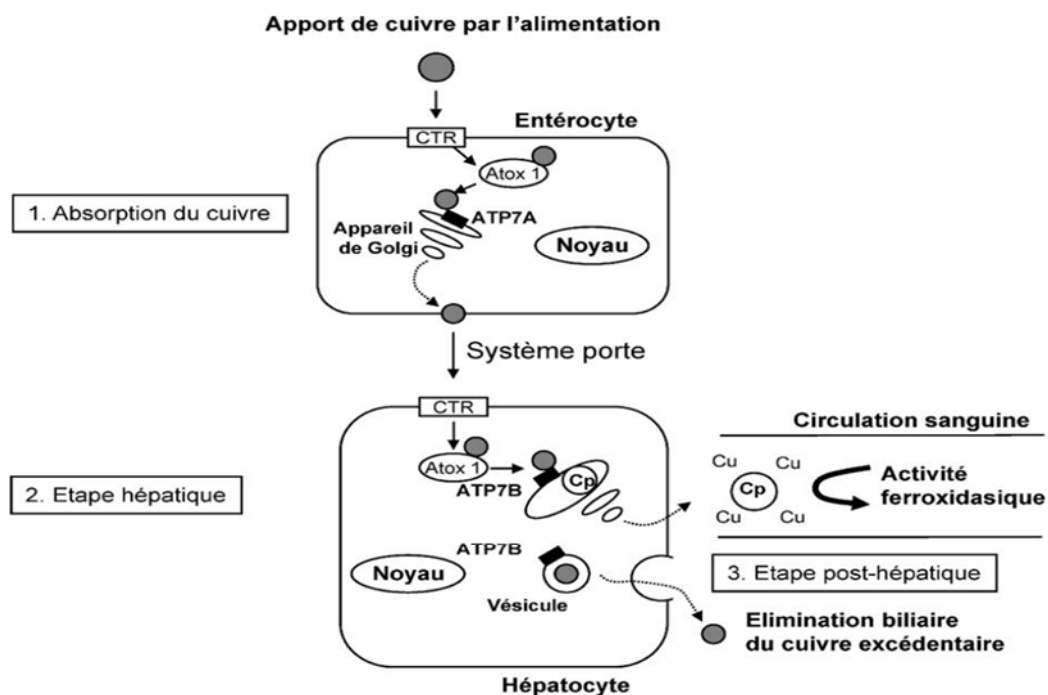
L'absorption se déroule principalement au niveau du duodénum. Son métabolisme se fait de la même façon que le zinc, ce qui crée une compétition entre ces 2 oligo-éléments. Puisque le cuivre possède une plus grande affinité pour le ligand qu'il va chélater, et lors de sa présence avec le zinc à des taux égaux, le cuivre inhibe le zinc.

Après son absorption par l'entérocyte c'est la protéine ATP7A ou Menkes qui assure le transport du cuivre à travers la veine porte.

Fixé à l'albumine ou l'histidine, le cuivre arrive au foie puis pénètre dans l'hépatocyte à travers le transporteur CTR1. Le cuivre est ensuite incorporé à diverses protéines chaperonnes dont l'apo-céruloplasmine.

Le stockage se fait au niveau du foie, puis l'apo-céruloplasmine est transformée en céruloplasmine qui est transportée vers les tissus par l'ATP7B ou protéine de wilson.

Finalement après s'être incorporé dans l'apo-céruloplasmine, les métallothionéines ou aux enzymes dont il est le cofacteur, le cuivre est éliminé principalement par la bile.



CTR : transporteur du cuivre ; ATOX 1 : protéine chaperone ;
ATP7A et 7B : transporteurs du cuivre ATPase de type P ; Cp : Céruloplasmine

Figure 39: Métabolisme du cuivre. (134)

c-Rôle dans l'organisme:

Le cuivre est le cofacteur de plusieurs enzymes dont:

-**Superoxyde-dismutase (SOD):** responsable de la transformation des anions superoxyde en peroxyde d'hydrogène et d'oxygène. Ce qui participe à lutter contre le stress oxydatif et lutter contre les dégâts qu'il peut causer aux tissus.

-**Lysyloxydase:** permet l'oxydation de la lysine peptidique qui assure la synthèse du collagène, l'élastine et la kératine qui favorisent la souplesse des tissus conjonctifs, surtout de la peau et des artères.

-**Cytochrome C-oxydase:** Enzyme au niveau du mitochondrie qui fournit et contrôle l'énergie des cellules pour assurer la respiration cellulaire.

-**Tyrosinase:** se trouve au niveau des mélanocytes et transforme la tyrosine en mélanine responsable de la pigmentation des cheveux et de la peau.

-**Histaminase:** permet la dégradation de l'insuline.

Le cuivre permet également le transport du fer à travers l'activité ferroxidase de la céruloplasmine. (135)

d-Carence en cuivre:

La carence peut être due à une prise de médicaments contenant le zinc qui entrave l'absorption du cuivre, ou liée à une malabsorption intestinale liée à la maladie cœliaque ou les MICI ou la maladie de Biermer.

Il existe une maladie appelée menkès qui est une maladie génétique liée à l’X, due à une mutation du gène codant pour l’ATP7A qui provoque un déficit sévère en cuivre ce qui a pour conséquence une anomalie de fonctionnement de plusieurs enzymes. Ses manifestations sont un retard de croissance, une hypopigmentation, une hyperlaxité ligamentaire, une hypothermie avec des signes neurologiques à type d’hypotonie, de crises épileptiques et de retard mental.

Le traitement de la maladie de menkès repose sur la supplémentation en cuivre par voie parentérale, mais l’efficacité reste transitoire.

e-Excès en cuivre:

L’intoxication par le cuivre est rare et résulte généralement d’aliments ou de boissons contaminées par des ustensiles en cuivre ou lors de tentative de suicide par consommation d’énormes quantités de cuivre. Les manifestations constatées sont des nausées, vomissements avec salivation importante puis s’ensuivent des troubles hématologiques et hépatiques.

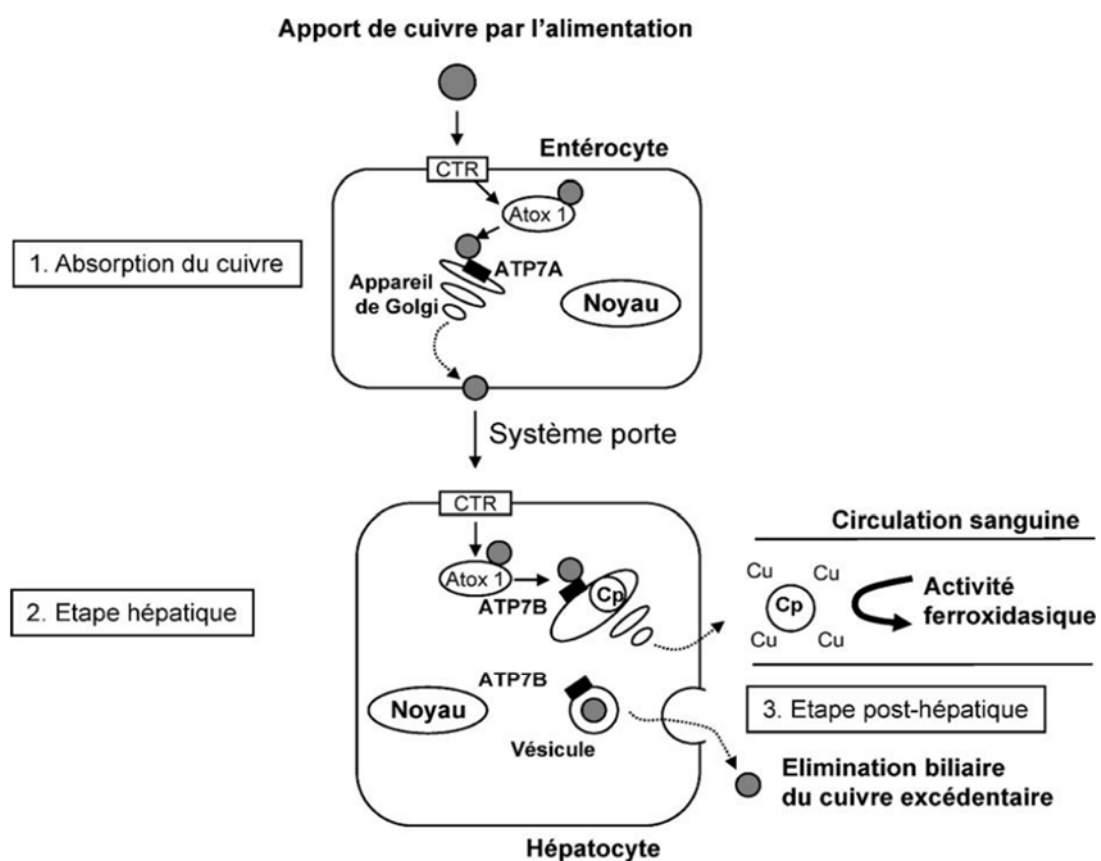
Il existe une maladie de surcharge en cuivre appelée **maladie de Wilson** qui est une pathologie génétique autosomique récessive, qui provoque une accumulation de cuivre dans le foie avec sa libération sous forme libre dans le sang. En plus de la cirrhose, des manifestations neurologiques graves sont constatées et qui comprennent:

- Syndrome akinéto-rigide
- Tremblement de repos
- Dystonie focale avec rire sardonique

Le pronostic est sombre quand la maladie est diagnostiquée tardivement.
(135)

Découverte fortuite	Anomalies biologiques : cytolyse, thrombopénie, anémie hémolytique à Coombs négatif Anomalies échographie : hépatomégalie isolée, splénomégalie isolée Anneaux de Kayser-Fleischer
Manifestations hépatiques	Hépatite aiguë (jusqu'à l'hépatite fulminante) Hépatite chronique Cirrhose compensée ou décompensée
Manifestations neurologiques	Dysarthrie Tremblements (attitude, repos, action) Dystonie focale, segmentaire, généralisée Troubles de la marche Parkinsonisme Troubles du comportement, irritabilité, apathie Troubles du sommeil
Manifestations psychiatriques	Dépression résistante aux traitements Maladie bipolaire Délire, hallucinations
Manifestations ophtalmologiques	Anneau de Kayser-Fleischer Cataracte en fleur de tournesol
Manifestations endocriniennes	Aménorrhée Fausses couches à répétition
Manifestations rénales	Lithiases rénales Amino-acidurie Insuffisance rénale
Manifestations rhumatologiques	Douleurs osseuses Ostéoporose Ostéomalacie
Manifestations cardiaques	Troubles du rythme Cardiomyopathie Dysautonomie

Tableau 6 : Principaux signes cliniques de la maladie de Wilson. (136)



CTR : transporteur du cuivre ; ATOX 1 : protéine chaperone ;

ATP7A et 7B : transporteurs du cuivre ATPase de type P ; Cp : Céruloplasmine

Figure 40: Anomalies du métabolisme du cuivre. (134)

2-Cuivre et immunité:

Il existe un nombre d'études sur l'effet du cuivre sur les cellules immunitaires.

Le cuivre lui-même présente des propriétés anti-microbiennes en générant les ions superoxydes et la cytochrome C capables de lyser l'agent pathogène.

Les mécanismes exacts du rôle du cuivre sur les cellules immunitaires n'est pas complètement claire mais les études ont montré que le cuivre soutient la fonction des macrophages, des monocytes, des neutrophiles et des cellules NK.

De plus, il a été prouvé que le cuivre inhibe l'état pro inflammatoire et favorise l'état anti-inflammatoire en diminuant la sécrétion d'IL 6, TNF alpha, IL-1 et en augmentant la sécrétion d'IL-2.

Il a été remarqué que chez les enfants souffrant de la maladie de menkès une élévation des infections bactériennes, de pneumonie et de diarrhée.

Pour les lymphocytes le cuivre favorise leur prolifération et augmente la génération d'anticorps par les lymphocytes B. (137)

VIII-MAGNÉSIUM:

1-Généralités:

Le magnésium représente le 4ème cation de l'organisme derrière le potassium, le sodium et le calcium.

Au sein du corps humain, le magnésium est estimé entre 20 à 30g.

a-Origine:

Le magnésium se trouve surtout dans les légumes vert foncé, les épinards, les légumineuses, le chocolat, les noisettes, les noix, les céréales complètes, le popcorn.

Apports en magnésium de quelques aliments (en mg pour 100 g)			
Algue marine	2500	Banane	35
Cacao	410	Petits pois	30
Germe de blé	400	Pomme de terre	30
Soja	310	Artichaut	30
Amande	250	Haricots verts	26
Escargots	250	Bœuf, poulet	25
Cacahuète	170	Cabillaud	25
Haricots blancs	170	Cresson	25
Noisettes	140	Foie de veau	20
Flocons d'avoine	140	Riz blancs	20
Maïs	120	Jambon	20
Lait écrémé	110	Maquereau	20
Riz complet	110	Cheval	20
Lentilles	80	Colin	18
Pain complet	80	Camembert	18
Figue	70	Miel, poireau	18
Chocolat	70	Asperge, carotte	16
Datte	65	Champignons	15
Parmesan	50	Cassis, cerise	14
Avocat	40	Oeuf	11
Persil	35	Pomme	5

Tableau 7 : Teneur des aliments en magnésium. (138)

b-Absorption, métabolisme et élimination:

L'iléon et le côlon constituent le principal lieu d'absorption du magnésium. En cas de carence en magnésium, l'absorption au niveau du jéjunum est possible.

Pour un apport de 300 mg de magnésium, seuls 130 mg peuvent être absorbés. L'absorption se fait sur un intervalle de 2 à 8h.

Le passage du magnésium vers le sang peut se faire soit par un transport paracellulaire passif ou un transport transcellulaire actif qui est saturable au-delà de 250 mg/l et nécessite des canaux cationiques spécifiques TRPM7 et TRPM6. La majeure partie du magnésium est absorbée grâce au transport passif.

Arrivé au niveau du sang, le magnésium est stocké essentiellement au niveau des os sous forme de phosphate et de carbonate de magnésium et représente 60% des réserves en magnésium. Le reste est stocké au niveau des muscles (25%) et dans le milieu intracellulaire (15%).

L'élimination est essentiellement contrôlée par les reins, et dépend de l'état de carence de chaque individu. L'élimination du magnésium non absorbé est assurée par voie fécale. Une sudation importante peut aussi constituer un moyen d'élimination.

Plusieurs facteurs influencent l'absorption du magnésium; la vitamine B6, la vitamine D, l'acidité gastrique, le régime riche en protéines représentent des éléments favorisant l'absorption du magnésium. Contrairement au calcium, l'alcool et les repas riches en graisses diminuent son absorption. (139)

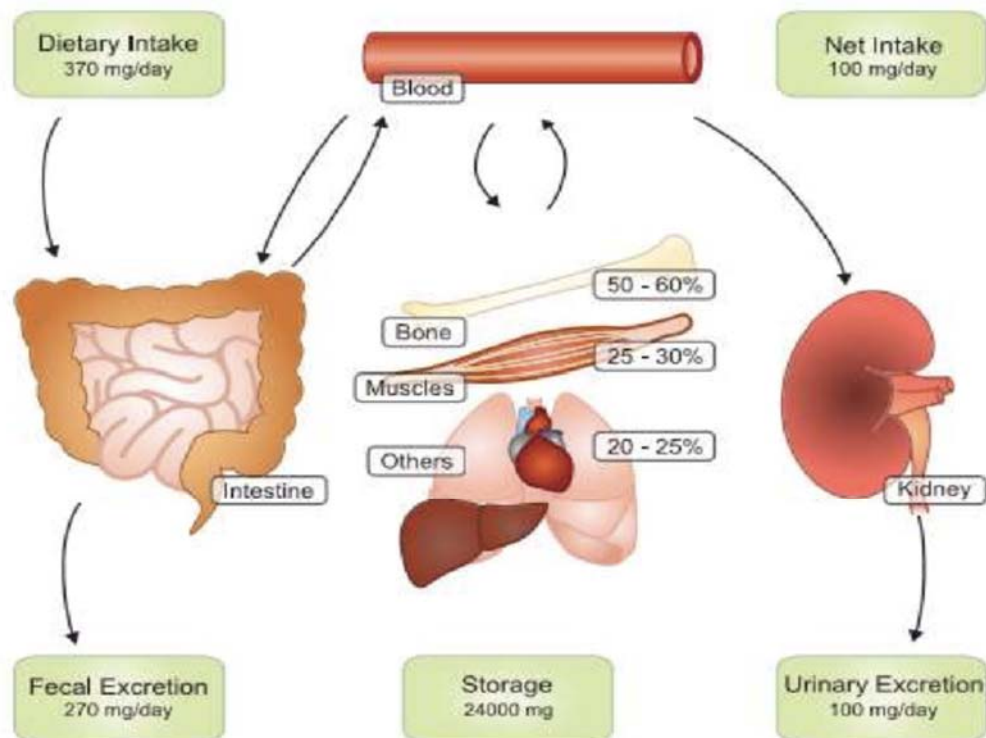


Figure 41: Métabolisme du magnésium. (140)

c-Rôle dans l'organisme:

Le magnésium est un cofacteur de plus de 600 enzymes. Les fonctions du magnésium sont réparties en 3 groupes: (141)

▪ **Rôle structurel:**

Email dentaire et os: le magnésium est présent dans l'os avec le calcium et le phosphate mais à des quantités moins importantes, mais sa présence est essentielle pour l'homéostasie osseuse.

Le magnésium est présent aussi dans l'email dentaire.

Architecture membranaire: le magnésium forme un complexe avec les phospholipides pour favoriser la stabilité et l'intégrité des membranes cellulaires.

Un déficit en magnésium contribue à l'afflux du calcium et de sodium et la perte de potassium ce qui conduit à la dépolarisation de la membrane avec activation cellulaire.

Structure de l'ADN: le magnésium participe à la stabilité de la structure hélicoïdale en double hélice de l'ADN.

- **Rôle catalytique:**

Le magnésium est un cofacteur de plusieurs enzymes qui participent à la synthèse de l'ATP et la transcription de l'ADN.

D'une autre part, le magnésium permet l'activation de l'adényl-cyclase et la production de l'AMP cyclique qui est un second messager de plusieurs processus physiologiques.

- **Régulation de l'excitabilité neuromusculaire:**

Modulation des échanges transmembranaires: Le magnésium participe aux échanges membranaires de la cellule et assure la fonction d'excitation, de transmission et de sécrétion. Ainsi un manque de magnésium amplifie les phénomènes de sécrétions, de vasoconstriction, et de contraction musculaire du myocarde et des muscles lisses.

Action sur le système nerveux: Le magnésium active le métabolisme énergétique important pour le bon fonctionnement du cerveau. Il joue aussi le rôle d'antagoniste de l'action excitatrice et excrétrice du calcium et permet également la modulation des récepteurs et la stabilisation des membranes. Ceci confère au magnésium des propriétés sédatives.

Action sur le système cardiovasculaire: Étant un antagoniste du calcium, le magnésium participe à:

- La diminution de l'agrégabilité plaquettaire.
- La vasodilatation et baisse du tonus vasculaire ce qui diminue la pression artérielle.
- La régulation de la contractilité cardiaque.

Action sur les muscles lisses: Un déficit en magnésium peut contribuer à des contractions des muscles lisses qui provoquent:

- Une colopathie spasmodique.
- Des douleurs menstruelles et prémenstruelles.
- Une dyskinésie biliaire.
- Des migraines.

d-Carence en magnésium:

Les signes cliniques de la carence se manifestent par:

- Sur le plan musculaire: Hyperexcitabilité avec contractions brèves et involontaires surtout au niveau des membres supérieurs et du visage.
- Sur le plan digestif: Nausées avec perte d'appétit.
- Sur le plan neurologique: Insomnie, irritabilité, nervosité, anxiété, maux de tête.
- Sur le plan cardiaque: Tachycardie, irrégularité du rythme, palpitations.

La carence en magnésium peut être due à:

- L'augmentation des besoins: grossesse, allaitement, sport intense, période de croissance..

- L'insuffisance d'apport: lors de régimes déséquilibrés et restrictifs, ou des fois la cuisson est inadaptée et entraîne une perte de minéraux.
- La malabsorption intestinale: à l'occasion de pathologies chroniques de l'intestin, de pancréatite chronique et lors de surcharges en phosphore et calcium.

e-Excès en magnésium:

Les signes cliniques devant un excès de magnésium n'apparaissent qu'au-delà d'une valeur très élevée qui dépasse 36 g. Elle se manifeste par une hypotension, une diminution des réflexes, une léthargie, et un état de confusion.

Ceci est généralement provoqué par une insuffisance rénale associée à un excès d'apport.

2-Magnésium et immunité:

a-Immunité innée:

Une carence en magnésium entraîne l'activation de macrophages et de cellules endothéliales, avec production accrue de cytokines pro inflammatoires et de ROS ce qui provoque un stress oxydatif et des altérations tissulaires.

En effet, il a été constaté que la carence en magnésium provoque une involution de la taille du thymus, ce qui retentit sur son bon fonctionnement.

L'injection intraveineuse de magnésium est connue pour son effet sur le soulagement des crises d'asthme. Cet effet thérapeutique résulte du fait que le magnésium est impliqué dans la modulation de la contractilité des muscles lisses et la limitation de la libération des mastocytes. (142)

b-Immunité adaptative:

Le magnésium joue un rôle important dans la différenciation, le développement et la prolifération des lymphocytes T. Il intervient également dans la synthèse des immunoglobulines en tant que cofacteur.

En effet, le magnésium et la vitamine D agissent en étroite corrélation, de telle façon que le Mg est essentiel pour transformer la vitamine D en sa forme active. Cette interaction étroite entre le magnésium et la vitamine D est essentielle dans le cadre de la lutte contre les infections. (143)

Il existe une corrélation entre le magnésium, l'exercice physique intense et l'immunité. En effet, chez les sportifs de haut niveau, l'exercice prolongé et intensif provoque une immunosuppression temporaire et une diminution considérable du taux de magnésium du fait du déplacement du magnésium vers l'espace intracellulaire et l'épuisement du réservoir érythrocytaire. Cette immunosuppression transitoire provoque une altération de la fonction des cellules NK, une diminution des lymphocytes TCD8 et une élévation des hormones de stress. Cependant cette perturbation même transitoire peut des fois être suffisante pour déclencher un épisode infectieux surtout des voies respiratoires supérieures chez le sportif. (144)

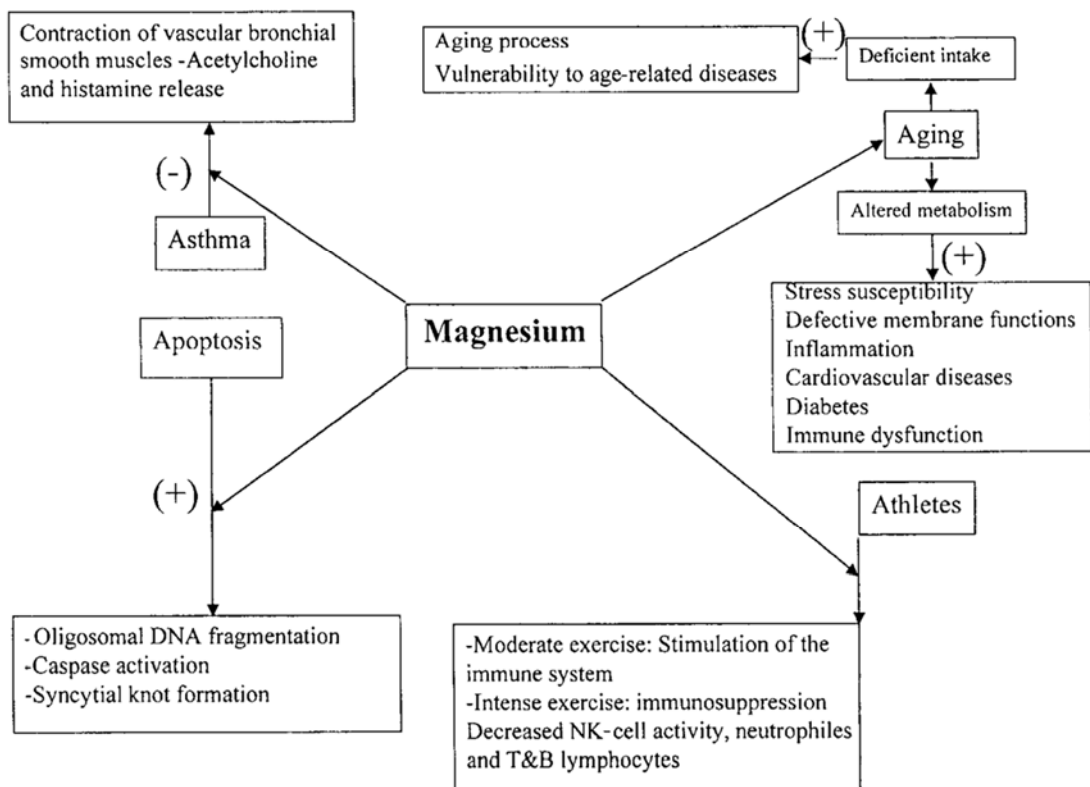


Figure 42: Magnésium et immunité. (142)

Partie C:
Recommandations de la
supplémentation:

I-VITAMINE D:

1-Les personnes concernées par la supplémentation:

L'exposition au soleil et l'alimentation peuvent être parfois insuffisantes pour un taux correct en vitamine D. C'est pour cette raison que la supplémentation peut être nécessaire.

Les personnes à risque de développer une carence en vitamine D sont:

- Les nouveau-nés et les nourrissons.
- Les femmes enceintes et allaitantes.
- Les femmes ménopausées.
- Les personnes âgées.
- Les personnes présentant des anomalies de malabsorption.
- Les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

	Taux sérique de 25OHD	Impact sur l'os
Carence	< 25 nmol/L < 10 ng/mL	Défaut de minéralisation
Insuffisance	< 50 nmol/L < 20 ng/mL	Augmentation du remodelage osseux et/ou de la PTH
Taux optimaux	50 - 75 nmol/L 20 - 30 ng/mL	Remodelage osseux et PTH normaux
	> 75 nmol/L 30 ng/mL	Taux cible chez les sujets âgés fragiles
Limite supérieure	125 nmol/L 50 ng/mL	Effets secondaires potentiels

Tableau 8 : Définitions des seuils vitaminiques et leurs retentissements osseux.(145)

2-Contre-indications:

Les personnes présentant:

- Une hypercalcémie.
- Une hypercalciurie;
- Antécédents de calculs rénaux calciques.

3-Recommandations de la supplémentation:

Il est recommandé une supplémentation par la vitamine D3 plutôt que la D2 à cause de sa demi-vie plus longue.

Au maroc on dispose de la vitamine D3 sous 2 formes: Soit en gouttes avec un flacon qui contient 500 gouttes avec 200UI chacune, ou en ampoules buvables qui contiennent 25 000 UI chacune.

Puisque la vitamine D est liposoluble, donc sa prise doit être de préférence au milieu d'un repas contenant des lipides.

Plusieurs schémas de supplémentation ont été proposés, au Maroc ces recommandations ont été adaptées selon la disponibilité du marché.

Les études ont montré que la concentration de la vitamine D est plus élevée lors des prises journalières que lors de prise unique, sauf que pour les personnes avec mauvaise observance thérapeutique on privilégie la prise unique.

	Taux de 25OHD en ng/mL			
	25OHD ≤ 10	10 < 25OHD ≤ 20	20 < 25OHD < 30	Traitement d'entretien
Ampule de 25 000 UI	Deux ampoules par semaine pendant huit semaines	Deux ampoules par semaine pendant six semaines	Deux ampoules par semaine pendant quatre semaines	Une ampoule mensuelle
Goutte de 100 UI	Dix à vingt gouttes par jour pendant trois mois	Cinq à dix gouttes par jour pendant trois mois	Cinq gouttes par jour pendant trois mois	Quatre à six gouttes par jour

Tableau 9 : Recommandations de la supplémentation en vitamine D. (145)

II-VITAMINE C:

1-Les personnes concernées:

Les personnes qui ont des besoins élevés de vitamine C nécessitent une supplémentation, par exemple lors de la grossesse, les infections, chez les personnes tabagiques ou lors de la saison de la grippe pour booster l'immunité.

2-Contre-indications et précautions d'utilisation:

a-Contre indications:

- Insuffisance rénale sévère.
- Phénylcétonurie si présence d'aspartam dans le complément.
- Néphrolithiase ou ATCDs de néphrolithiase surtout si l'origine du calcul est oxalo-calcique.

b-Précautions:

En cas de prise supérieure à 2g, la vitamine C peut fausser le résultat de certaines analyses comme la glycémie, la glycosurie et la créatinine.

- Si surcharge en fer, il faut éviter de prendre la vitamine C car elle augmente son absorption.
- Ne pas dépasser une prise d'un gramme par jour les sujets souffrants de déficit en G6PD.
- La concentration de ciclosporine est diminuée si associée avec la vitamine C.
- Les présentations de vitamine C sur le marché sont généralement associées au sodium donc il faut prendre des précautions chez les patients souffrant d'HTA.

3-Recommandations de la supplémentation:

Groupes de population:	Apport recommandé en mg/j
1 à 3 ans	20
4 à 6 ans	30
7 à 10 ans	45
11 à 14 ans	70
15 à 17 ans	100
>18ans	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	170

Tableau 10 : Recommandations de la supplémentation en vitamine C. (146)

III-VITAMINE A:

1-Les personnes concernées:

La supplémentation en vitamine A n'est pas obligatoire chez les adultes, vu que l'alimentation est suffisante pour combler les besoins du corps humain et les réserves hépatiques sont suffisantes pour une longue période.

Au Maroc et suite aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé la supplémentation est nécessaire pour les enfants de 6 mois puis à 12 mois, et se fait au centre de santé. (147)

2-Contre indications:

La vitamine A est strictement contre indiquée chez la femme enceinte, vu le risque tératogène, ainsi que la consommation d'aliments riches en vitamine A comme le foie doit être limitée.

3-Recommandations de supplémentation:

Il existe sur le marché des ampoules buvables de 100 000 UI.

Les doses recommandées chez:

L'enfant de 6 mois: 100 000 UI

L'enfant de 12 mois ou plus et adulte: 200 000 UI

IV-VITAMINE E:

1-Les personnes concernées:

Lorsqu'on maintient un régime alimentaire équilibré, il est rare d'avoir un déficit en vitamine E. De ce fait, toute supplémentation en vitamine E n'est pas recommandée sans avis médical.

2-Contre indications:

L'association de la vitamine E avec des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est contre-indiquée en raison du risque hémorragique.

Il est également contre indiqué chez les personnes ayant un ATCD d'AVC hémorragique ou d'ulcère gastro-duodéal.

3-Recommandations de supplémentation:

La vitamine E se présente sous forme de comprimés ou de solution huileuse buvable.

L'apport nutritionnel recommandé par jour est de 15 mg/j soit 22,5 UI.

Des doses de 65 mg soit 100 UI sont possibles pour un effet antioxydant.
(148)

V-ZINC:

1-Les personnes concernées:

Les personnes nécessitant une supplémentation en zinc sont les personnes âgées et celles souffrant de problèmes de la peau. On retrouve également les personnes avec des besoins augmentés, ou qui ont des apports diminués

De plus, depuis 2020, le zinc fait partie du protocole national du traitement du Covid.

2-Contre indications:

Sauf allergie à l'un des constituants du complément de zinc, il n'existe pas de contre indications à sa supplémentation. Sauf qu'il faut faire attention à certaines associations médicamenteuses, vu que le zinc diminue l'absorption des fluoroquinolones, des cyclines, et des biphosphonates. C'est pour cette raison qu'il est conseillé de prendre le zinc à distance de ces médicaments.

En effet, pour une absorption optimale du zinc, il est préférable de le consommer à deux heures du repas. Il faut également faire attention à la prise de fer, la caféine, les médicaments anti-acides et le calcium qui diminuent l'absorption du zinc.

3-Recommandations de supplémentation:

Chez l'homme adulte, l'apport en zinc recommandé est de 9 à 14 mg/j alors que chez la femme non enceinte il est compris entre 7,5 et 11 mg/j.

Il ne faut pas dépasser 40 mg de zinc par jour.

VI-SÉLÉNIUM:

1-Les personnes concernées:

Une supplémentation en sélénium peut concerner:

- Les sujets vivants dans des régions où le sol est faible en sélénium.
- Les sujets souffrant de problèmes de malabsorption ou qui prennent des médicaments entravant l'absorption intestinale.

2-Les contre indications:

Il n'existe pas de contre indications pour la consommation de sélénium sauf pour les hommes en âge de développer un cancer de la prostate où sa prise est déconseillée. Des études contradictoires sur ce sujet ont montré que le sélénium surtout si associé à la vitamine E augmente l'incidence du cancer de prostate. Au contraire, d'autres études n'étaient pas du même avis. Donc, il est préférable d'éviter la supplémentation en sélénium chez les hommes, et de se contenter seulement de son apport alimentaire.

3-Recommandations de supplémentation:

Différentes formes de sélénium existent sur le marché: comprimés, gélules, ou solutions buvables. Il peut être seul ou en association avec d'autres micronutriments.

L'apport conseillé est de 55 µg par jour chez l'adulte. Il ne faut pas dépasser une dose de 300µg, vu le risque toxique. (149)

VII-CUIVRE:

1-Les personnes concernées:

Il n'y a aucun intérêt à prendre des compléments de cuivre, car une alimentation équilibrée couvre largement les besoins journaliers de l'organisme en cuivre.

2-Contre indications:

Pour les femmes enceintes et allaitantes et les personnes atteintes de néphropathies ou hépatopathies ne doivent pas consommer une quantité qui dépasse 3 mg /j de cuivre.

La prise de cuivre est également contre-indiquée chez les personnes souffrant de maladies de surcharge du foie.

Il est conseillé de garder les compléments à base de cuivre hors de la portée des enfants, en raison de sa toxicité majeure à des doses élevées pour l'organisme.

Les signes de toxicité sont: les hémorragies, les vomissements, la diarrhée, et les atteintes hépatiques.

3-Recommandations de supplémentation:

Les formes de cuivre qui existent sur le marché sont: les gélules, les comprimés.

La dose de cuivre à ne pas dépasser est de 1,5 à 3 mg par jour y compris celui contenu dans l'alimentation. (150)

VIII-MAGNÉSIUM:

1-Les indications:

- Crampes musculaires.
- Sportifs de haut niveau.
- Les personnes diabétiques qui sont sujettes à la carence.
- Femmes souffrant de syndrome prémenstruel.
- Il existe des preuves suggestives mais non concluantes sur l'effet du magnésium sur l'anxiété minime, le stress et l'insomnie. (151)

2-Les contre indications:

Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, la supplémentation en magnésium est déconseillée.

Le magnésium ne doit pas être associé aux antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones car il réduit leur absorption.(152)

3-Recommandations de supplémentation:

Il existe plusieurs formes de magnésium disponibles sur le marché:

Forme	Biodisponibilité	Teneur en Mg élémentaire
Bisglycinate de magnésium	Très élevée	16 %
Citrate de magnésium	Très élevée	16,2 %
Aspartate de magnésium	Très élevée	7,5 %
Lactate de magnésium	Très élevée	12 %
Glycérophosphate de magnésium	Elevée	12,4 %
Chlorure de magnésium	Elevée	12 %
Pidolate de magnésium	Elevée	8,7 %
Gluconate de magnésium	Elevée	5,4 %
Oxyde de magnésium	Faible	60,3 %
Hydroxyde de magnésium	Faible	41,5 %
Carbonate de magnésium	Faible	40 %

Tableau 11 : Formes de magnésium.(153)

Les formes organiques sont mieux absorbées que les formes inorganiques.

Étant un neuro-excitateur, l'aspartate de magnésium peut être toxique, donc il est à éviter.

Le phosphate de magnésium s'accumule avec le phosphore alimentaire, donc il est préférable de l'éviter chez les patients avec une fonction rénale altérée.

Les sels de magnésium à effet laxatif doivent être consommés avec modération sans dépasser les doses maximales: le phosphate, le glycérophosphate, le chlorure de magnésium, le carbonate, le sulfate, le citrate et le lactate.

Le glycinate et bisglycinate de magnésium ainsi que le Citrate de magnésium sont des formes intéressantes vu leurs biodisponibilités élevées et leurs effets secondaires limités.

En raison de la solubilité du magnésium, les suppléments effervescents ou sous forme de granules ont une meilleure biodisponibilité que les comprimés ou gélules.

Les suppléments de magnésium associés à la taurine et la vitamine B sont plus efficaces car ils représentent des facteurs de la synthèse de la sérotonine, la mélanine et du GABA. (154)

Les références nutritionnelles du magnésium sont de:

- Hommes: 420 mg/j
- Femmes: 320 mg/j
- Femmes enceintes et adolescents: 400 mg/j



Conclusion:

Le système immunitaire subit une série de changements au cours de la vie, il se développe pendant l'enfance puis atteint potentiellement sa fonction maximale à partir du début de l'âge adulte. Le système immunitaire est orchestré par de nombreux organes, cellules et molécules qui fonctionnent en harmonie pour assurer une réponse immunitaire adéquate.

Par ailleurs, les micronutriments et leur place dans l'immunité étaient le souci de plusieurs chercheurs surtout après la pandémie Covid. Notre thèse s'est intéressée au rôle de la vitamine C, la vitamine D, la vitamine E, le magnésium, la vitamine A, le zinc et le sélénium dans le soutien du système immunitaire en se basant sur plusieurs études et essais cliniques. Cependant certains mécanismes d'action de ces micronutriments ne sont toujours pas expliqués et exigent d'autres études plus approfondies.

La supplémentation en micronutriments semble alors un moyen sûr et peu coûteux pour le soutien d'un fonctionnement optimal du système immunitaire. Par ailleurs, cette supplémentation doit respecter les normes, les indications et les doses pour éviter les effets néfastes sur la santé que peut engendrer la toxicité de ces éléments. Ainsi que toute supplémentation doit obligatoirement s'ajouter à une alimentation saine et équilibrée qui elle seule peut subvenir aux besoins journaliers du corps humain.

Il est essentiel de reconnaître que la supplémentation nutritionnelle ne limite pas la survenue d'infections et ne les guérit pas, mais permet de diminuer les symptômes, améliore le pronostic, facilite la guérison et augmente la tolérance du système immunitaire en empêchant le corps de trop réagir ce qui peut déclencher les maladies auto-immunes.



Résumés

RÉSUMÉ:

Titre: Micronutrition et immunité

Auteur: Alaoui Salma

Directeur de la thèse: Pr Souad Benkirane

Mots clés: Micronutriments - système immunitaire- supplémentation

Le système immunitaire comprend de nombreux organes, de cellules et de molécules qui fonctionnent en harmonie pour assurer une défense contre les agents pathogènes d'origine endogène ou exogène.

Objectif: mettre le point sur le rôle des micronutriments dans l'immunité.

Plusieurs facteurs influencent la réponse immunitaire parmi eux les micronutriments. Nous avons détaillé dans notre thèse le rôle de la vitamine D, la vitamine C, le zinc, la vitamine A, la vitamine E, le cuivre et le sélénium dans le soutien de la réponse immunitaire, ainsi que les preuves disponibles concernant la supplémentation et ses effets sur les cellules immunitaires.

Par ailleurs, il est primordial de maintenir une alimentation équilibrée et saine, qui seule peut être suffisante pour un apport journalier en micronutriments. Toutefois, une supplémentation en micronutriments peut être nécessaire pour compenser la carence.

Il est important de noter que la supplémentation en micronutriments n'est pas complètement anodine, donc leur prescription doit être justifiée avec des doses adaptées à l'âge et les besoins de chaque personne pour éviter la toxicité qui, parfois, peut être grave.

ABSTRACT:

Title: Micronutrition and immunity

Author: Alaoui Salma

Thesis director: Pr Souad Benkirane

Key words: Micronutrients - immune system - supplementation

The immune system includes many organs, cells and molecules that work in harmony to provide defense against pathogens of endogenous or exogenous origin.

Objective: to review the role of micronutrients in immunity.

Several factors influence the immune response among them micronutrients. We have detailed in our thesis the role of vitamin D, vitamin C, zinc, vitamin A, vitamin E, copper and selenium in supporting the immune response, as well as the available evidence regarding supplementation and its effects on immune cells.

In addition, it is essential to maintain a balanced and healthy diet, which alone can be sufficient for a daily intake of micronutrients. However, micronutrient supplementation may be needed to compensate for the deficiency.

It is important to note that micronutrient supplementation is not completely harmless, so their prescription must be justified with doses adapted to the age and needs of each person to avoid toxicity which, sometimes can be serious.

ملخص

عنوان: التغذية الدقيقة والمناعة

الكاتب: العلوي سلمى

مدير الرسالة: الأستاذة سعاد بنكيران

الكلمات الدالة: مغذيات دقيقة - جهاز مناعة - مكملات.

يشتمل جهاز المناعة على العديد من الأعضاء والخلايا والجزيئات التي تعمل في وئام لتوفير الدفاع ضد مسببات الأمراض من أصل داخلي أو خارجي.

الهدف: مراجعة دور المغذيات الدقيقة في المناعة.

هناك عدة عوامل تؤثر على الاستجابة المناعية من بينها المغذيات الدقيقة. لقد شرحنا في أطروحتنا بالتفصيل دور فيتامين د وفيتامين ج والزنك وفيتامين أ وفيتامين هـ والنحاس والسيلينيوم في دعم الاستجابة المناعية ، بالإضافة إلى الأدلة المتوفرة بخصوص المكملات وتأثيراتها على الخلايا المناعية.

بالإضافة إلى ذلك ، من الضروري الحفاظ على نظام غذائي متوازن وصحي ، والذي يمكن أن يكون وحده كافياً لتلبية الحاجيات اليومية من المغذيات الدقيقة. ومع ذلك ، قد تكون هناك حاجة لمكملات المغذيات الدقيقة للتعويض عن النقص.

من المهم ملاحظة أن مكملات المغذيات الدقيقة ليست ضارة تماماً ، لذلك يجب تبرير وصفها بجرعات تتناسب مع عمر واحتياجات كل شخص لتجنب السمية التي ، في بعض الأحيان يمكن أن تكون خطيرة.



Bibliographie

- [1] Présentation du système immunitaire - Troubles immunitaires - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-immunitaire>
- [2] Organes lymphoïdes primaires et secondaires — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit%C3%A9-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lympho%C3%BDides/fiches-organes-et-tissus-lympho%C3%BDides/les-organes-lympho%C3%BDides>
- [3] THAPA P, FARBER DL. THE ROLE OF THE THYMUS IN THE IMMUNE RESPONSE. Thorac Surg Clin. mai 2019;29(2):123-31.
- [4] Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure and function of the immune system in the spleen. Sci Immunol. 1 mars 2019;4(33):eaau6085.
- [5] Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node. Nat Rev Immunol. sept 2020;20(9):566-78.
- [6] Anjuère F, Czerkinsky C. Immunité muqueuse et vaccination. médecine/sciences. 1 avr 2007;23(4):371-8.
- [7] Hématopoïèse. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se&oldid=195044640>
- [8] Boisset JC, Robin C. Origine endothéliale des cellules souches hématopoïétiques - La preuve en image. médecine/sciences. 1 oct 2011;27(10):875-81.
- [9] Lymphocyte | Description & Functions | Britannica [Internet]. [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/lymphocyte>

- [10] Hurtado-Nedelec M, Dang PMC, Monteiro RC, Benna JE, Gougerot-Pocidalo MA. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. Rev Francoph Lab. 1 avr 2014;2014(462):25-38.
- [11] Dumas A, Pouliot M. Le neutrophile : ennemi ou ami ? médecine/sciences. 1 août 2009;25(8-9):699-704.
- [12] Gougerot-Pocidalo MA, El Benna J, My-Chan Dang P, Elbim C. Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. médecine/sciences. mai 2007;23(5):464-5.
- [13] Pellefigues C. Les granulocytes basophiles sont sensibles à une grande diversité de stimulus innés. médecine/sciences. 1 janv 2022;38(1):22-4.
- [14] O D. Les cellules présentatrices d'antigènes (I) : cellules dendritiques [Internet]. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. 2021 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/2021/05/les-cellules-presentatrices-dantigenes-i-cellules-dendritiques/>
- [15] Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. Nat Rev Immunol. juin 2017;17(6):349-62.
- [16] Wu Y, Hirschi KK. Tissue-Resident Macrophage Development and Function. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2021 [cité 11 janv 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.617879>
- [17] Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GRS. The role of macrophages in the resolution of inflammation. J Clin Invest. 1 juill 2019;129(7):2619-28.
- [18] Cellules dendritiques - ressource — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-cellules-immunitaires/cellules-dendritiques-ressource>

- [19] [Info E rédactionnelle de N. Cellules dendritiques \[Internet\]. Nutrixel Info. \[cité 13 janv 2023\]. Disponible sur: https://nutrixel-info.fr/index/cellules-dendritiques/](https://nutrixel-info.fr/index/cellules-dendritiques/)
- [20] Narni-Mancinelli É, Ugolini S, Vivier É. Les cellules natural killer - Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. médecine/sciences. 1 avr 2013;29(4):389-95.
- [21] [Interférons \[Internet\]. Pharmacorama. 2016 \[cité 17 janv 2023\]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interferons/](https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interferons/)
- [22] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. Inflamm Res. 1 juill 2013;62(7):641-51.
- [23] Figure 1. Le système du complément. La voie classique est initiée par... [Internet]. ResearchGate. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Le-systeme-du-complement-La-voie-classique-est-initiee-par-la-fixation-du-complexe-C1-a_fig1_320301620
- [24] SIMON M. Les PRR [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html>
- [25] Daugan M, Noe R, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Roumenina LT. Le système du complément - Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. médecine/sciences. 1 oct 2017;33(10):871-7.
- [26] Futura la rédaction de. Définition | CMH - Complexe majeur d'histocompatibilité - HLA - Human Leucocyte Antigen | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-cmh-118/>
- [27] Turner D. The human leucocyte antigen (HLA) system. Vox Sang. juill 2004;87 Suppl1:87-90.
- [28] Les cellules dendritiques - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/40587815-Les-cellules-dendritiques.html>

- [29] L'immunité innée - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/immunité-innée.html>
- [30] Delaunay A. Données nouvelles sur la phagocytose. *Pathobiology*. 1962;25(5):682-707.
- [31] Rosales C, Uribe-Querol E. Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *BioMed Res Int*. 2017;2017:9042851.
- [32] La phagocytose [Internet]. studylibfr.com. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3362707/la-phagocytose>
- [33] L'immunité innée : barrières naturelles et réaction inflammatoire — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <http://accés.ens-lyon.fr/accés/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/immunité-innée>
- [34] Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- [35] Horton MB, Hawkins ED, Heinzel S, Hodgkin PD. Speculations on the evolution of humoral adaptive immunity. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(6):439-48.
- [36] L'immunité adaptative et son utilisation en santé humaine - Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP [Internet]. [cité 6 févr 2023]. 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
- [37] Yang Y, Palm NW. Immunoglobulin A and the microbiome. *Curr Opin Microbiol*. août 2020;56:89-96.

- [38] Jones K, Savulescu AF, Brombacher F, Hadebe S. Immunoglobulin M in Health and Diseases: How Far Have We Come and What Next? Front Immunol. 2020;11:595535.
- [39] Guerrier G. Fonctions de l'immunoglobuline «D. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 janv 1980;20(1):9-11.
- [40] Colas L, Magnan A, Brouard S. Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. Allergy. juin 2022;77(6):1700-18.
- [41] Elsevier. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/les-bases-de-limmunologie-fondamentale-et-clinique>
- [42] Vitamin D Biochemistry [Internet]. News-Medical.net. 2010 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry.aspx>
- [43] Quelle est la différence entre la vitamine D, D2 et D3 ? [Internet]. Conservation Nature. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.conservation-nature.fr/food/difference-vitamine-d-d2-et-d3/>
- [44] Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. The Lancet. 9 janv 1982;319(8263):74-6.
- [45] Santana KV de S de, Oliver SL, Mendes MM, Lanham-New S, Charlton KE, Ribeiro H. Association between vitamin D status and lifestyle factors in Brazilian women: Implications of Sun Exposure Levels, Diet, and Health. eClinicalMedicine. 1 mai 2022;47:101400.
- [46] Souberbielle JC, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. Presse Médicale. 1 oct 2013;42(10):1343-50.
- [47] Prestashop 1.6 A @Bz. Vitamine D : ses bienfaits sur notre santé ! [Internet]. effinov-nutrition. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.effinov-nutrition.fr/blog/vitamine-d-ses-bienfaits-sur-notre-sante--n69>

- [48] Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(18):6573.
- [49] Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences.* déc 2006;22(12):1095-100.
- [50] Vitamine D : de nombreux rôles à jouer pour notre santé [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/vitamine-d-de-nombreux-roles-a-jouer-pour-notre-sante>
- [51] Brandi L. 1alpha(OH)D3 One-alpha-hydroxy-cholecalciferol--an active vitamin D analog. Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. *Dan Med Bull.* nov 2008;55(4):186-210.
- [52] Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Osteopath Med.* 1 mars 2018;118(3):181-9.
- [53] Utilité clinique du dosage de la vitamine D - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/1846839-Utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d.html>
- [54] Figure 17 : Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique,... [Internet]. ResearchGate. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Role-de-la-vitamine-D-dans-le-metabolisme-phosphocalcique-issu-de-Briot-et-al-130_fig6_332401695
- [55] de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* août 2018;34(8):423-7.
- [56] Bostick RM. Effects of supplemental vitamin D and calcium on normal colon tissue and circulating biomarkers of risk for colorectal neoplasms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2015;148:86-95.

- [57] Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol.* févr 2022;196:114735.
- [58] Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Update. *Anticancer Res.* 1 sept 2019;39(9):4627-35.
- [59] Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(18):6483.
- [60] Alfredsson L, Armstrong BK, Butterfield DA, Chowdhury R, de Gruijl FR, Feelisch M, et al. Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2020;17(14):5014.
- [61] Carence en vitamine D - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-d>
- [62] Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc.* 1 mars 2006;81(3):353-73.
- [63] Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res.* oct 2020;152(4):356-67.
- [64] Excès de vitamine D - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/exc%C3%A8s-de-vitamine-d>
- [65] Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 avr 2022;23(2):265-77.
- [66] White JH. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients.* janv 2022;14(2):284.

- [67] VITAMINE D ET IMMUNITÉ | Institut de Jaeger [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.institutdejaeger.com/communications-et-publications/vitamine-d-et-immunite>
- [68] Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 3 nov 2021;11(11):1624.
- [69] Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58-75.
- [70] Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 28 avr 2020;12(5):1248.
- [71] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 3 nov 2018;10(11):1656.
- [72] Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells. *Nutrients*. 22 avr 2015;7(4):3011-21.
- [73] Bae M, Kim H. The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules*. 16 nov 2020;25(22):5346.
- [74] Info E rédactionnelle de N. Vitamine C : un bouclier antioxydant au cœur de nos cellules [Internet]. *Nutrixeal Info*. 2020 [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/dossier-vitamine-c/>
- [75] Burns JJ. Missing step in man, monkey and guinea pig required for the biosynthesis of L-ascorbic acid. *Nature*. 14 sept 1957;180(4585):553.
- [76] Buxeraud J, Faure S. La vitamine C. *Actual Pharm*. 1 mars 2021;60(604, Supplement):S24-6.
- [77] Astuces pour conserver la vitamine C dans les aliments [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2012 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=vitamine_c_page_4_do

- [78] assiette Q dans mon. Les compléments en vitamine C : placebo ou effet anti-fatigue ? [Internet]. Quoi dans mon assiette. 2016 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/vitamine-c-effets-sante-placebo-nutrition/>
- [79] 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*. févr 2020;12(2):292.
- [80] Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. févr 2021;13(2):615.
- [81] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 3 nov 2017;9(11):1211.
- [82] Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*. 21 mai 2020;12(5):1501.
- [83] Carole G. Haute Autorité de santé. 2018;
- [84] Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 9 oct 2019;11(10):2412.
- [85] Deirawan H, Fakhoury JW, Zarka M, Bluth MH, Moossavi M. Revisiting the pathobiology of scurvy: a review of the literature in the context of a challenging case. *Int J Dermatol*. déc 2020;59(12):1450-7.
- [86] 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*. avr 2015;7(4):2574-88.
- [87] Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annu Rev Biochem*. 2016;85(1):765-92.

- [88] Vallance S. Relationships between ascorbic acid and serum proteins of the immune system. *Br Med J*. 13 août 1977;2(6084):437-8.
- [89] Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cité 8 mars 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.574029>
- [90] Vitamine a ou rétinol et vecteur ensemble d'aliments riches en vitamine a. concept de mode de vie sain et de l'alimentation. [Internet]. 123RF. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_79259031_vitamine-a-ou-rétinol-et-vecteur-ensemble-daliments-riches-en-vitamine-a-concept-de-mode-de-vie-sain.html
- [91] Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients*. 18 mai 2021;13(5):1703.
- [92] Vitamine A – Métabolisme [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/vitamine-metabolisme/>
- [93] Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A Metabolism, Action, and Role in Skeletal Homeostasis. *Endocr Rev*. 1 déc 2013;34(6):766-97.
- [94] Barua AB, Olson JA. Retinoyl beta-glucuronide: an endogenous compound of human blood. *Am J Clin Nutr*. avr 1986;43(4):481-5.
- [95] La vitamine A. *Actual Pharm*. 1 juill 2021;60(608):23-6.
- [96] Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 17 oct 2018;10(10):1531.
- [97] Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 20 oct 2020;12(10):3198.

- [98] Mora JR, von Andrian UH. Role of Retinoic Acid in the Imprinting of Gut-Homing IgA-Secreting Cells. *Semin Immunol.* févr 2009;21(1):28-35.
- [99] Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr.* :1-10.
- [100] Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell–related immunity¹²³⁴. *Am J Clin Nutr.* nov 2012;96(5):1166S-1172S.
- [101] Oliveira L de M, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 9 août 2018;2018:3067126.
- [102] Vitamine E [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/>
- [103] Office of Dietary Supplements - Vitamin E [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
- [104] Lim Y, Traber MG. Alpha-Tocopherol Transfer Protein (α -TTP): Insights from Alpha-Tocopherol Transfer Protein Knockout Mice. *Nutr Res Pract.* 2007;1(4):247-53.
- [105] Schmölz L, Birringer M, Lorkowski S, Wallert M. Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem.* 26 févr 2016;7(1):14-43.
- [106] Cuvelier C, Dotreppe O, Diez M, Istasse L. Vitamine E: état des connaissances chez les carnivores domestiques. II Métabolisme, besoins et apports. *Ann Med Veterinaire* [Internet]. 2003 [cité 17 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitamine-E%3A-%C3%A9tat-des-connaissances-chez-les-II-et-Cuvelier-Dotreppe/149f33d1bac98fac3cac78d605a80bda825f32a7>
- [107] Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M, Bott R, Tourniaire F. Can Genetic Variability in α -Tocopherol Bioavailability Explain the Heterogeneous Response to α -Tocopherol Supplements? *Antioxid Redox Signal.* 10 mars 2015;22(8):669.

- [108] Leger CL. La vitamine E : État actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardiovasculaire, biodisponibilité. *Ol Corps Gras Lipides*. 1 mai 2000;7:258-65.
- [109] Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and Cancer Prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog*. avr 2020;59(4):365-89.
- [110] Kemnic TR, Coleman M. Vitamin E Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519051/>
- [111] Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol*. 1 déc 2002;156(11):1002-10.
- [112] Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 1 nov 2018;10(11):1614.
- [113] Tan PH, Sagoo P, Chan C, Yates JB, Campbell J, Beutelspacher SC, et al. Inhibition of NF- κ B and Oxidative Pathways in Human Dendritic Cells by Antioxidative Vitamins Generates Regulatory T Cells¹. *J Immunol*. 15 juin 2005;174(12):7633-44.
- [114] Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. avr 2019;71(4):487-94.
- [115] Maares M, Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*. mars 2020;12(3):762.
- [116] Yanis. Zinc : Un minéral essentiel largement sous-estimé [Internet]. *Equilibres Aliments Terre*. 2022 [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.equilibres-aliments-terre.be/zinc-un-mineral-essentiel-largement-sous-estime/>
- [117] Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr*. mai 2000;130(5S Suppl):1374S-7S.

- [118] METABOLISME DU ZINC.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2021/METABOLISME%20DU%20ZINC.pdf>
- [119] Li Z, Liu Y, Wei R, Yong VW, Xue M. The Important Role of Zinc in Neurological Diseases. *Biomolecules*. janv 2023;13(1):28.
- [120] Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*. juill 2019;10(4):696-710.
- [121] Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci*. 24 oct 2017;18(10):2222.
- [122] Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 25 nov 2017;9(12):1286.
- [123] Figure 1. Selenocysteine and selenomethionine. [Internet]. ResearchGate. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Selenocysteine-and-selenomethionine_fig1_340171528
- [124] selenium-1.jpg (601×583) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.recette247.com/wp-content/uploads/2016/02/selenium-1.jpg>
- [125] Ha HY, Alfulaij N, Berry MJ, Seale LA. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res*. nov 2019;192(1):26-37.
- [126] Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium. *EMC - Endocrinol*. 1 janv 2004;1(1):19-28.
- [127] Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. oct 2015;22(5):392.
- [128] Qazi IH, Angel C, Yang H, Zoidis E, Pan B, Wu Z, et al. Role of Selenium and Selenoproteins in Male Reproductive Function: A Review of Past and Present Evidences. *Antioxidants*. 2 août 2019;8(8):268.
- [129] SELENIUM.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SELENIUM.pdf>

- [130] Vunta H, Belda BJ, Arner RJ, Channa Reddy C, Vanden Heuvel JP, Sandeep Prabhu K. Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(11):1316-23.
- [131] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 1 sept 2018;10(9):1203.
- [132] 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.
- [133] Cuivre : caractéristiques et rôles biologiques - Nutrixeal Info - shop04004.sellbycar.com [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://shop04004.sellbycar.com/content?c=aliments%20riches%20en%20cuivre&id=12>
- [134] Trocello JM, Chappuis P, El Balkhi S, Poupon J, Leyendecker A, Chaine P, et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 2010;31(11):750-6.
- [135] METAB-CUIVRE_2020-2021.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2021/METAB-CUIVRE_2020-2021.pdf
- [136] 533_8_DS3_Poujois.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: https://www.crmrwilson.com/wp-content/uploads/2021/06/533_8_DS3_Poujois.pdf
- [137] Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 20 mai 2020;3(1):74-92.
- [138] M Y. L'importance du magnésium pour les muscles [Internet]. Espace Musculation. 2010 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.espace-musculation.com/magnesium.html>
- [139] Rigaud D. Tube digestif et magnésium. 2000;
- [140] Figure 12: Répartition du magnésium (49). b) L'absorption du magnésium... [Internet]. ResearchGate. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/figure/Repartition-du-magnesium-49-b-Labsorption-du-magnesium-Lintestin-represente-le_fig5_365284683

- [141] magnesium.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://sante-vivante.fr/wp-content/uploads/2018/07/magnesium.pdf>
- [142] Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr.* oct 2003;57(10):1193-7.
- [143] Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients.* 2 févr 2022;14(3):644.
- [144] Laires MJ, Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function.
- [145] Abourazzak FE, Khazzani H, Mansouri S, Ali S, Alla O, Allali F, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



أطروحة

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم: 170

التغذية الدقيقة والمناعة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة سلمى العلوي

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مغذيات دقيقة؛ جهاز مناعة؛ مكملات

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو