

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Immunologie appliquée
Département : Biologie

Thème

Intérêts des vitamines et des sels minéraux pour le système immunitaire

Présenté par :

- BEN MANSOURA Rayene Raoudha
- MESSIS Roumaissa

Devant le jury composé de :

| | | | |
|---------------|--------------|-----|----------------------|
| Torche Asma | Présidente | MCA | Université de Guelma |
| Kaidi Souad | Examinatrice | MCB | Université de Guelma |
| Bouden Ismail | Encadreur | MCB | Université de Guelma |

Juillet 2021



Remerciement

Louange à Allah, seigneur de l'Univers, le tout puissant et miséricordieux, qui m'a inspirée et comblée de ses bienfaits. Je lui en rends grâce.

Que mes remerciements et ma profonde gratitude aillent à :

- *Madame Torche A, enseignante à l'université de Guelma, pour avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury. Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect.*
- *Madame Kaidi S, enseignante au département de biologie, université de Guelma, pour avoir accepté de participer à mon jury.*
- *Monsieur BOUDEN Ismaïl, notre promoteur, pour l'intérêt scientifique qu'il a porté à ce travail. Nous avons bénéficié de ses précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance respect indéfectibles.*
- *Je voudrais également exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à Monsieur Abadlia Sebti et Madame Talbi F, Madame Bouguettaya R et Mademoiselle Bouguettaya M, pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans la préparation du présent mémoire.*

Je tiens à remercier tout particulièrement nos familles qui m'ont accordé la liberté d'action et la patience nécessaire pour réaliser ce travail, de nous encouragée et soutenue. Sans eux, nous n'en serais pas là.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs confiances, conseils, orientations, leurs aides et surtout par leur compétence nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Nos grands remerciements s'adressent à tout le personnel administratif et l'équipe pédagogique de l'université de 08 mai 1945 pour tous les efforts fournis afin d'obtenir une bonne formation.

Notre chaleur remerciement est adressé à :

Les biologistes de promotion 2016/2021 Spécialement « tous les étudiants de master 2 immunologie appliquée »

Finalement on tient à remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Ben Mansoura Rayene Raoudha

Messis Roumaissa



Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont le plus chers dans ma vie.

À la bougie, source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, mon très cher père, je dédie ce modeste travail. Je te souhaite, PAPA, une longue et belle vie.

À la fleur qui rehausse, aromatise et égaie mes jours, et qui veillait des nuits durant, pendant toute mon enfance jusqu'à m'endormir, je dédie ce modeste travail. MAMAN, je te souhaite une vie longue et pleine de bonheur.

*À mes frères: **Mohamed Ilyes** et **Salah Eddine**.*

*À mes sœurs: **Ranim** et **Souha** et **Maysoun**.*

*À mes grand-mères **Akila** et **Mabrouka** et mon grand-père **Bouguettaya Sebtí**,*

*À mon grand-père **Ben Mansoura Ali**, c'est vrai que la mort t'a éloigné de nous, mais tu es toujours près de nous dans nos cœurs gravés et dans chaque prosternation je prie pour toi.*

*À mes cousins : **Elline, Taym, Ali, Rafif, Lydia, Ritej, Hadil, Assile, Mohamed, Mazen, Iyed, Jana, Amani, Serine, Ahmed, Anfel, Zakaria, Hadjer, Chihab, Ishak, Sabri, Chaker**.*

*À mes tante : **Karima, Khaoula, Fadja, Fahima, Wassila, Wahiba, Leila, Warda, Soumia**.*

*À mes oncles : **Waheb, Azzeddine, Mounir, Imed, Adel, Chaher, Nouar, Reda**.*

*À mon promoteur: **Mr BOUDEN Ismail**, pour l'encadrement judicieux dont il m'a honorée pour la préparation du présent mémoire.*

*À toi, ma sœur, **Messis Roumaïssa**. Ensemble nous avons pu réaliser et achever ce travail; votre présence m'a été un grand support. Puisse Allah le Tout Puissant préserver notre amitié.*

*À mes chères amies **ADIB, RANDA, SALMA, RANIA, AJA, RADHOUA, IMENE, RANIA**
En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement*

À la promotion d'immunologie appliquée 2021 sans exception.

À tous ceux qui me sont chers.

RAYENE RAOUDHA



Dédicace

À mon père que j'aime tant. Merci pour votre confiance, votre soutien, votre amour tout au long de ces études, Merci papa pour tes conseils. Si j'en suis arrivée jusque-là, c'est grâce à vous

A Maman, Aucun mot ne sera assez fort pour te remercier de tout ce que tu as fait ces dernières années, pour tout ce que tu fais et ce que tu feras.

A mes frère Mouhamed et Khier Dinne a tous les moments d'enfance passés avec vous mes frères, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé.

Ma grande Sœur Mounira. Je sais enfin ce que sais que le bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je te dis merci.

A ma grand-mère Zineb j'aurais aimé que tu sois avec moi à ce stade de ma vie avec ton rire ridé mais la mort été plus rapide, tu me manqués.

A mes amies Rayen, Rania, Selma, Amel, Imene, Nour , vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

A mes amies, Meriem et warda malgré la distance, nous sommes toujours aussi proches. Merci d'être mes amis

Mes oncle Nour Dinne, Ismaïl, Mahfoude, Salah votre générosités et vos petites attentions qui font toujours plaisir. Et leur femme Souade et Ibtissam, zakia

A mes petite Cousins et Cousines: Hassan, Nadir, Loudjaine (ma petite Sœur), Nidal, Iyade, Daiaa et Wassime , Merci pour tous ces bons moments partagés.

Merci à mon ancien enseignant Boudrouma Rabah de la science naturelle.

Roumaïssa

Résumé

Un apport et un statut inadéquats en vitamines et oligo-éléments peuvent entraîner une immunité supprimée, ce qui prédispose aux infections et aggrave la dénutrition. Les preuves se sont accumulées que chez l'homme, certains nutriments influencent sélectivement la réponse immunitaire, induisent un dérèglement d'une réponse coordonnée de l'hôte aux infections en cas de carence et de surproduction, et cette carence peut avoir un impact sur la virulence d'agents pathogènes par ailleurs inoffensifs. Ainsi, les micronutriments sont nécessaires avec des apports appropriés pour que le système immunitaire fonctionne de manière optimale.

Les données disponibles indiquent un rôle des vitamines (A, D, E, B6, B12, folate et C) et des oligo-éléments (sélénium, zinc, cuivre et fer) sur la réponse immunitaire. Ils contribuent aux défenses naturelles de l'organisme à trois niveaux en soutenant les barrières physiques (peau/muqueuse), l'immunité cellulaire et la production d'anticorps. Les vitamines A, C, E et l'oligo-élément zinc contribuent à renforcer la fonction barrière de la peau. Les vitamines A, B6, B12, C, D, E et l'acide folique et les oligo-éléments fer, zinc, cuivre et sélénium agissent en synergie pour soutenir les activités protectrices des cellules immunitaires. Enfin, tous ces micronutriments, à l'exception de la vitamine C et du fer, sont essentiels à la production d'anticorps. La vitamine B6, le sélénium, le cuivre et le zinc ont un impact direct sur la production d'anticorps ou la prolifération des cellules B, les vitamines A, D et E stimulent la réponse Th2 qui à son tour favorise l'immunité humorale, et les micronutriments restants agissent indirectement par leur rôle dans la synthèse des protéines / la croissance cellulaire.

Mots-clés : Vitamines, Oligo-éléments, Micronutriments, Système immunitaire

Abstract

Inadequate intake and status of vitamins and trace elements may lead to suppressed immunity, which predisposes to infections and aggravates undernutrition. Evidence has accumulated that in humans certain nutrients selectively influence the immune response, induce dysregulation of a coordinated host response to infections in cases of deficiency and oversupply, and that deficiency may impact virulence of otherwise harmless pathogens. Thus, micronutrients are required at appropriate intakes for the immune system to function optimally.

Available data indicate a role of vitamins (A, D, E, B6, B12, folate, and C), and trace elements (selenium, zinc, copper, and iron) on the immune response. They contribute to the body's natural defences on three levels by supporting physical barriers (skin/mucosa), cellular immunity and antibody production. Vitamins A, C, E and the trace element zinc assist in enhancing the skin barrier function. The vitamins A, B6, B12, C, D, E and folic acid and the trace elements iron, zinc, copper and selenium work in synergy to support the protective activities of the immune cells. Finally, all these micronutrients, with the exception of vitamin C and iron, are essential for antibody production. Vitamin B6, selenium, copper and zinc have a direct impact on antibody production or B-cell proliferation, vitamins A, D and E stimulate Th2 response which in turn promotes humoral immunity, and the remaining micronutrients act indirectly by their roles in protein synthesis / cell growth.

Overall, inadequate intake and suppressed immunity, which predisposes to infections and aggravates malnutrition. Therefore, supplementation with these selected micronutrients can support the body's natural defence system by enhancing all three levels of immunity.

Keywords: Vitamins, Trace elements, Micronutrients, Immune system.

ملخص

يمكن أن يؤدي تناول الفيتامينات والمغذيات الدقيقة بكمية غير كافية إلى ضعف المناعة ، مما يؤدي إلى الإصابة بالعدوى ويزيد من سوء التغذية. لقد اجتمعت الأدلة على أن بعض العناصر الغذائية عند البشر تؤثر بشكل انتقائي على الاستجابة المناعية ، وتؤدي إلى تعطيل استجابة للعدوى في حالات النقص والإفراط في الإنتاج ، وقد يؤثر هذا النقص على حدة ضراوة مسببات الأمراض الغير مؤذية. وبالتالي ، فإن المغذيات الدقيقة ضرورية مع المدخول المناسب لعمل الجهاز المناعي على النحو الأمثل.

تشير البيانات المتاحة إلى دور الفيتامينات (أ ، د ، هـ ، ب 6 ، ب 12 ، حمض الفوليك ، ج) والمغذيات الدقيقة (السيلينيوم والزنك والنحاس والحديد) في الاستجابة المناعية. فإنها تساهم في دفاعات الجسم الطبيعية على ثلاثة مستويات من خلال دعم الحواجز الأولية (الجلد / الغشاء المخاطي) والمناعة الخلوية وإنتاج الأجسام المضادة. تساعد الفيتامينات أ و ج و هـ والزنك على تقوية وظيفة الحاجز الجلدي. تعمل الفيتامينات أ و ب 6 ، ب 12 و ج و د و هـ وحمض الفوليك والمغذيات الدقيقة مثل الحديد والزنك والنحاس والسيلينيوم بشكل متكامل لدعم الأنشطة الوقائية للخلايا المناعية. أخيراً ، كل هذه المغذيات الدقيقة ، باستثناء فيتامين ج والحديد ، ضرورية لإنتاج الأجسام المضادة. للفيتامين ب 6 والسيلينيوم والنحاس والزنك تأثير مباشر على إنتاج الأجسام المضادة أو تكاثر الخلايا ب والفيتامينات أ ، د ، هـ تحفز استجابة الخلايا التائية المساعدة 2 التي بدورها تعزز المناعة الخلوية ، وتعمل المغذيات الدقيقة المتبقية بشكل غير مباشر من خلال دورها في تخليق البروتين / نمو الخلايا.

بشكل عام ، يمكن أن يؤدي تناول هذه الفيتامينات والمعادن بكمية غير الكافية إلى كبت للجهاز مناعي ، مما يؤدي إلى الإصابة بالعدوى ويزيد من سوء التغذية. لذلك ، يمكن أن تدعم المكملات مع هذه المغذيات الدقيقة المختارة نظام الدفاع الطبيعي للجسم عن طريق تحسين مستويات المناعة الثلاثة.

الكلمات المفتاحية : الفيتامينات ، المغذيات الدقيقة ، جهاز المناعة.

| | |
|---|---|
| 7-DHC 7-D α HydroCholest \acute{e} rol | K1 Phytom \acute{e} nadione |
| ALA Acide delta-AminoL \acute{e} vil \acute{e} nique | K2 M \acute{e} naquinones |
| AR Acide R etinoid | K3 M \acute{e} nadione |
| Bi Bismuth | T reg T r \acute{e} gulateurs |
| Cbl Cobalamine | M-CSF Active Human M-CSF protein - Mammalian Expressed Bioactive |
| CPA Cellule P r \acute{e} sentatrice d'Antig \grave{e} ne | NF-kB Nuclear F actor- K appa B |
| CRABP Cellular- R etino \grave{u} le-Acid- B inding- P rotein | Ni Nickel |
| CRBP Cellular- R etinol - B inding- P rotein | -OH Groupement Hydroxyle |
| D3 Chol \acute{e} calcif \acute{e} rol | PGE2 Prostaglandine E2 |
| DC Dendritic Cell | PKC Prot \acute{e} ine K inase C |
| DHA Acide D \acute{e} hydro-L-Ascorbique | PLP Pyridoxal P hosphate |
| DTH Hypersensibilit \acute{e} de T ype retard \acute{e} | PP Vitamine B3 |
| FAD Flavine Ad \acute{e} nine D inucl \acute{e} otide | PTE Phospho T ri E st \acute{e} rases |
| Fe2+ fer ferreux | PTH Para T hyroid H ormone |
| Fe3+ fer ferrique | RBP Retinol- B inding P rotein |
| FMN Flavine M ono N ucl \acute{e} otide | RBP Riboflavine B inding P rotein |
| FPN Ferroportine | ROL Retinol |
| FTG Facteur de Tol \acute{e} rance au Glucose | ROS Reactive O xigen S pecies |
| G-CSF Facteur de S timulation des Colonies de G ranulocytes | SePP S \acute{e} roprot \acute{e} ine P P lasmatique |
| GM-CSF Glycoprot \acute{e} ine M onom \grave{e} re- Cytokine F acteur de C roissance | T3 Triiodothyronine |
| H2O2 peroxyde d'hydrog \grave{e} ne | T4 T \acute{e} t <i>r</i> aiiodothyronine |
| IL-8/ CxCL-8 L'interleukine-8 | LTC Lymphocyte T Cytotoxique |
| | TC TransCobalamines |
| | TGF Transforming G rowth F actor |
| | TH Lymphocytes H elpers |

TNF Tumor Necrosis Factor

TPP Thiamine Pyrophosphate

UI Unité Internationale

UV UltraViolets

UV-B Ultra-Violets B

| <u>Figures</u> | <u>Titre</u> | <u>Page</u> |
|------------------|---|-------------|
| Figure 01 | Structure chimique de la vitamine A et du β -carotène. | 07 |
| Figure 02 | effet de la vitamine A sur les cellules immunitaires | 09 |
| Figure 03 | Vitamine D2 ou ergocalciférol et vitamine D3 ou cholécalficérol. | 13 |
| Figure 04 | Effets de la vitamine D sur le système immunitaire inné et le microbiote intestinal | 16 |
| Figure 05 | Effet de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif | 17 |
| Figure 06 | Structure des différents vitamines de la vitamine E . | 19 |
| Figure 07 | Effet immunomodulateurs de la vitamine E sur les cellules de l'immunité | 22 |
| Figure 08 | Structure générale de la vitamine K. | 25 |
| Figure 09 | Structure de la vitamine K1. | 25 |
| Figure 10 | Structure de la vitamine K2. | 25 |
| Figure 11 | Structure de la vitamine K3 | 26 |
| Figure 12 | Structure chimique de thiamine B1 | 28 |
| Figure 13 | Structure chimique de la riboflavine | 29 |
| Figure 14 | Structure chimique de l'acide nicotinique et de ses dérivés | 30 |
| Figure 15 | Structure chimique de l'acide pantothénique | 32 |
| Figure 16 | Structure chimique des différents vitamines B6 | 33 |
| Figure 17 | Structure chimique de la biotine | 37 |
| Figure 18 | Structure chimique de l'acide folique | 38 |
| Figure 19 | Structure chimique de l'acide cobalamine | 41 |
| Figure 20 | Structure chimique de l'acide ascorbique | 45 |
| Figure 21 | Effet de la vitamine C sur les cellules de l'immunité | 47 |
| Figure 22 | Interférence des minéraux : l'orientation et la position de la flèche | 53 |

| | | |
|------------------|--|-----------|
| | déterminent le degré d'influence d'un minéral sur l'autre. | |
| Figure 23 | Courbe effet biologique d'un oligo-élément en fonction de sa concentration | 54 |
| Figure 24 | Métabolisme de zinc | 57 |
| Figure 25 | Effet du zinc et du couple redox sur la phosphorylation du récepteur | 58 |
| Figure 26 | l'emplacement d'occludines et la protéine zonula occludens ZO-1 dans la jonction serrée. | 60 |
| Figure 27 | Métabolisme de fer | 66 |
| Figure 28 | Métabolisme de cuivre | 73 |

LISTE DE TABTEAUX

| <u>Tableau</u> | <u>Titre</u> | <u>Page</u> |
|-----------------------|---|--------------------|
| Tableau 01 | Les vitamines liposolubles et hydrosolubles | 05 |
| Tableau 02 | Teneur de quelques aliments en vitamine A | 07 |
| Tableau 03 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine A sur la fonction immunitaire | 11 |
| Tableau 04 | Teneur en quelques aliments en vitamine D | 14 |
| Tableau 05 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine D sur la fonction immunitaire | 18 |
| Tableau 06 | Teneur en tocoph érols et tocotri énoles de produits d'origine v ég étale | 20 |
| Tableau 07 | Teneur en tocoph érols et tocotri énoles dans des huiles ou corps gras | 20 |
| Tableau 08 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine E sur la fonction immunitaire | 24 |
| Tableau 09 | Teneur de quelques aliments en Vitamine K | 26 |
| Tableau 10 | Teneur de quelques aliments en B1 thiamine | 28 |
| Tableau 11 | Teneur de quelques aliments en riboflavine | 29 |
| Tableau 12 | Teneur de quelques aliments en niacine | 31 |
| Tableau 13 | Teneur de quelques aliments en acide pantothinique | 32 |
| Tableau 14 | Teneur de quelques aliments en vitamine B6 | 34 |

LISTE DE TABTEAUX

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| Tableau15 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine B6 sur la fonction immunitaire | 36 |
| Tableau16 | Teneur de quelques aliments en biotine | 37 |
| Tableau 17 | Teneur de quelques aliments en folate | 38 |
| Tableau 18 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine B9 sur la fonction immunitaire | 40 |
| Tableau 19 | Teneur en quelques aliments en vitamine B12 | 42 |
| Tableau 20 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine B12 sur la fonction immunitaire | 43 |
| Tableau 21 | Teneur de quelques aliments en vitamine C | 45 |
| Tableau 22 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine C sur la fonction immunitaire | 49 |
| Tableau 23 | Avantages et inconv énients de l'oligoth érapie. | 55 |
| Tableau 24 | Teneur en quelques aliments en zinc (mg/100g) | 56 |
| Tableau 25 | Répartition de zinc dans l'organisme | 57 |
| Tableau 26 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en zinc sur la fonction immunitaire | 62 |
| Tableau 27 | teneur en quelques aliments en fer | 64 |
| Tableau 28 | Répartition de fer dans l'organisme | 66 |
| Tableau 29 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en fer sur la fonction immunitaire | 68 |
| Tableau 30 | Teneur en quelques aliments en cobalt | 69 |
| Tableau 31 | Teneur en quelques aliments en cuivre | 72 |

LISTE DE TABTEAUX

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| Tableau 32 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en cuivre sur la fonction immunitaire | 75 |
| Tableau 33 | Teneur de quelques aliments en s é éni um | 76 |
| Tableau 34 | Répartition de s é léni um dans l'organisme | 77 |
| Tableau 35 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en S é éni um sur la fonction immunitaire | 79 |
| Tableau 36 | Teneur en quelques aliments en magn ési um | 80 |
| Tableau37 | Répartitions de magn ési um dans l'organisme | 81 |
| Tableau 38 | Impacte de la carence et de la suppl émentation en Magn ési um sur la fonction immunitaire | 83 |

Remerciements

Résumé

Abstract

المخلص

Liste d'abréviations

Liste des Figures

Liste des tableaux

| | |
|--|------|
| I. Introduction | -1- |
| II. CHAPITRE I : Les vitamines et l'immunité | |
| 1. Historique | -4- |
| 2. Définition..... | -4- |
| 3. Nomenclature et classification..... | -5- |
| 1. Vitamines liposolubles..... | -6- |
| 1.1. Vitamine A (Rétinol) | |
| A. Généralité | -6- |
| B. intérêt immunitaire..... | -9- |
| 1.2. Vitamine D (Calciférol) | |
| A. Généralité | -12- |
| B. intérêt immunitaire..... | -15- |
| 1.3. Vitamine E (Tocophérol) | |
| A. Généralité | -18- |
| B. intérêt immunitaire..... | -21- |
| 1.4. Vitamine K | |
| A. Généralité | -24- |

| | |
|--|------|
| 2. Vitamine hydrosolubles | -27- |
| 2.1. Vitamine B1 (Thiamine) | |
| A. Généralité | -28- |
| 2.2. Vitamine B2 (Riboflavine) | |
| A. Généralité | -29- |
| 2.3. Vitamine B3/PP (Niacine) | |
| A. Généralité | -30- |
| 2.4. Vitamine B5 (Acide pantothénique) | |
| A. Généralité | -32- |
| 2.5. Vitamine B6 (Pyridoxine) | |
| A. Généralité | -33- |
| B. intérêt immunitaire | -35- |
| 2.6. Vitamine B8/ H (Biotine) | |
| A. Généralité | -37- |
| 2.7. Vitamine B9 (Acide folique) | |
| A. Généralité | -39- |
| B. intérêt immunitaire | -40- |
| 2.8. Vitamine B12 (Cobalamine) | |
| A. Généralité | -41- |
| B. intérêt immunitaire | -43- |
| 2.9. Vitamine C (Acide ascorbique) | |
| A. Généralité | -45- |
| B. intérêt immunitaire | -48- |
| III. CHAPITRE II : Les sels minéraux et l'immunité | |
| 1. Définition | -53- |
| 2. Classification | -54- |
| 3. Métabolisme | -55- |
| 4. Biodisponibilité et interactions entre minéraux | -55- |
| 5. Oligothérapie | -57- |

A. Oligo éléments

1. Zinc

A. Généralité-58-

B. intérêt immunitaire.....-62-

2. Fer

A. Généralité-66-

B. intérêt immunitaire.....-69-

3. Cobalt

A. Généralité-71-

4. Cuivre

A. Généralité-73-

B. intérêt immunitaire.....-76-

5. Sélénium

A. Généralité-77-

B. intérêt immunitaire.....-80-

B. Macro éléments

1. Magnésium

A. Généralité-81-

B. intérêt immunitaire.....-84-

IV. CONCLUSION-87-

Référence bibliographie



INTRODUCTION



Introduction

Dès la naissance, notre corps entouré par nombre illimité d'agents pathogènes dont le seul but est de vivre et de se reproduire dans un environnement chaud, humide et riche en nutriments. Pour lutter contre les micro-organismes pathogènes, le système de défense immunitaire élaboré comprend des barrières physiques et biochimiques, des cellules immunitaires spécialisées et des anticorps qui ciblent spécifiquement le pathogène.

La première ligne de défense est l'immunité innée, qui combine des barrières physiques et biochimiques avec une réponse cellulaire non spécifique à médiation leucocytaire pour se défendre contre les agents pathogènes. Si le pathogène parvient à éviter ces défenses innées, une réponse plus complexe, adaptative et spécifique à l'antigène est déclenchée, médiée par les lymphocytes T et B, qui produisent des anticorps pour cibler et détruire le pathogène. Les deux systèmes protègent également contre les cellules qui peuvent être nocives, telles que les cellules cancéreuses ou précancéreuses.

Une fonction immunitaire optimale dépend d'un système immunitaire sain. Il intervient alors la nutrition adéquate qu'elle assure un bon approvisionnement en sources d'énergie, en macronutriments et en micronutriments.

Le terme micronutriments fait référence aux substances organiques dépourvues de valeur énergétique propre; les vitamines et les minéraux, qui peuvent être divisés en macroéléments (magnésium, potassium....) , en oligoéléments (fer, sélénium, cuivre, zinc...) et en vitamines hydrosolubles (C, B2, B6 et B12, l'acide folique) et liposolubles (A, D, E, bêta-carotène), ils sont extrêmement importants et essentiels pour la croissance, à la fonction immunitaire, au développement du cerveau et à des nombreuses autres fonctions importantes tels que la prévention et la lutte contre les pathologie carencielle

L'apports énergétiques des micronutriments sont inférieurs aux glucides ou aux lipides mais ils constituent des éléments indispensables pour le bon fonctionnement du corps humain, Avoir trop ou pas assez des vitamines et minéraux peut entraîner des effets secondaires négatifs; les carences peuvent survenir par une insuffisance d'apport et un mauvais état nutritionnel, un défaut d'absorption intestinale, une altération de leur métabolisme ou une consommation excessive, ce qui

INTRODUCTION

entraîne des pathologies très graves tels que le rachitisme qu'il est due à la carence en vitamine D chez les enfants...

L'objectif du présent travail est d'essayer d'informer, sur les différentes vitamines et sels minéraux sous un aspect général en décrivant leurs structures chimiques, sources alimentaires, métabolismes et leurs rôles dans l'organisme. Comprendre ces derniers pourrait nous permettre de nous focaliser sur leurs intérêts immunitaire et l'impact de leurs carences et leurs suppléments ouvrir de nouvelles perspectives pour prolonger la durée de vie de l'homme et aussi améliorer sa santé.



CHAPITRE I

Les vitamines et l'immunit é



Les vitamines sont des substances organiques à faible poids moléculaire, sans valeur énergétique propre. Elles sont nécessaires à l'organisme quoique l'homme n'en puisse synthétiser en quantité suffisante.

Les vitamines doivent être apportées en faible quantité dans l'alimentation. Quelques vitamines font exception car il existe pour elles d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires comme l'exposition de la peau aux ultra-violetts solaires pour la vitamine D, synthèse à partir du tryptophane pour la niacine, synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K (Muster, 2008).

1. Historique

En 1912, Casimir Funk, biochimiste polonais, découvre que les aliments renferment des composés azotés issus du son de riz, essentiel à la vie humaine (ASAD, 2005).

Il crée alors, le terme VITAMINES vient du latin « Vita » qui signifie vie, et du suffixe « amine » (nom d'un radical en chimie). En 1922, il s'aperçoit que les vitamines ne sont pas toutes des amines. Treize substances répondent à cette définition (Médart, 2005).

2. Définition

Contrairement à d'autres nutriments (glucides, lipides, protéines), les vitamines sont des micronutriments essentiels qui n'apportent ni énergie ni éléments de croissance. Elles sont pourtant indispensables au bon déroulement du métabolisme dans l'organisme vivant. La quantité réellement requise pour chaque individu est déterminée par différents facteurs tels que l'âge, le sexe, l'environnement, l'état de santé et le stress [2].

Ils constituent un groupe de molécules très hétérogène sur le plan de leurs caractéristiques physicochimiques, de leur métabolisme et de leur mode d'action. (Guilland et Lequeu, 2009).

3. Nomenclature et classification

Les vitamines peuvent être nommées soit par une lettre, soit par leur nom chimique. La correspondance entre ces deux nomenclatures est illustrée par la suite dans le tableau 1 afin de différencier également les vitamines selon leur solubilité

Il y a différentes façons d'indiquer les quantités de vitamines dans les aliments et les médicaments, la forme la plus courante est leur indication en milligrammes (mg) ou microgrammes (μg) en générale, la recherche et la science utilisent aujourd'hui l'unité internationale (UI) [3].

On sépare les vitamines en deux groupes : les vitamines liposolubles (solubles dans les graisses) et les vitamines hydrosolubles (solubles dans l'eau).

- **Les vitamines liposolubles (A, D, E, K)** c'est-à-dire solubles dans les graisses. Le corps est capable de les stocker dans le foie et le tissu adipeux. Elles peuvent donc être responsables d'une intoxication (le plus souvent médicamenteuse) en cas de consommation excessive.
- **Les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B5, PP, B6, B8, B9, B12, C)** sont solubles dans l'eau et facilement excrétées dans les urines. Le corps ne peut pas les stocker; il faut en consommer tous les jours (ASAD, 2005).

Tableau 01 : Les vitamines hydrosolubles et liposolubles (Bermond, 1998).

| Solubilité | Abréviation | Molécule | Unité |
|----------------------|-------------|---------------------------------|-------------------------|
| hydrosolubles | B1 | Thiamine | Mg |
| | B2 | Riboflavine | Mg |
| | PP/B3 | Niacine | Mg |
| | B5 | Acide pantothénique | Mg |
| | B6 | Pyridoxine | Mg |
| | B8/H | Biotine | μg |
| | B9 | Acide folique | μg |
| | B12 | Cobalamine | μg |
| | C | Acide ascorbique | Mg |
| Liposolubles | A | Rétinol | 1UI=0.3 μg |
| | E | Tocophérol | 1UI=1mg |
| | D | Calciférol | 1UI=0.025 μg |
| | K | Phytoménadione Phylloquinone | μg |

1. Vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K ; elles sont solubles dans les lipides et les solvants organiques. Les matières grasses de la ration assurent leur transfert et leur absorption, selon les mêmes mécanismes que les lipides. Elles sont ensuite stockées en quantité relativement importante (variable en fonction de l'apport alimentaire) dans le tissu adipeux et le foie ; elles peuvent donc être administrées de façon discontinue (**Lanenga et al., 1999**).

1.1. Vitamine A (Rétinol)

A. Généralité

Depuis l'antiquité jusqu'à l'époque moderne, plusieurs remèdes naturels contenant la vitamine A ont été utilisés efficacement (d'abord de façon empirique) pour traiter différents problèmes de santé sans toujours connaître leurs principes actifs (**Mccollum et Davis., 1913**).

Dans l'Égypte ancienne, ils traitaient la cécité nocturne en appliquant des extraits de foie cuits sur les yeux. Les grecs à l'époque antique faisaient de même mais en recommandant de plus l'ingestion de foie. Le principe actif du foie est la vitamine A. Cette dernière est absorbée dans l'intestin grêle, et ensuite acheminée au foie via la lymphe et le sang où elle est mise en réserve (**Gagnon, 2004**).

a. Définition

La vitamine A est la première des vitamines liposolubles qui a été découverte et extraite du Jaune d'œuf et du beurre (**Mccollum et Davis., 1913**). Leur structure chimique a été identifiée en 1931 et sa synthèse réalisée en 1947 (**Wolf, 2007**). Elle se présente sous diverses formes, les plus actives sont le rétinol (ROL), l'acide rétinoïque (AR) et les esters de rétinyle. Le bêta-carotène est un précurseur (**ASAD, 2005**).

b. Structure

Les formes commerciales les plus utilisées sont obtenues par synthèse et stabilisées car la vitamine A et ses précurseurs sont instables et peuvent facilement être inactivés par oxydation pendant la récolte et la conservation des végétaux. (Figure 01)

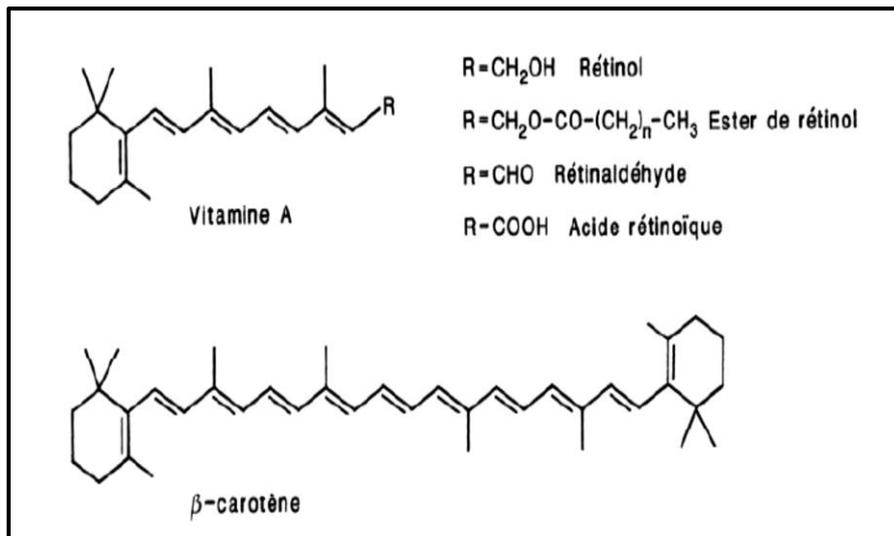


Figure 01 : Structure chimique de la vitamine A et du β -carotène (Ferry, 1999).

c. Source

L'alimentation apporte la vitamine A sous forme de vitamine A préformée (principalement du palmitate de rétinol) dans les produits animaux et sous forme de provitamine A (caroténoïdes) dans les produits végétaux (Tableau 02) (Wolf, 2007).

Tableau 02 : Teneur de quelques aliments en vitamine A (Guilland, 2009).

| Aliments | Teneur (µg ER/100g) | Aliments | Teneur (µg ER/100g) |
|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| • Huile de foie de morue | 30000 | • Camembert | 330 |
| • Foie de veau | 2190 | • Œuf de poule | 270 |
| • Beurre | 590 | • Huile d'olive | 120 |
| • Margarine | 530 | • Lait de femme | 54 |
| • Thon | 450 | • Lait de vache | 32 |

d. Fonctions biologiques

La vitamine A est un nutriment essentiel dont le rôle dans la vision a été pressenti depuis des millénaires. Plus récemment, il est apparu que cette vitamine joue des rôles dans la croissance, la reproduction, l'immunité et la différenciation des épithéliaux (Moï et al., 2007).

- **La vision**

La vision dépend de ces pigments qui sont composés d'une protéine l'opsine et d'un dérivé de la vitamine A. Les opsines existent sous deux formes principales. L'action de la lumière sur la partie "vitamine A" aboutit à un influx nerveux dans le nerf optique, en cas de carence en vitamine A le sujet est atteint de trouble de la vision qui entraîne la cécité. D'autre part les caroténoïdes protègent le cristallin (Head, 1999).

- **Antioxydant**

- La vitamine A n'a pas de propriétés anti oxydantes et une partie du β -carotène alimentaire pourrait être convertie en vitamine A et serait ainsi perdue dans la lutte contre les radicaux libres. Les caroténoïdes dont la vitamine A, sont d'excellents pièges d'espèces radicalaires grâce à leur système conjugué de doubles liaisons. Les caroténoïdes sont les antioxydants liposolubles qui sont une source importante de la vitamine A (Rao et Rao, 2007). Les caroténoïdes sont des éboueurs éminents de l'oxygène singulet et des radicaux pyroxyles (Deaton et Marlin, 2003).
- Il existe plusieurs membres dans la famille des caroténoïdes, mais le plus connu et étudié est le β -carotène qui est un puissant antioxydant capable d'éteindre rapidement l'oxygène singulet (Fusco *et al.*, 2007).
- Le bêta-carotène, ainsi que les autres caroténoïdes sont des agents préventifs contre les cancers grâce à leurs propriétés anti-oxydantes. (Gagnon, 2004)

- **Différenciation cellulaire**

- La vitamine A, au travers de l'acide rétinoïque, est impliquée dans la différenciation cellulaire par son action au niveau des noyaux où elle va agir sur des gènes cibles. Son action passe par des récepteurs nucléaires liant l'acide rétinoïde (Ross *et al.*, 2000). qui vont ensuite moduler la transcription de certains gènes. Ces mécanismes sont développés dans la partie concernant les récepteurs nucléaires.
- La vitamine A joue également un rôle au niveau de la surface cellulaire et dans la glycosylation.
- Concernant la surface cellulaire, la plupart des expériences menées portent sur des cellules en culture et démontrent que l'acide rétinoïque

- augmentait le nombre de « gap junctions » permettant aux cellules de communiquer,
- agissait sur l'adhésion cellulaire et l'inhibition de contact (Wolf, 1984).

B. Intérêt sur l'immunité

Parmi les 700 caroténoïdes connus, seulement 50 ont une activité pro-vitamine A, le β -carotène, la -cryptoxanthine et le -carotène étant les principales molécules de provitamine A (Romanchik *et al.*, 1995). Les caroténoïdes ont un large éventail de fonctions, y compris des fonctions de régulation immunitaire et de stimulation immunitaire en plus des propriétés anti-oxydantes, antimutagènes et anti-cancéreuses (Figure 02)(Bendich, 1989 ; Møller *et al.*, 2000 ; Mora *et al.*, 2008).

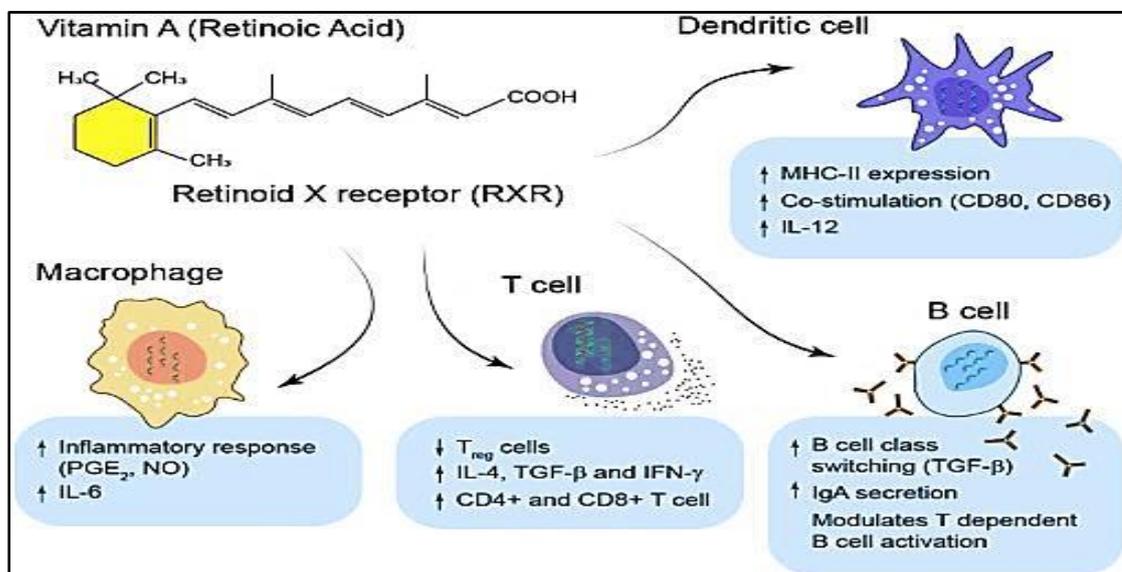


Figure 02 : effet de la vitamine A sur les cellules immunitaires (Bahram, 2021).

a. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité non spécifique

➤ Barrières physiques et biochimiques

- **Entretien des structures et intégrité fonctionnelle des cellules de la muqueuse dans des barrières innées (par exemple, Peau, voies respiratoires)**
 - Différenciation normale du tissu épithélial (Maggini *et al.*, 2008).
 - Acide rétinoïque essentiel pour imprimer les cellules T et B avec une spécificité et des cellules T d'ensemble de l'enregistrement et des cellules IgA+ dans des tissus intestinaux (Biesalski, 2016 ; Sirisinha, 2015).
 - Important pour la réponse immunitaire intestinale, soutenant ainsi la barrière intestinale ; Les caroténoïdes (que ce soit de la provitamine A ou du non-

projecteur a des caroténoïdes) ont des actions immuno-régulatrices, notamment de réduire les effets toxiques de la ROS, la régulation de la fluidité de la communication jonctionnelle de la membrane (**Chew et Park, 2004**).

➤ **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**

- Par exemple, régule le nombre et la fonction des cellules NK contribue à l'activité phagocytaire et oxydative des macrophages (**Maggini et al., 2018 ; Maggini et al., 2008**).

b. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité spécifique

➤ **Effets antimicrobiens**

- Réduit la production IFN- γ (**Haryanto et al., 2015 ; Carr et Maggini, 2017**).

➤ **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**

- Aide à réguler la production d'IL-2 et du pro-inflammatoire TNF- α , qui active l'action microbienne des macrophages
- Impliqué dans l'activité phagocytaire et oxydante des macrophages activés lors de l'inflammation (**Maggini et al., 2008**).

➤ **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**

- Impliqué dans le développement et la différenciation des cellules TH1 et TH2
- Améliore la conversion TGF- β -D dépendante des cellules T naïve aux cellules T régulatrice
- Joue un rôle dans l'acquisition de propriétés mucosal-homing par les cellules T et B (**Maggini et al., 2008**).

➤ **Rôle de la Vitamine A dans production et développement d'anticorps**

- Développement et différenciation des cellules Th1 et Th2 (**Maggini et al., 2008**).
- Maintient une réponse normale médiée par des anticorps en supprimant l'IL-12, TNF- α et l'IFN- γ qui sont des produits de cellules TH1 (**MIC, 2016**).

➤ **Réponses à l'antigène**

- Fonctionnement normal des cellules B, nécessaires à la génération de réponses d'anticorps à l'antigène (**MIC, 2016**).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine A sur le système immunitaire

La vitamine A permet de combattre les infections et augmente ainsi les réponses immunitaires et aide le corps à lutter plus efficacement contre les infections, notamment au niveau des muqueuses intestinales. Un déficit en vitamine A entraîne un déficit de l'immunité cellulaire et une altération de la sécrétion d'anticorps (notamment d'IgA sécrétoire). (Tableau 03) (**Ross et al., 2012**).

Tableau 03 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine A sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Modifiée l'intégrité de l'épithélium muqueux (Calder, 2013 ; Villamor et Fawzi, 2015). • Altération des mouvements de cellules T et B dans l'intestin. (Ross et al., 2012). • La carence rétinolique altère la composition de microbiote et la fonction système immunitaire. (Levy et al., 2016 ; Sirisinha, 2015). • Réduction en nombre et activité des cellules NK (MIC, 2016 ; Calder, 2013). • Altération de la capacité des macrophages aux agents pathogènes de phagocytose (MIC, 2016). • Production accrue de l'IL-12 (favorisant la croissance de la cellule T) et TNF-α (Activation de l'action microbicide des macrophages) (MIC, 2016). • Induit une inflammation et des conditions potentielles inflammatoires existantes (Maggini et al., 2008). • Altération de la balance TH1 / TH2, diminution de la réponse TH2 (Calder, 2013). • Effet défavorable sur la croissance et la différenciation des cellules B (MIC, 2016). • Altération d'immunité à médiation d'anticorps (Maggini et al., 2008). | <ul style="list-style-type: none"> • L'acide rétinol module des microbiotes spécifiques dans l'intestin (Lee et Ko, 2016). • Aide d'inverser les effets indésirables sur les fonctions immunitaires des neutrophiles, des éosinophiles, des cellules NK et des macrophages (Maggini et al., 2008 ; Maggini et al., 2007). • Améliore la réponse des titres d'anticorps aux vaccins (Maggini et al., 2008). |

1.2. Vitamine D (Calciférol)

A. Généralité

A la fin du 17^e siècle, les migrations de la population européenne vers les villes industrialisées avaient comme conséquence l'apparition massive d'une grave maladie osseuse infantile, connue sous le nom du rachitisme. En 1822, un Polonais Jędrzej Śniadecki a supposé que le facteur responsable du rachitisme était lié au manque d'exposition au soleil. En 1919, un berlinois Huldschinsky a réussi à traiter le rachitisme chez les enfants par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) d'une source artificielle. Trois ans plus tard, Hess et Unger ont obtenu le même résultat chez les enfants exposés au soleil sur le toit d'un hôpital new-yorkais. Tous les trois ont prouvé l'efficacité de leurs traitements sur le plan radiologique (**Filipowicz et Więckowski, 1974**).

a. Définition

La vitamine D, ou calciférol, n'est pas à proprement parler une vitamine, mais une pré-pro-hormone, physiologiquement synthétisée dans l'épiderme à partir de son précurseur, le 7-déhydrocholestérol, sous l'effet des ultra-violets B (UV-B) (**Holick, 2008 ;Mallet,2014**).

Il se présente sous deux formes : l'ergocalciférol (la vitamine D2) qui se retrouve dans les végétaux et le cholécalférol (la vitamine D3) provenant des tissus animaux. On la surnomme la « vitamine-soleil » puisque notre peau contient le précurseur de la vitamine D : le 7-déhydrocholestérol. Ce précurseur, sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB), est converti en cholécalférol (qui a une structure similaire au cholestérol). Celui-ci est inactif. Deux étapes d'hydroxylation sont nécessaires pour le rendre actif : la première a lieu dans le foie où il acquiert un premier groupement hydroxyle (-OH) donnant ainsi la 25-hydroxyvitamine D; il s'agit de la forme dosée communément dans le sang. La deuxième transformation se déroule dans les reins où la molécule reçoit un deuxième groupement hydroxyle (**Deluca, 2004**).

Pour quantifier la vitamine D dans le médicament ou l'alimentation, on utilise l'unité internationale (UI) ou le microgramme ; la concentration sanguine est

exprimée en nanomole par litre (nmol/l) ou en nanogramme par millilitre (ng/ml).

Ces unités sont liées par la relation :

100 UI=2,5 µg 1 nmol/l=0,4 ng/ml (Murry, 2011).

b. Structure

Chez l'homme elle existe sous deux formes (Figure 03):

- La vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale, produite sous l'effet des rayons ultraviolets à partir de l'ergostérol (stérol extrait de l'ergot de seigle).
- La vitamine D3 ou cholécalférol, d'origine animale produite à partir de l'irradiation du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) (Holick, 2007).

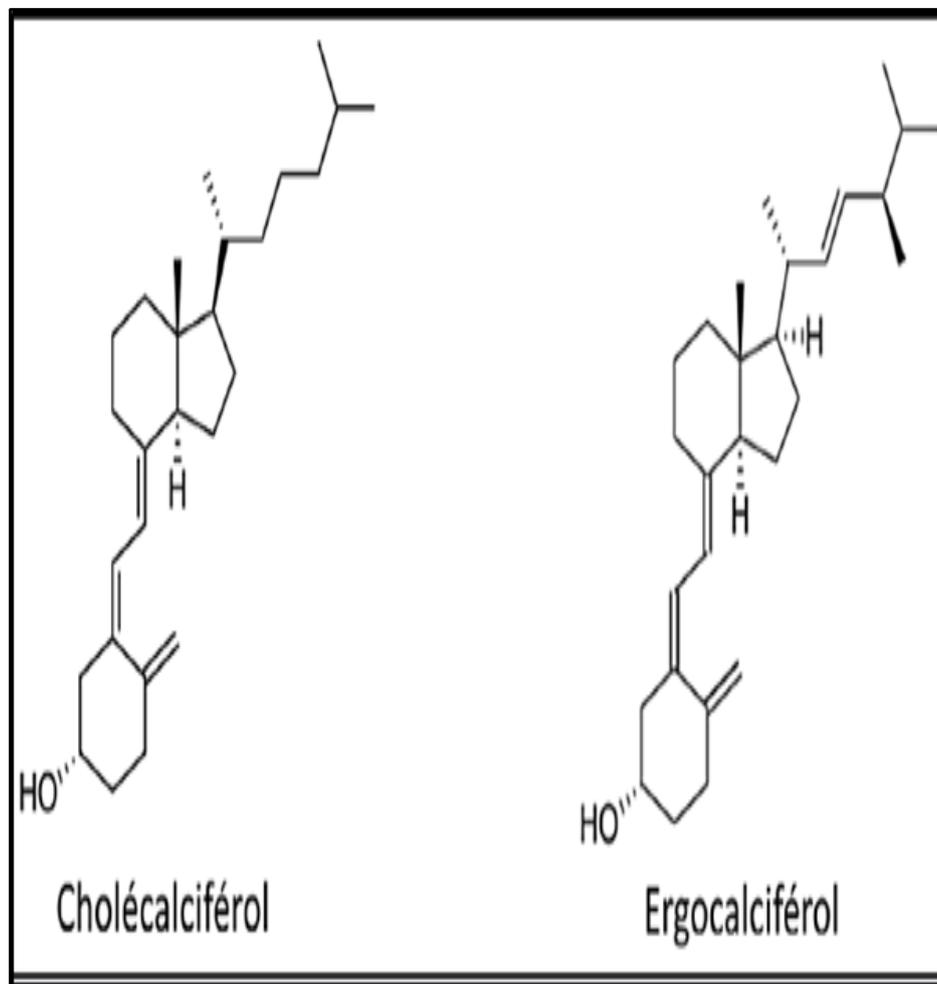


Figure 03 : Vitamine D2 ou ergocalciférol et vitamine D3 ou cholécalférol (Dutau et Lavaud., 2012).

c. Source

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

- Exogène : l'alimentation, y compris les suppléments, apporte D2 et D3 (Tableau 4).
- Endogène : synthèse cutanée de la forme D3 uniquement. (Holick, 2007).

Tableau 04 : Teneur en quelques aliments en vitamine D **Bischoff-Ferrari et al, 2009).**

| | Source | Teneur |
|--------------------|--|--|
| Vitamine D2 | <ul style="list-style-type: none"> • Les sources alimentaires de vitamine D2 sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le champion du monde est le champignon Shitake séché | apporte environ 20 à 25 µg(800-1000UI) pour100 g |
| Vitamine D3 | <ul style="list-style-type: none"> • Huile de foie de morue • Saumon, hareng ou thon sauvage • Sardines à l'huile en boit • Truite • Sole • Brochet • Jaune d'œuf • Foie de veau • Laitage ou céréales enrichis en vitamine D | (20000 UI) pour 100 ml 15 à 25 µg (600-1000 UI) pour 100 g 7,5 µg (300 UI) pour 100g 5 µg (200 UI) pour 100g 2 µg (80UI) pour 100g 2 µg (80UI) pour 100g 2 à 3 µg (80-120 UI) pour 100 0.5 µg (20 UI) pour 100g 1,25 µg (50 UI) pour 100g ou 100ml |

d. Fonctions biologiques

- Au niveau intestinal, elle entraîne une augmentation de l'absorption intestinale de calcium et du phosphore. Au niveau des os et des dents, elle stimule la résorption osseuse et entraîne une minéralisation osseuse. (Gagnon, 2004).
- Elle favorise la réabsorption du phosphore au niveau rénal.

- Elle participe au bon fonctionnement des muscles et à la régulation cardiaque
- Au niveau de la glande mammaire pendant la grossesse et l'allaitement, elle entraîne une augmentation de l'absorption intestinale de calcium. Au niveau du placenta, la vitamine D contrôle le transport du calcium, ce qui contribue au mécanisme de minéralisation du squelette fœtal. Au niveau du muscle, la vitamine D régule la concentration en calcium nécessaire au bon fonctionnement musculaire (**Wolf, 1984**).

B. Intérêts immunitaire

Outre les effets sur le métabolisme calcique et osseux, la vitamine D et surtout son métabolite biologiquement actif 1,25- (1,25(OH)2D3) agissent comme de puissants immunorégulateurs (**Hayes et al., 2003**).

a. L'immunité non spécifique

➤ **Barrières physiques et biochimiques**

- Le calcitriol régule les protéines antimicrobiennes (cathélicidine et β -défensive), responsables de la modification du microbiote intestinal pour une composition plus saine et du soutien de la barrière intestinale (**Biesalski, 2016 ; Clark et Mach, 2016**).
- Ainsi que de la protection des poumons contre les infections (**Gombart, 2009**).
- Maintient la fonction de barrière épithéliale rénale (**Mihajlovic et al., 2017**).
- Améliore la fonction de barrière épithéliale cornéenne (**Yin et al., 2011**).

➤ **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**

- On trouve le récepteur de la vitamine D dans les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques qui s'augmentent la différenciation des monocytes en macrophages (**MIC, 2016**). (Figure 04)
- Le calcitriol favorise le mouvement et la capacité phagocytaire des macrophages (**Haryant et al., 2015**).

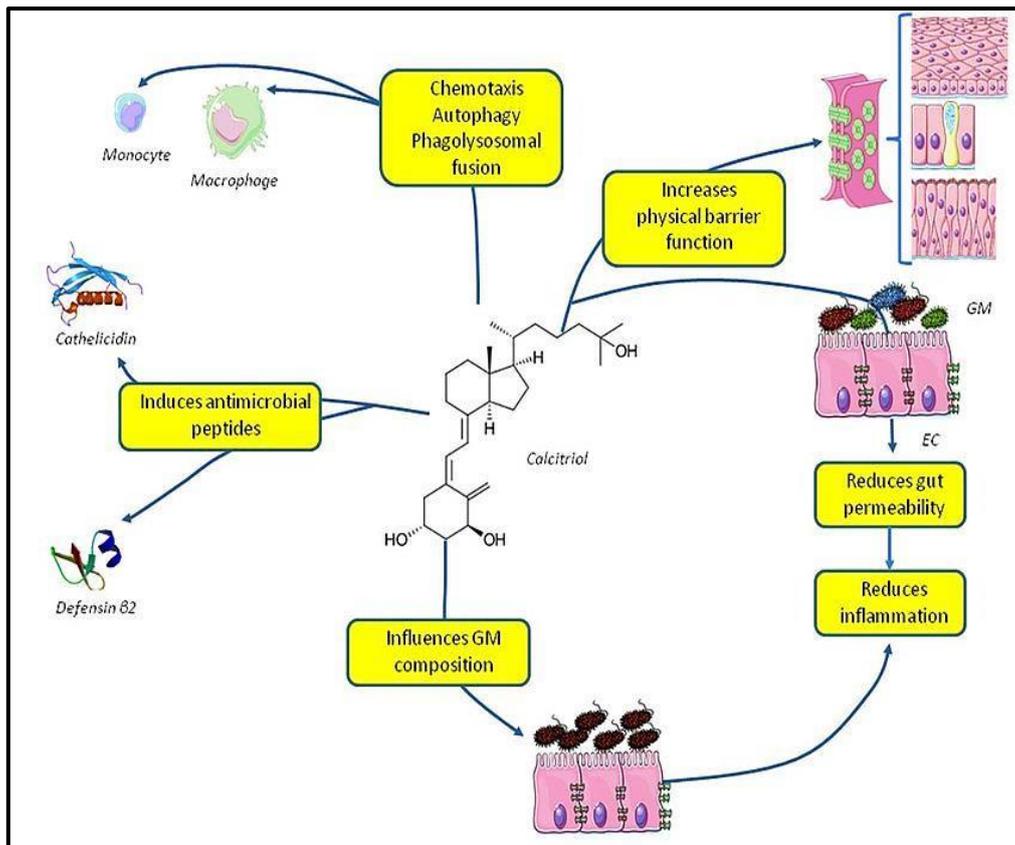


Figure 04 : Effets de la vitamine D sur le système immunitaire inné et le microbiote intestinal. (Sassi, 2018).

b. L'immunité spécifique

➤ Effets antimicrobiens

- Le calcitriol régule l'expression des protéines antimicrobiennes (cathélicidine et défensine), qui tuent directement les agents pathogènes, en particulier les bactéries (MIC, 2016) (Wang *et al.*, 2004).
- Inhibe la production d'IFN- γ (Wu *et al.*, 2019 ; Inoue *et al.*, 1998).

➤ Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation

- Le calcitriol augmente le potentiel d'éclatement oxydatif des macrophages. (Wishart, 2017 ; Tanaka *et al.*, 1991).
- Augmente la synthèse des superoxydes. (Maggini *et al.*, 2008).
- Réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoires et augmente l'expression des cytokines anti-inflammatoires par les macrophages (Wishart, 2017).

➤ Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T

- Homing des cellules T vers la peau. (Sigmundsdottir *et al.*, 2007).
- Le calcitriol inhibe la prolifération des lymphocytes T. (MIC, 2016).

(Tableau 05) (**Autier et al., 2017**).

Tableau 05 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine D sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine D sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation en vitamine D sur la fonction immunitaire |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Altération de composition du microbiote intestinal (Clark et Mach, 2016). • Nombre réduit de lymphocytes (Calder et al., 2007 ; Meghil et al., 2019). • Réduction du poids des organes lymphoïdes (Calder et al., 2007). • Capacités immunitaires altérées des macrophages (y compris les fonctions antimicrobiennes) (Cannell et al., 2006). | <ul style="list-style-type: none"> • Le calcitriol aide à restaurer la fonction immunitaire des macrophages (Cannell et al., 2006). • Aucun effet significatif sur les biomarqueurs de l'inflammation systémique (c.-à-d. TNF-, IL-6) (Autier et al., 2017). |

1.3. Vitamine E (Tocophérol)

A. Généralité

En 1922, l'embryologiste Herbert Evans et son assistante Katherine Bishop, de l'Université de Californie à Berkeley, constatent que chez des rats soumis à un régime appauvri en lipides, les femelles peuvent tomber enceintes mais aucun fœtus ne se développe. Cependant, les grossesses arrivent à terme quand le régime est supplémente avec des feuilles de laitue ou du germe de blé. Les deux scientifiques soupçonnent l'existence d'un composé lipophile qu'ils nomment Facteur X, indispensable au développement du fœtus. En 1924, indépendamment des recherches de H. Evans et K. Bishop, Bennett Sure, de l'Université de l'Arkansas, montre qu'un composé retiré d'un régime alimentaire induit la stérilité chez les rats mâles. Bennett Sure nomme ce composé Vitamine E. Elle reçoit aussi le nom de tocophérol, du grec tokos : progéniture et pherein : porter. H. Evans et Oliver Emerson réussissent à isoler la vitamine E à partir de l'huile germe de blé en 1936, et Erhard Fernholz en détermine la structure en 1938. La même année, le Prix Nobel de chimie Paul Karrer

réalise la synthèse de l'alpha-tocophérol racémique. Ce n'est qu'en 1968 que la vitamine E est reconnue comme un élément nutritif essentiel pour l'homme par le National Research Council des États-Unis. Les circonstances de la découverte de la vitamine E lui ont valu dans le grand public une réputation de vitamine de la fertilité voire de la puissance sexuelle. Historiquement, la vitamine E reste tout de même la vitamine de la reproduction [4].

a. Structure

La vitamine E existe sous huit formes, quatre tocophérols et quatre tocotriénols . Les tocophérols sont des substances constituées par un noyau hydroxychromane et une chaîne latérale saturée phytyle à 16 carbones. Le nombre et la position des groupements méthyle sur le noyau hydroxychromane définissent les différentes formes de tocophérols et tocotriénols. (Figure 06) La forme la plus active est l'alpha-tocophérol que l'on rencontre le plus fréquemment dans la nature.. Les beta et gamma tocophérols ont une activité vitaminique réduite (respectivement 40 et 15 % environ de l'activité de la forme alpha, alors que le delta est pratiquement inactif). Les tocotriénols se distinguent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur la chaîne latérale.

Deux de ces produits possèdent également une certaine activité vitaminique : environ 20% pour l'alpha-tocotriénol et 5% pour le beta-tocotriénol. Les autres sont inactifs (Claude, 2003).

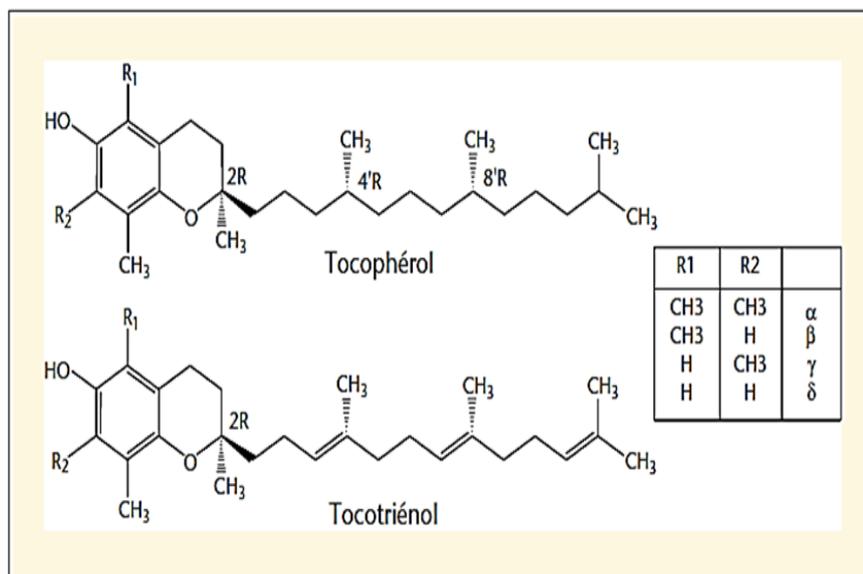


Figure 06 : Structure des différents vitamères de la vitamine E (Martin, 2001).

b. Source

Les tocophérols sont largement répandus dans les produits naturels d'origine végétale ou animale. Les sources alimentaires les plus riches en vitamine E sont les suivants (Tableaux 06 / 07) (Cuvelier *et al.*, 2003).

Tableau 06 : Teneur en tocophérols et tocotriénols de produits d'origine végétale (mg/kg) (Cuvelier *et al.*, 2003).

| Aliment | tocophérols | | | Tocotriénols | |
|---------------|-------------|--------|------|--------------|-------------|
| | α- | β et γ | δ | α- | le β et γ - |
| Blé | 9,0 | 7,7 | 0,3 | 4,2 | 41,9 |
| Orge | 5,7 | 3,9 | 0,3 | 19,5 | 16,9 |
| Maïs | 13,7 | 46,1 | - | - | - |
| Avoine | 3,4 | 1,8 | 0,4 | 8,1 | 1,9 |
| Fève de soja | 4,1 | 19,5 | 4,7 | 03 | 0,8 |
| Huile de maïs | 488,1 | 1015,8 | 31,0 | 14,0 | 17,1 |

Tableau 07 : Teneur en tocophérols et tocotriénols dans des huiles ou corps gras (Cuvelier *et al.*, 2003).

| Aliment | tocophérols (µg/ml) | | | Tocotriénols (µg/ml) | | |
|-----------------------|---------------------|------|----|----------------------|-----|----|
| | A | Γ | Δ | α | γ | Δ |
| Huile de palme | 198 | - | 11 | 210 | 408 | 87 |
| Huile de tournesol | 765 | - | - | - | - | - |
| Beurre de cacao | 14 | 255 | 37 | 9 | - | - |
| Huile de noix de coco | 12 | 517 | 61 | - | - | - |
| Huile de soja | 425 | 68 | 17 | - | - | - |
| Huile de maïs | 263 | 1365 | 88 | - | - | - |

c. Fonction biologique

- **L'anti oxydation**

La vitamine E est un puissant antioxydant qui neutralise les radicaux libres, protégeant ainsi les membranes cellulaires de notre organisme et ralentissant leur vieillissement prématuré, la vitamine E est un des facteurs de contrôle de ces processus auto-oxydatifs de peroxydation des acides gras insaturés. Elle agirait en collaboration étroite avec les autres systèmes de neutralisation de radicaux libres : pyridines dinucléotides réduits, acides aminés soufrés, céruloplasmine transferrine, superoxyde dismutase, glutathion réductase, catalase, vitamine C (régénérant l' α -tocophérol à partir du radical α -tocophéroxyl) acide urique... **(Herbeth et Nicol, 1993).**

- Par leurs propriétés physiques particulières, les tocophérols stabilisent les structures lipidiques membranaires et contribuent notamment à la fluidité et à l'élasticité des hématies. En cas de déficit en vitamine E ces cellules sont plus rigides, plus fragiles et sujettes à l'hémolyse.
- Les dérivés de la vitamine E interviennent dans le métabolisme de l'acide arachidonique et des prostaglandines et jouent aussi un rôle dans l'agrégation plaquettaire.
- Leur présence est nécessaire au fonctionnement mitochondrial (transport des électrons), à la synthèse de l'hème, au métabolisme du fer et au métabolisme des cellules nerveuses.
- Elle améliore la fertilité chez l'homme et chez la femme. **(Herbeth et Nicol, 1993).**

B. L'intérêt immunitaire

Bien que le mécanisme d'action de la vitamine E ne soit pas encore complètement élucidé **(Pallast, 1999)**, il est admis que la vitamine E joue un rôle important dans le fonctionnement normal du système immunitaire (Figure 07) **(Meydani, 2005).**

Il semblerait que la vitamine E soit en effet capable de moduler les fonctions immunes de l'hôte **(Lopez, 2002).**

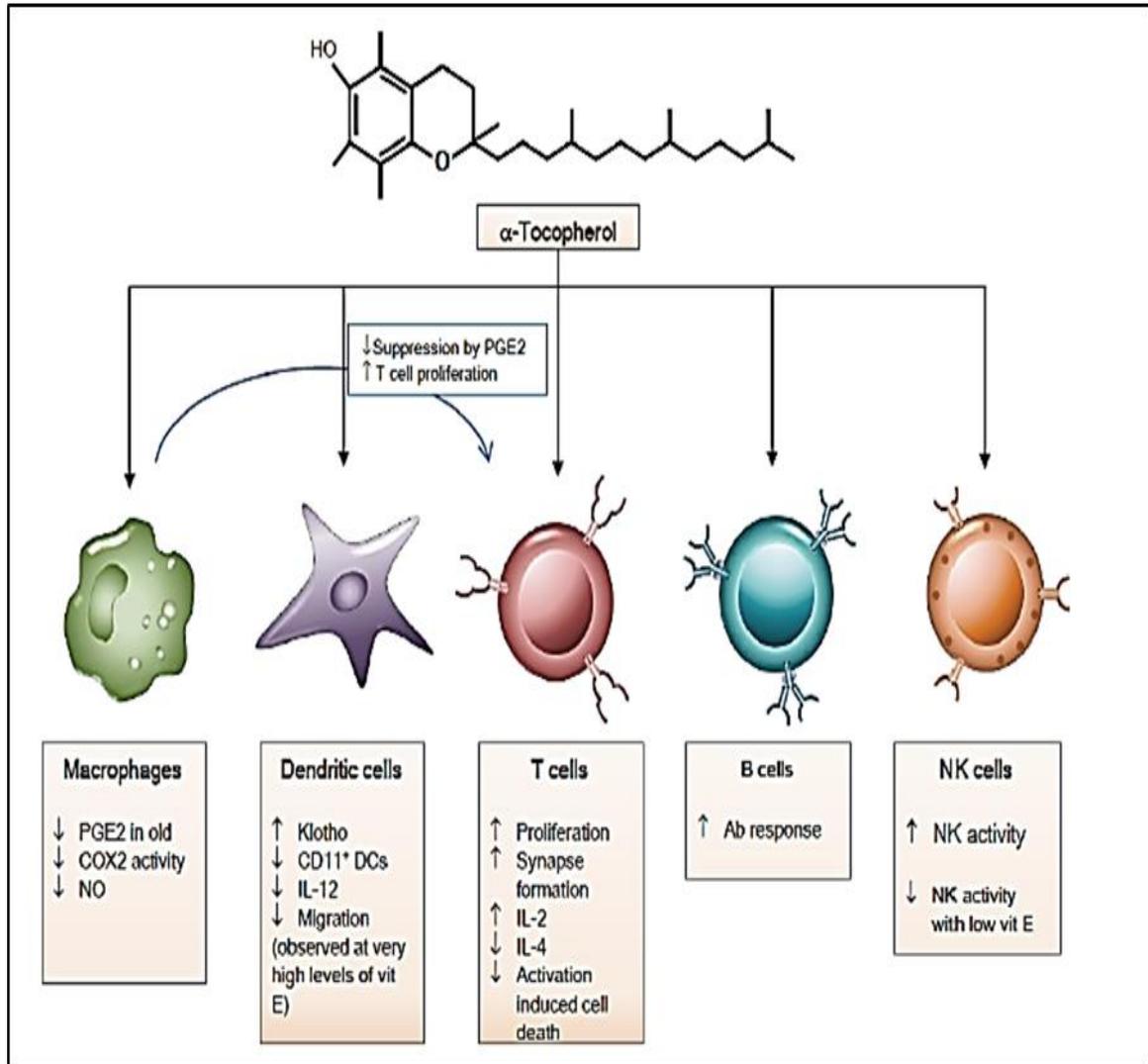


Figure 07 : Effet immunomodulateurs de la vitamine E sur les cellules de l'immunité (Lee et Han, 2018).

a. L'immunité non spécifique

➤ Barrières physiques et biochimiques

- Protège les membranes cellulaires des dommages causés par les radicaux libres et soutient l'intégrité des barrières épithéliales (MIC, 2016 ; Maggini *et al.*, 2008).

➤ Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées

- Maintien ou améliore l'activité cytotoxique des cellules NK (Maggini *et al.*, 2018 ; Haryant *et al.*, 2015 ; Maggini *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2019).

- La fonction anti oxydante de la vitamine E diminuerait la production d'agents immunosuppresseurs comme PGE2 H2O2 (Pallast, 1999), par les macrophages. (Wu *et al.*, 2019) (Wu et Meydani, 2014).

b. Rôle de la Vitamine E dans l'immunité spécifique

➤ **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**

- Antioxydant important qui entrave la chaîne de réaction induit par les radicaux libres et protège les cellules contre eux. (MIC, 2016).
- Améliore la production d'IL-2 et l'activité cytotoxique des cellules NK, (Haryant *et al.*, 2015).
- Diminue la production de PGE2 (protégeant indirectement la fonction des cellules T) (Lee et Han, 2018).

➤ **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**

- Améliore la prolifération des lymphocytes et les fonctions médiées par les lymphocytes T optimisent et améliorent la réponse Th1 (Haryant *et al.*, 2015).

➤ **Rôle de la Vitamine E dans production et développement d'anticorps**

- Supprime la réponse Th2 (Haryant *et al.*, 2015).

➤ **Réponses à l'antigène**

- Aide à former des synapses immunitaires efficaces entre et les cellules Th (Wu *et al.*, 2019).
- Augmente la proportion d'antigènes expérimentés cellules T mémoire (Han *et al.*, 2004).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine E sur le système immunitaire

Les antioxydants luttent contre les radicaux libres et le stress oxydatif qu'ils occasionnent. Ainsi, la vitamine E, et ses propriétés antioxydantes, permettent d'améliorer les réponses immunitaires et inflammatoires, et réduisent les risques de maladies infectieuses. Un déficit en vitamine E est associé à une diminution de la prolifération lymphocytaire, à un déficit de l'immunité cellulaire retardée et à un défaut de synthèse des anticorps en réponse à un antigène (Tableau 08) (MIC, 2016).

Tableau 08 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine E sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine E sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation en vitamine E sur la fonction immunitaire |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'aspect humoral et cellulaire des cellules de l'immunité adaptative, y compris la fonction des cellules B et T (MIC, 2016). • Réduit la maturation des cellules T (Saeed <i>et al.</i>, 2016). • Diminution de l'activité des NK (MIC, 2016). • La vitamine E est aussi un puissant antioxydant et elle module l'activité de facteurs de transcription tels que NF-kB, des éléments importants de la signalisation cellulaire (Cynober, 2008). | <ul style="list-style-type: none"> • Améliore la fonction immunitaire globale • Augmentation de la réponse DTH et augmenté le titre en anticorps (Maggini <i>et al.</i>, 2008). |

1.4. Vitamine K

A. Généralité

Vers la fin des années 1920, un biochimiste danois, Carl Peter Henrik Dam a découvert l'existence de la vitamine K dont le nom provient de sa principale fonction : «Koagulationsvitamin »(vitamine de la coagulation en allemand) (Gagnon, 2004).

Plusieurs composés sont doués d'activité vitaminique K : ils ont été isolés en 1935 et synthétisés en 1939. Ce sont des dérivés de la 1,4-naphtoquinone et ils possèdent des propriétés antihémorragiques (Louisot, 1983).

a. Structure

La vitamine K comporte plusieurs formes moléculaires ayant en commun le noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (Figure 08) (Guilland., 2009).

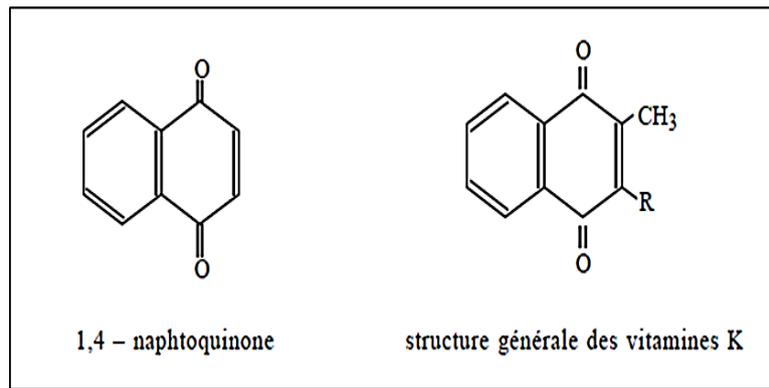


Figure 08 : Structure g é n é r a l e de la vitamine K (Pressac et Moussa, 2003).

- Mais diff é r e n t par leur cha î n e lat é r a l e
- La phylloquinone (ou phytoménadione, ou vitamine K1), d’origine végétale, dont la cha î n e lat é r a l e (phytyl) comporte 20 carbones et une double liaison (Figure 09) (Salle *et al.*, 2005).

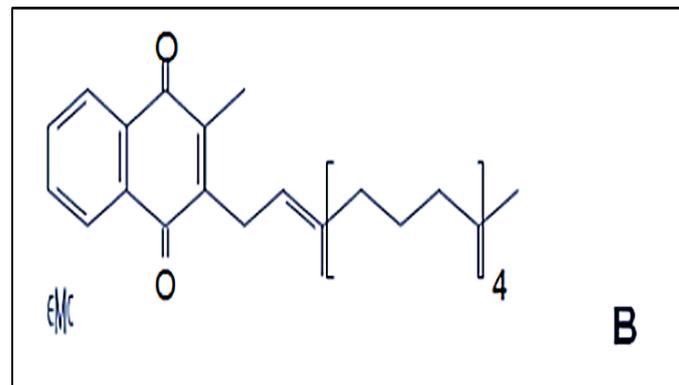


Figure 09 : Structure de la vitamine K1 (Salle *et al.*, 2005).

- Les m é n a q u i n o n e s (ou vitamine K2), dont la cha î n e lat é r a l e est polyinsatur é e et dont il existe plusieurs formes, en fonction du nombre « n » de groupements isopr è n e s sur cette cha î n e. Elles sont synth é s i s é e s par les bact é r i e s i n t e s t i n a l e s (Figure 10) (Vidailhet, 2010).

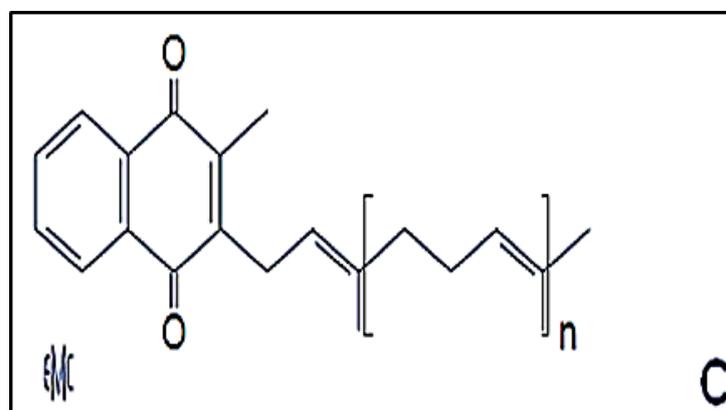


Figure 10 : Structure de la vitamine K2 (Vidailhet, 2010).

- La ménadione (ou vitamine K3), forme de synthèse, sans chaîne latérale, biologiquement active, mais qui n'est plus utilisée comme vitamine en raison de sa toxicité chez le prématuré (anémie hémolytique et ictère nucléaire) (Figure 11) (Winckel *et al.*, 2009).

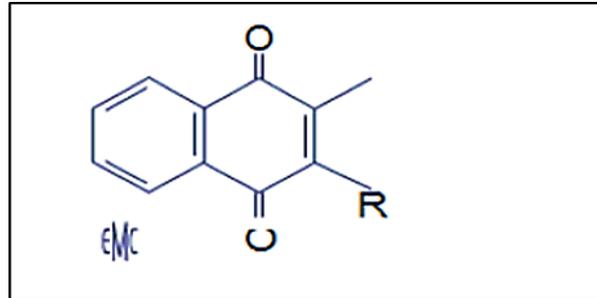


Figure 11 : Structure de la vitamine K3 (Winckel *et al.*, 2009).

b. Source

Il existe deux sources naturelles de vitamine K : les aliments et les bactéries de la flore intestinale (Tableau 9).

les légumes verts contiennent de la Phylloquinone (vitamine K1), et les produits animaux un mélange de vitamines K1 et K2 (Guillaumont, 2001).

Tableau 09 : Teneur de quelques aliments en Vitamine K (Guillaumont, 2001).

| Aliment | Teneur (µg/100g) | Aliment | Teneur (µg/100g) |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| • Choucroute | 1540 | • Brocoli | 130 |
| • Chou de Bruxelles | 570 | • Beurre | 60 |
| • Epinard | 350 | • Œuf de poule | 45 |
| • Chou-fleur | 300 | • Viande de porc | 18 |
| • Laitue | 200 | • Lait de vache | 4 |
| | | • Lait de femme | 3 |

c. Fonction biologique

- **Rôle dans la coagulation sanguine et dans la minéralisation osseuse**

La vitamine K est un cofacteur indispensable d'une carboxylase, la gamma-glutamyl carboxylase, catalysant la gamma-carboxylation post traductionnelle de nombreuses protéines dites vitamine K dépendantes. La gamma-carboxylation de ces protéines leur permet d'être fonctionnelles grâce à la création de pont calcique. Ces protéines sont impliquées dans la coagulation sanguine (les facteurs II, VII,

IX, X et les protéines C, S et Z) ou jouent un rôle dans la minéralisation osseuse en permettant la coaptation du calcium (la matrix gla protein et l'osteocalcine ou bone gla protein). Il y a donc au cours d'un déficit chronique en vitamine K l'association d'une ostéopénie et d'un syndrome hémorragique (**Guilland, 2013 ; Lavigne et al., 2003**).

- En dehors de son rôle classique dans la cascade de la coagulation, la vitamine K pourrait avoir d'autres fonctions, qui restent à préciser (**Pressac et Moussa, 2003**).

2. Vitamine hydrosolubles

Contrairement aux vitamines liposolubles, la plupart des vitamines hydrosolubles ne s'accumulent pas dans l'organisme. Un apport quotidien suffisant est donc nécessaire au maintien de bonnes performances ; en outre, un apport excessif de vitamines hydrosolubles est quasiment dépourvu d'effet toxique en raison d'une élimination rapide. On regroupe sous le terme de vitamine B environ 8 vitamines de B1 à B12, soit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12 (**Larbier et Leclercq, 1992**).

2.1. Vitamine B1 (Thiamine)

A. Généralité

La thiamine a été la première substance isolée contenant une fonction amine et indispensable à la vie, d'où le terme proposé par Funk en 1910. La vitamine B1, ou thiamine, est une vitamine hydrosoluble d'origine alimentaire uniquement. Elle intervient comme cofacteur de réactions métaboliques et est impliqué dans les phénomènes de neurotransmission (**Stagg et al., 1999**).

D'un point de vue biochimique, la vitamine B1 est la thiamine active, un cofacteur enzymatique essentiel, en particulier de décarboxylases comme la pyruvate-décarboxylase (enzyme E1 du complexe de la pyruvate-déshydrogénase nécessaire à faire entrer l'acétylCoA dans le cycle de Krebs) et de transcétolases (dans la voie des pentoses), donc des enzymes nécessaires à l'utilisation du glucose, des acides aminés et des acides gras comme sources d'énergie. Sans vitamine B1, c'est presque comme si on ne mangeait ni glucides ni protéines, nutriments représentant près de 80 % d'une alimentation normale (**Cynober, 2014**).

a. Structure

La détermination de la structure de la thiamine et sa synthèse furent réalisés en 1936 (**Baudin, 2014**), elle est constituée de deux cycles, pyrimidine et thiazole, unis par un pont méthylène. Pour être active, elle doit être phosphorylée en TPP et en triphosphate de thiamine (Figure 12) (**Guilland, 2012**).

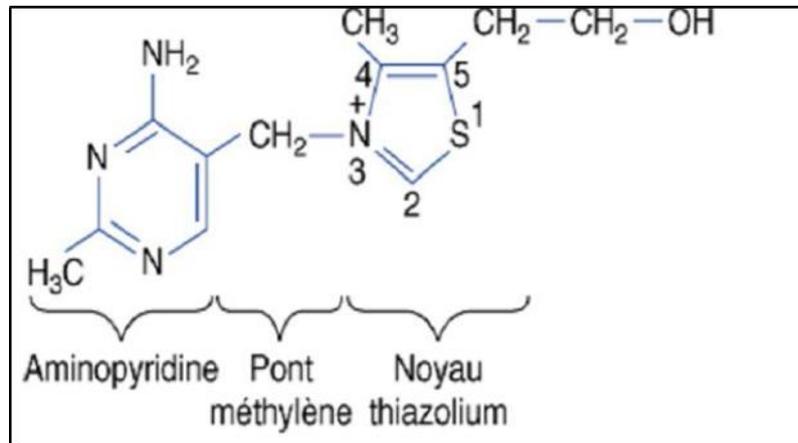


Figure 12 : Structure chimique de thiamine B1 (**Guilland, 2012**).

b. Source

Bien que la vitamine B1 soit présente dans de nombreux produits animaux ou végétaux, La thiamine est facilement détruite par la chaleur, L'absence de ces vitamines dans la ration alimentaire a pour conséquence le développement de maladies carencielles. Bien que le syndrome des mangeurs de riz ou « béribéri » (Tableau 10) (**Guilland, 2013**).

Tableau 10 : Teneur de quelques aliments en thiamine (**Guilland, 2012**).

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|---------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| • Levure alimentaire | 10 | • Farine blanche | 0,1 |
| • Germe de blé | 2 | • Riz complet cuit | 0,1 |
| • Tournesol, graine | 1,9 | • Bœuf | 0,09 |
| • Jambon cuit | 0,9 | • Pain, baguette | 0,09 |
| • Levure de boulanger | 0,76 | • Pomme de terre | 0,09 |
| • Porc, côtelette grillée | 0,59 | • Haricots verts cuit | 0,06 |
| • Noix | 0,4 | • Lait demi-écrémé | 0,05 |
| • Farine de blé complet | 0,4 | • Fromage camembert | 0,05 |
| • Foie de veau cuit | 0,21 | • Pâtes alimentaires cuites | 0,02 |

c. Fonction biologique

- Comme la quasi-totalité des vitamines du groupe B, la vitamine B1 participe au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, permettant ainsi de fournir aux cellules de l'organisme l'énergie qui leur est nécessaire.
- Elle favorise le bon fonctionnement du système nerveux en intervenant dans la transmission des influx nerveux. Elle stimule les fonctions cérébrales comme l'attention et la mémoire.
- Elle améliore le tonus musculaire au niveau stomacal, intestinal et cardiaque (Wuyst, 2011).

2.2. Vitamine B2 (Riboflavine)

A. Généralité

La vitamine B2 a été synthétisée en 1937 par Kuhn et Karrer (Munnich *et al.*, 1987).

a. Structure

La vitamine B2 est formée de l'association d'un sucre pentacarboné, le ribose, à une structure flavinique, d'où son nom riboflavine. Ses deux dérivés biologiquement actifs sont FMN et la FAD (Figure 13) (Lequeu, 1993).

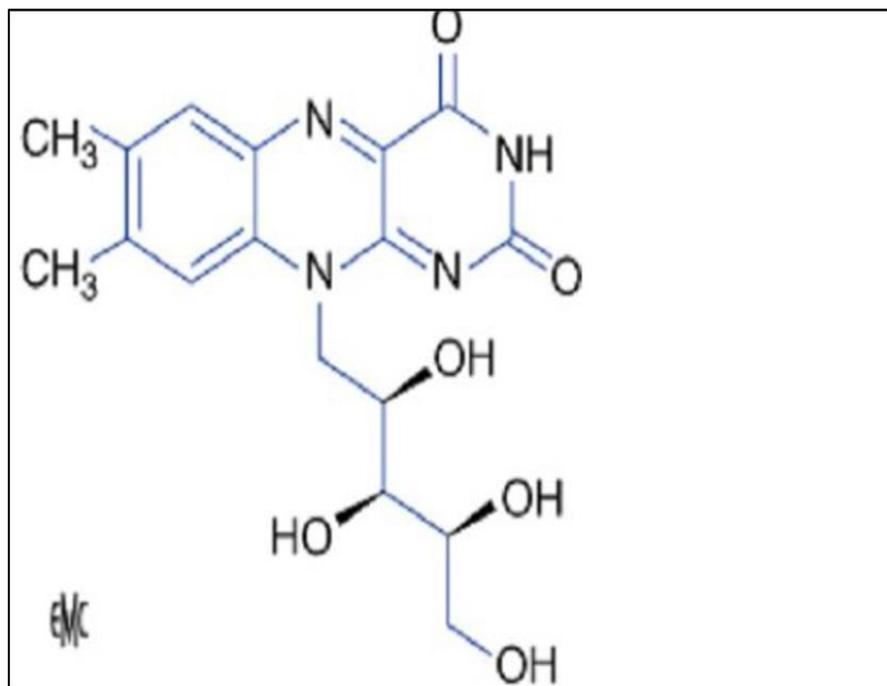


Figure 13 : Structure chimique de la riboflavine (Lequeu, 1993).

b. Source

La riboflavine est très sensible à la lumière et sa destruction peut atteindre 85 % après exposition à la lumière pendant deux heures (Tableau11) (Martin, 2001).

Tableau 11 :Teneur de quelques aliments en riboflavine (mg/100g) (Martin, 2001).

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|--------------------------|--------|-------------------------|--------|
| • Levure alimentaire | 4,4 | • Noix | 0,14 |
| • Foie de veau cuit | 3,1 | • Pain complet | 0,14 |
| • Germe de blé | 0,6 | • Farine de blé complet | 0,13 |
| • Fromage camembert | 0,6 | • Petits pois cuits | 0,11 |
| • Muesli | 0,48 | • Haricots verts cuits | 0,07 |
| • Œuf dur | 0,35 | • Farine blanche | 0,05 |
| • Bœuf | 0,30 | • Pain, baguette | 0,05 |
| • Porc, cotlette grillée | 0,24 | • Pomme de terre | 0,04 |

c. Fonction

- Elle est nécessaire au métabolisme des vitamines B3 et B6.
- Elle est importante pour l'activation de la glutathion peroxydase, une enzyme appartenant aux systèmes antioxydants de l'organisme.
- Elle joue un rôle dans la protection et le maintien de la vision (intégrité du nerf optique) des muqueuses et des tissus de l'œil.
- Elle intervient dans la protection de la peau, des ongles et des cheveux. (Gagnon, 2004).

2.3. Vitamine B3/PP (Niacine)

A. Généralité

La vitamine PP existe sous deux formes actives dérivées de la pyridine, dont les structures ont été découvertes en 1937 (Fayol, 1993).

a. Structure

Nicotinamide et acide nicotinique sont les deux formes chimiques du couple que constitue la vitamine PP. Le nicotinamide est le précurseur de deux dérivés importants : NAD et le NADP (Figure 14) (Fayol, 1993).

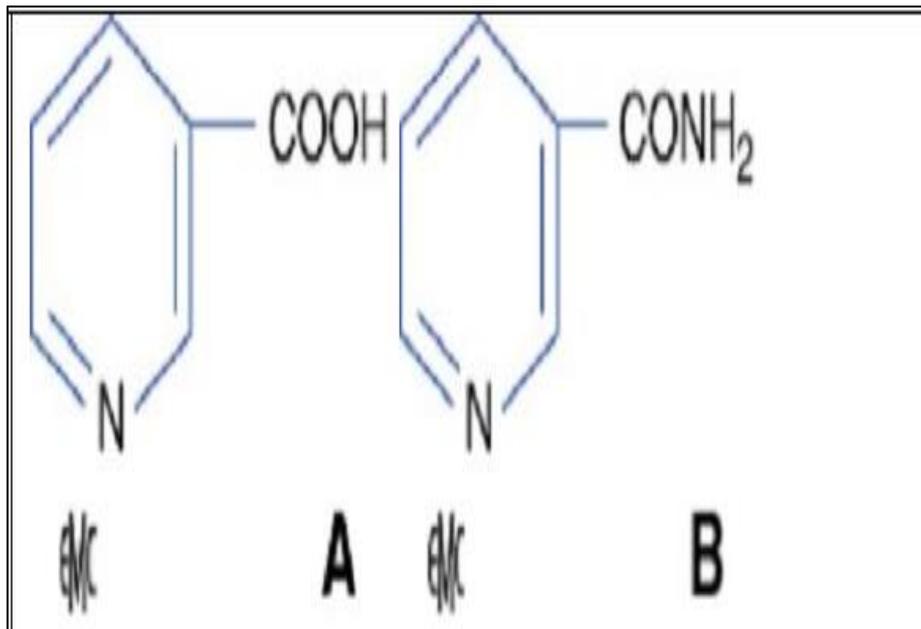


Figure 14 : Structure chimique de l'acide nicotinique et de ses dérivés (Fayol, 1993).

A : Acide nicotinique **B** : Nicotinamide

b. Source

La vitamine PP est présente sous forme d'acide nicotinique dans les produits végétaux et sous forme de NAD et NADP dans les produits animaux. (Tableau 12)

Tableau 12 : Teneur de quelques aliments en niacine (mg/100 g) (Martin, 2001).

| Aliment | Teneur | Aliment | Teneur |
|-------------------------|--------|-----------------------|--------|
| • Levure alimentaire | 40 | • Pain complet | 3,4 |
| • Levure de boulanger | 16 | • Petits pois cuit | 2,0 |
| • Foie de veau cuit | 13,7 | • Riz complet cuit | 1,3 |
| • Jambon cuit | 14 | • Fromage camembert | 1,1 |
| • Blé entier | 4,7 | • Noix | 1,1 |
| • Bœufs | 4,5 | • Haricots verts cuit | 0,6 |
| • Farine de blé complet | 5,5 | | |

c. Fonction

- La vitamine B3 intervient dans le métabolisme énergétique en participant aux réactions de glycolyse et de lipolyse.
- Elle est impliquée dans la transformation de certains acides aminés qui interviendront dans la synthèse de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradréline et la sérotonine.

- Elle intervient dans la synthèse de la kératine composant du cheveu et de la couche cornée de la peau (Wuyst, 2011).

2.4. Vitamine B5 (Acide pantothénique)

A. Généralité

Il est appelé vitamine B5 ou "chick anti-dermatitis factor" par les Anglo-Saxons (Jortner *et al.*, 1985), c'est l'acide pantothénique qui entre dans la composition de la coenzyme A, et des nombreuses enzymes du métabolisme des acides gras, des sucres et des acides aminés (Tice, 2010).

a. Structure

L'acide pantothénique, est une molécule linéaire formée d'acide pantoïque et de β-alanine. Le panthéol, dérivé alcool, joue le rôle de provitamine B5 en se transformant en acide pantothénique dans l'organisme. (Figure 15)

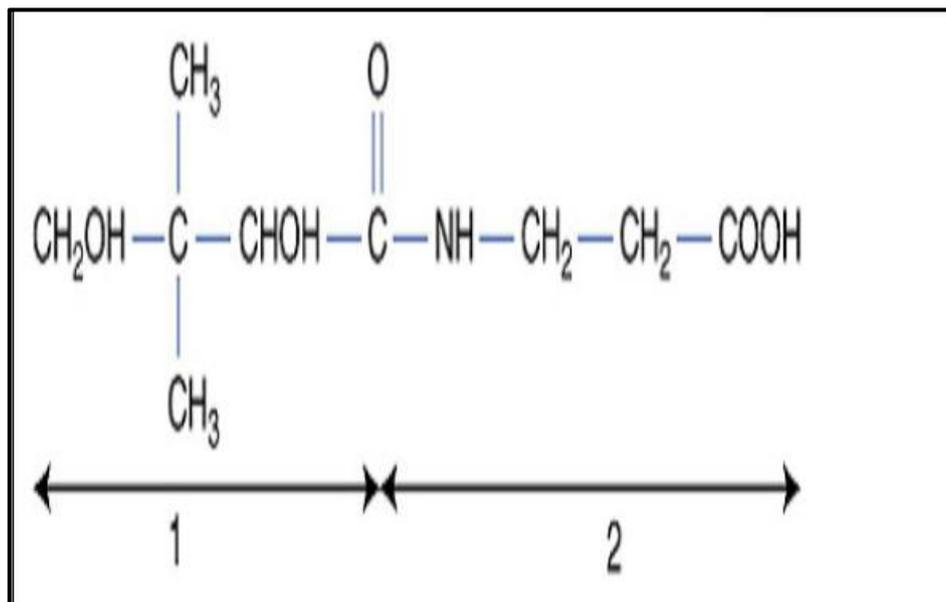


Figure 15 : Structure chimique de l'acide pantothénique (Guilland et Lemoine, 1994).

1. Acide pantoïque 2. Beta-alanine

b. Source

La vitamine B5 est présente dans pratiquement tous les aliments (Tableau 12), si bien que les carences en vitamine B5 n'existent pas, les besoins étant facilement couverts par l'alimentation (Tableau 13)(Dorosz, 2004).

Tableau 13 : Teneur de quelques aliments en acide pantothénique (mg/100 g) (Doros, 2004).

| Aliment | Teneur | Aliment | Teneur |
|-------------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| • Levure alimentaire | 12 | • Pain complet | 0,30 |
| • Levure de boulanger | 3.5 | • Petits pois cuit | 0,13 |
| • Foie de veau cuit | 6.2 | • Riz complet cuit | 0,34 |
| • Jambon cuit | 0,47 | • Fromage camembert | 0,80 |
| • Blé entier | 0,85 | • Noix | 1,4 |
| • Bœufs | 0,35 | • Haricots verts cuit | 0,07 |
| • Farine de blé complet | 1,0 | • Pâtes alimentaires cuites | traces |
| • Thon à l'huile, en conserve | 0.33 | | |

c. Fonction

- La vitamine B5 intervient dans le métabolisme cellulaire sous la forme d'un coenzyme : le coenzyme A. Ce dernier est essentiel dans l'oxydation et la synthèse des acides gras.
- Elle est nécessaire à la synthèse du cholestérol et des hormones stéroïdiennes.
- Elle favorise la cicatrisation. (Gagnon, 2004).

2.5. Vitamine B6 (Pyridoxine)

a. Structure

La vitamine B6 est un dérivé de la pyridine. Sous ce terme sont regroupées trois substances voisines qui diffèrent par le groupement situé en position 4 et qui ont une activité vitaminique identique. Ce groupement peut être une fonction alcool (pyridoxol ou pyridoxine), aldéhyde (pyridoxal) ou amine (pyridoxamine). Ces trois vitamines peuvent être phosphorylées et la forme active est le PLP (Figure 16) (Guilland et Lemoine, 1994).

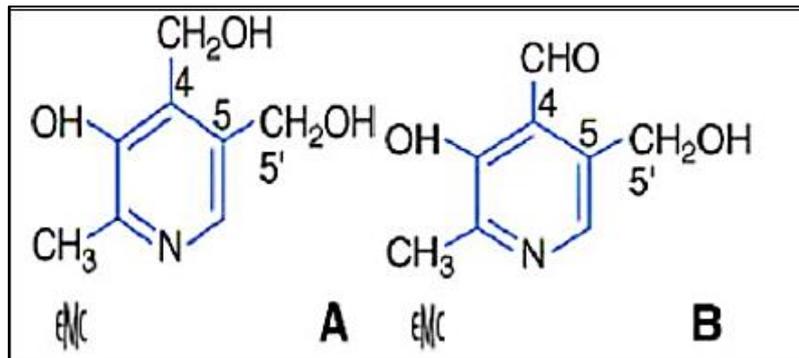


Figure 16 : Structure chimique des différents vitamines B6

A : Pyridoxine B : pyridoxal

b. Source

La vitamine B6 est présente dans de nombreux aliments (Tableau 14)

Tableau 14 : Teneur de quelques aliments en vitamine B6 (mg/100g) (Martin, 2001)

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|-------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| • Levure alimentaire | 4,2 | • Noix | 0,67 |
| • Foie de veau cuit | 3,1 | • Pain complet | 0,21 |
| • Germe de blé | 2,2 | • Farine de blé complet | 0,40 |
| • Fromage camembert | 0,25 | • Petits pois cuits | 0,09 |
| • Muesli | 0,98 | • Haricots verts cuits | 0,06 |
| • Œuf dur | 0,12 | • Farine blanche | 0,20 |
| • Bœuf | 0,40 | • Pain, baguette | 0,12 |
| • Porc, cotlette grillé | 0,31 | • Pomme de terre | 0,23 |
| • Tournesol | 0,77 | • Pates alimentaires cuites | 0,02 |

c. Fonction

- Elle est nécessaire au processus de glycolyse permettant la dégradation du glycogène hépatique en glucose. Celui-ci fournira l'énergie supplémentaire aux cellules de l'organisme.
- Elle participe à la première étape de la formation de l'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Lors de cette étape, les vitamines B12 et B9 sont également utilisés.

- Elle active une enzyme, la cinuréninase, qui va participer à la conversion du tryptophane en vitamine B3.
- La vitamine B6 est un élément essentiel dans le fonctionnement cérébral et plus particulièrement dans la synthèse de certains neurotransmetteurs en situation de stress : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. De plus, elle stimule l'absorption du magnésium minéral utilisé pour lutter contre la fatigue et le stress Elle est impliqué dans de la synthèse de la taurine (un dérivé d'acide amine) (Wuyst, 2011).

B. L'intérêt immunitaire

La vitamine B6 est essentielle à la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines, par conséquent un effet sur la fonction immunitaire est logique, car les anticorps et les cytokines se constituent à partir d'acides aminés et nécessitent de la vitamine B6 comme coenzyme dans leur métabolisme (Calder *et al.*, 2007).

a. L'immunité non spécifique

- **Barrières physiques et biochimiques**
 - Régulation immunitaire intestinale (par exemple, en médiant la migration des lymphocytes dans l'intestin (Biesalski, 2016 ; Yoshii *et al.*, 2019).
- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**
 - Maintien ou améliore l'activité cytotoxique des cellules NK (Maggini *et al.*, 2018 ; Maggini *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2019).

b. L'immunité spécifique

- **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**
 - Nécessaire à la synthèse endogène et au métabolisme des acides aminés, les éléments constitutifs des cytokines (MIC, 2016).
 - Aide à réguler l'inflammation (des niveaux plus élevés de la forme active entraînent des taux d'inflammation plus faibles) (Saeed *et al.*, 2016 (Sakakeeny *et al.*, 2015).
- **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**
 - Impliqué dans la prolifération, la différenciation, la maturation et l'activité des lymphocytes (MIC, 2016).
 - Maintient la réponse immunitaire Th1 (Haryant *et al.*, 2015).

➤ **Rôle de la Vitamine B6 dans production et développement d'anticorps**

- Nécessaire à la synthèse endogène et au métabolisme des acides aminés, éléments constitutifs des anticorps (MIC, 2016).
- Inhibe l'activité médiée par les cytokines Th2 (Maggini *et al.*, 2008).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B6 sur le système immunitaire

La vitamine B6 qui renforce l'immunité B9 dont la carence a une action néfaste sur la formation des lymphocytes et entraîne un déficit dans les lignes de défense immunitaire (Tableau15) (Wishart, 2017).

Tableau15 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B6 sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine B6 sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation en vitamine B6 sur la fonction immunitaire |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la production d'IL-2 (Maggini <i>et al.</i>, 2008). • Réduction du poids du tissu lymphoïde (Calder <i>et al.</i>, 2007). • Lymphopénie (Maggini <i>et al.</i>, 2008 ; Calder <i>et al.</i>, 2007). • Déficits généraux de l'immunité à médiation cellulaire, tels que la suppression de Th1 et la promotion de l'activité médiée par les cytokines Th2(Maggini <i>et al.</i>, 2008) (Qian <i>et al.</i>, 2017). • Altération de la maturation et de la croissance des lymphocytes, même en cas de déficit marginal (Wishart, 2017). • Réponses en anticorps réduites (Wishart, 2017 ; Calder <i>et al.</i>, 2007). • Réponses réduites aux mitogènes (Calder <i>et al.</i>, 2007). | <ul style="list-style-type: none"> • Aide à restaurer l'immunité à médiation cellulaire (Maggini <i>et al.</i>, 2008). • Peut améliorer la maturation et la croissance des lymphocytes et augmenter le nombre de lymphocytes T (Wishart, 2017). • De fortes doses peuvent améliorer la réponse immunitaire des patients gravement malades (Cheng <i>et al.</i>, 2006). |

2.6. Vitamine B8/ H (Biotine)

a. Structure

La biotine est formée de la fusion de deux cycles : un cycle imidazoline et un cycle tétrahydrothiophène sur lesquels est branchée une chaîne d'acides valériques déterminant des formes alpha et bêta (figure 17) (Lemoine *et al.*, 1995).

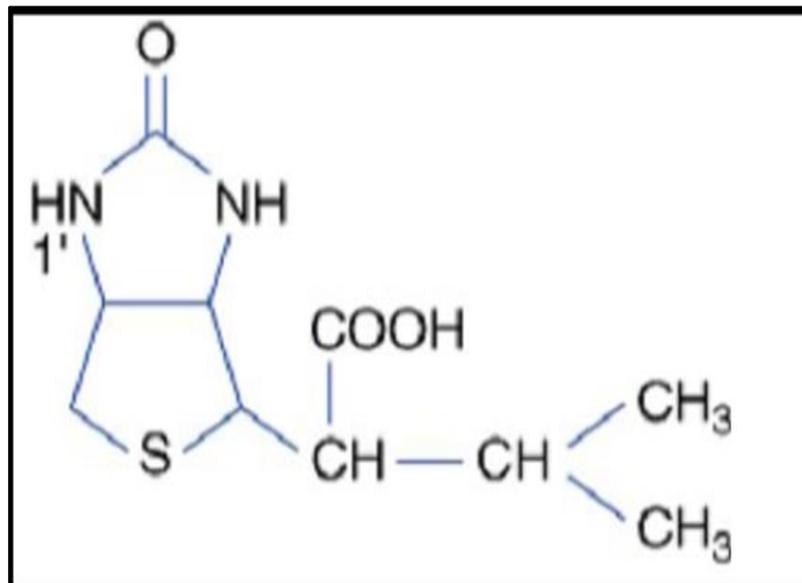


Figure 17 : Structure chimique de la biotine (Lemoine *et al.*, 1995).

b. Source

La biotine existe dans la nature à l'état libre dans les légumes, les fruits, le lait, le son de riz (tableau 16) et à l'état conjugué dans les tissus animaux (le foie, les reins, les muscle) et dans le jaune d'œuf, les levures, le lait, les champignons et les légumes (Duggan *et al.*, 2007).

Tableau 16 : Teneur de quelques aliments en biotine ($\mu\text{g}/100\text{g}$) (Duggan *et al.*, 2007).

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|----------------------|--------|---------------------|--------|
| • Foie de mouton | 130 | • Œuf de poule | 25 |
| • Levure di é étique | 115 | • Flocons d'avoine | 20 |
| • Foie de veau | 75 | • Germes de blé Riz | 17 |
| • Rognons | 50-60 | non poli | 12 |
| • Graine de soja | 60 | • Huitre | 10 |
| • Foie de porc | 27 | • Avocat | 10 |

c. Fonction

- Elle joue un rôle de coenzyme dans certaines réactions métaboliques notamment celles des lipides et dans la formation des acides gras. Elle a aussi un rôle dans le catabolisme des glucides et dans la synthèse de certains acides aminés. Elle participe donc activement à la production d'énergie nécessaire aux cellules de l'organisme
- Elle protège la peau (par exemple dans l'eczéma du nourrisson), mais également les muqueuses, les ongles et les cheveux en ralentissant leur chute (si celle-ci est liée à un déficit en biotine) [5].

2.7. Vitamine B9 (Acide folique)

A. Généralité

a. Structure

L'acide folique est un terme général regroupant acide folique et ses dérivés réduits qui sont en fait les formes physiologiquement actives. Ces dérivés ont tous la même structure primaire : un noyau ptéridine lié à un acide paraaminobenzoïque et un résidu d'acide glutamique (figure 18) (Zittoun, 1996).

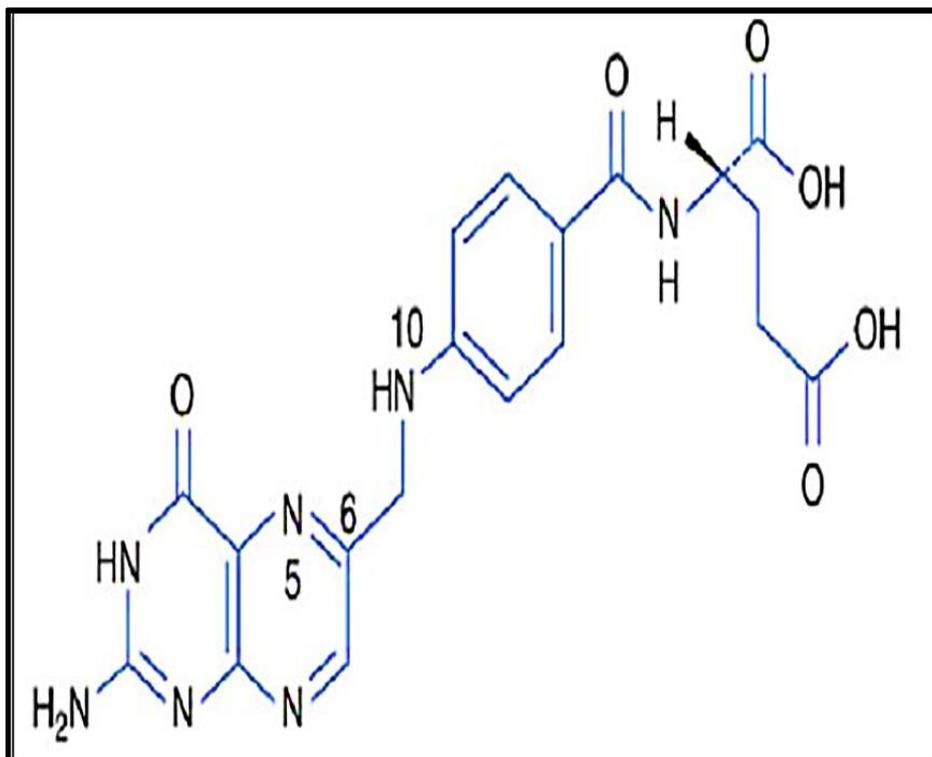


Figure 18 : Structure chimique de l'acide folique (Zittoun, 1996).

b. Source

Les folates sont facilement détruits au contact de l’oxygène de l’air ; de ce fait, le stockage trop long ou les méthodes culinaires trop agressives peuvent induire des pertes importantes (Tableau 17) (Favier *et al.*, 1995).

Tableau 17 : Teneur en quelques aliments en folate (µg/100g)

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|-------------------------------|---------------|---------------------|---------------|
| • Foie de volaille cuit | 670 | • Camembert | 96 |
| • Foie gras | 566 | • Chou de bruxelles | 83 |
| • Germe de blé | 350 | • Laitue crue | 60 |
| • Pate de volaille à tartiner | 321 | • Chou – fleur cuit | 60 |
| • Fromage de chèvre | 111 | • Fraise | 60 |
| • Muesli | 111 | • Betterave rouge | 60 |
| • Asperge | 200 | • Œuf entier cuit | 23 |
| • Lentilles sèches | 160 | • Pain baguette | 22 |
| • Pâté de campagne | 150 | • Carotte cuites | 15 |
| • Epinard cuits | | • Pommes de terre | 13 |

c. Fonction

- Elle est nécessaire à la formation des acides nucléiques (ADN et ARN). Elle participe ainsi à la division cellulaire en favorisant la duplication de l’ADN et permet le renouvellement cellulaire.
- Elle intervient dans le métabolisme des acides aminés et dans la synthèse des protéines.
- Elle aide à prévenir la formation d’homocystéine en collaboration avec la vitamine B6 et la vitamine B12
- Elle intervient dans la formation du tube neural et des neurotransmetteurs du fœtus lors des premières semaines de vie fœtale.
- Elle participe à la formation des globules rouges permettant le transport de l’oxygène dans l’organisme.

(Gagnon, 2004).

B. L'intérêt immunitaire

Le folate joue un rôle crucial dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines en fournissant de concert avec les vitamines B6 et B12 des unités à un carbone, et donc un folate inadéquat altère considérablement la réponse immunitaire (Dhur *et al.*, 1991).

a. L'immunité non spécifique

- **Barrières physiques et biochimiques**
 - Essentiel pour la survie des cellules T régulatrices dans l'intestin grêle (Biesalski, 2016 ; Yoshii *et al.*, 2019).
- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**
 - Maintien ou améliore l'activité cytotoxique des cellules NK (Maggini *et al.*, 2018 ; Maggini *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2019).

b. L'immunité spécifique

- **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**
 - Prend en charge la réponse immunitaire médiée par Th 1 (Saeed *et al.*, 2016).
- **Rôle de la Vitamine E dans production et développement d'anticorps**
 - Important pour la production et le métabolisme des anticorps (Maggini *et al.*, 2008 ; Saeed *et al.*, 2016).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B9 sur le système immunitaire

Une carence en folates correspond à une carence en acide folique, c'est-à-dire en vitamine B9. Même en ayant une alimentation équilibrée riche en vitamine B9, la carence est fréquente. Une carence peut altérer le bon fonctionnement de système nerveux central et système immunitaire (Tableau 18) (Selhub, 2002).

Tableau 18 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B9 sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine B9 sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation en vitamine B9 sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Altération de la cytotoxicité des NK Troen et al., 2006). • Prolifération des lymphocytes T déprimée (Calder et al., 2007). • Inhibe la prolifération des cellules T cytotoxiques (Yoshii et al., 2019). • Synthèse de thymidine et de purine altérée (affectant la synthèse d'ADN et d'ARN) et altération de la sécrétion d'immunoglobulines (Selhub, 2002). • Diminution de la réponse anticorps (Saeed et al., 2016). | <ul style="list-style-type: none"> • Peut augmenter l'immunité innée chez les personnes âgées (Bunout et al., 2004). • Modifie la diminution de l'activité des cellules NK associée à l'âge (Troen et al., 2006). • Prend en charge la réponse Th1 (Troen et al., 2006). |

2.8. Vitamine B12 (Cobalamine)

A. Généralité

La vitamine B12 a été isolée en 1948 par Rickes et Lester Smith. Sa structure est complexe (**Murrayet, 1995**).

La vitamine B12 ou cobalamine (Cbl) a été la dernière vitamine à être découverte car elle ne se trouve pas dans les végétaux mais est uniquement synthétisée par les microorganismes. La vitamine B12 appartient à une classe de composés appelés corrinoïdes.

a. Structure

La vitamine B12 est une macromolécule comportant un noyau corrine presque plan, formé de 4 molécules de pyrrole, au centre duquel se trouve un atome de cobalt, et d'une structure benzimidazole-ribose-acide phosphorique lié à ce noyau. L'ion cobalt peut fixer divers substituants (figure 19) (**Gueant et al., 1996**).

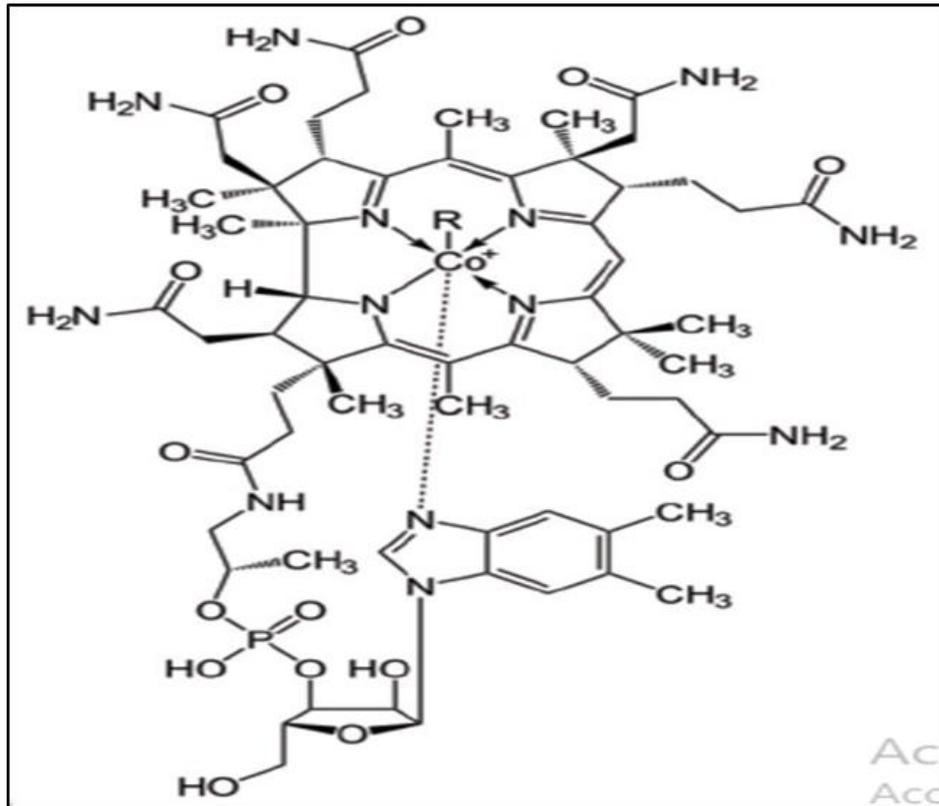


Figure 19 : Structure chimique de la cobalamine (Gueant *et al.*, 1996).

b. Source

La vitamine B12 se trouve exclusivement dans les produits animaux (tableau 19). Le foie et les différents abats sont très riches en vitamine B12 (de 10 à 70 µg/100g)

Tableau 19 : Teneur en quelques aliments en vitamine B12 (Favier *et al.*, 1995).

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|------------------------------|--------|-------------------|--------|
| • Foie de veau cuit | 65 | • Bœuf | 2,0 |
| • Rognon cuit | 40 | • Fromage, brie | 1,7 |
| • Foie de volaille cuit | 35 | • Fromage comté | 1,2 |
| • Cœur, bœuf cuit | 14 | • Œuf dur | 0,9 |
| • Maquereau cuit au four | 10 | • Porc | 0,8 |
| • Lapin en ragout | 9,8 | • Dinde, escalope | 0,73 |
| • Paté de foie de volailles | 8,1 | • Jambon cuit | 0,3 |
| • Cerveau d'agneau cuit | 8,0 | • Poule, viande | 0,26 |
| • Thon à l'huile en conserve | 5,0 | • Lait demi-crémé | 0,23 |
| • Fromage camembert | 2,8 | | |

A. L'intérêt immunitaire

La vitamine B12 joue un rôle dans le processus de division cellulaire. Elle contribue à un métabolisme énergétique normal. Elle participe à la formation normale de globules rouges, ainsi qu'au fonctionnement du système immunitaire. Enfin elle intervient dans le fonctionnement du système nerveux et des fonctions psychologiques (Han *et al.*, 2004).

a. L'immunité non spécifique

➤ Barrières physiques et biochimiques

- Microbes intestinaux humains utilisent la vitamine B12 comme cofacteur pour voies métaboliques), soutenant ainsi la barrière intestinale (Biesalski, 2016 ; Yoshii *et al.*, 2019).

➤ Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées

- Peut agir comme immunomodulateur pour l'immunité cellulaire, effets sur les cellules cytotoxiques (par exemple, les cellules NK, les cellules T cytotoxiques (Calder *et al.*, 2007).

b. Rôle de la Vitamine B12 dans l'immunité spécifique

➤ Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T

- Facilite la production de cellules T, telles que les cellules T cytotoxiques
- Aide à réguler le rapport entre les cellules T auxiliaires et les cellules T cytotoxiques (Wishart, 2017).

➤ Rôle de la Vitamine B12 dans production et développement d'anticorps

- Important pour la production et le métabolisme des anticorps, via le mécanisme du folate
- Requis pour une expansion clonale optimale (Han *et al.*, 2004).

➤ Réponses à l'antigène

- Aide à former des synapses immunitaires efficaces entre et les cellules Th (Wu *et al.*, 2019).
- augmente la proportion de cellules T mémoire expérimentées par l'antigène (Han *et al.*, 2004).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B12 sur le système immunitaire

Une carence en vitamine B12 peut se traduire, par exemple, par une anémie pernicieuse, appelé aussi anémie de Biermer, pouvant aussi évoluer vers des troubles neurologiques, des fourmillements dans les extrémités des membres, des problèmes digestifs, une perte de poids, des troubles de l’humeur, cette carence peut toucher le système immunitaire (tableau 20) (Wishart, 2017).

Tableau 20 : Impacte de la carence et de la supplémentation en vitamine B12 sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine B12 sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation en vitamine B12 sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Supression d’activité des cellules NK (Maggini <i>et al.</i>, 2008 ; Yoshii <i>et al.</i>, 2019 ; Tamura <i>et al.</i>, 1999). • Réduction significative des cellules qui ont un rôle dans l’immunité à médiation cellulaire (Wishart, 2017). • Modifie les proportions de cellules T cytotoxiques et de cellules T auxiliaires, entraînant un rapport anormalement élevé de lymphocytes T auxiliaires/cellules T cytotoxiques (Maggini <i>et al.</i>, 2008 ; Yoshii <i>et al.</i>, 2019 ; Tamura <i>et al.</i>, 1999). • Prolifération des lymphocytes T déprimée (Calder <i>et al.</i>, 2007). • Diminution du nombre de lymphocytes (Maggini <i>et al.</i>, 2008). • Altération dans la réponse en anticorps (Maggini <i>et al.</i>, 2007). | <ul style="list-style-type: none"> • Augmente le nombre de cellules ayant un rôle dans l’immunité à médiation cellulaire (Wishart, 2017). |

2.9. Vitamine C (Acide ascorbique)

A. Généralité

La vitamine C, acide L-ascorbique, est un composé organique hydrosoluble, très répandue dans le monde vivant. Elle fût découverte pour la première fois au 18e siècle lors d'un voyage maritime. Les matelots étaient atteints d'une très grave maladie : le scorbut, caractérisé par l'apparition de douleur osseuse, d'hémorragie gingivale et une forte anémie. Un médecin de la marine anglaise, James Lind démontra l'efficacité de quelques gouttes de jus de citron ou d'orange dans le traitement préventif et curatif du scorbut. Cette maladie est en effet due à une carence prolongée en vitamine C. En 1928, « l'acide ascorbique » fût isolé du jus de citron, par le biochimiste hongrois, Albert Szent Györgyi qui reçut un prix Nobel pour sa découverte (**Martini et Seiller 2006**).

a. Définition

La vitamine C, encore appelé acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. Il s'agit d'un réducteur naturel, ce qui signifie par définition qu'elle possède un pouvoir antioxydant lorsqu'elle est sous sa forme réduite : l'acide -ascorbique. (**Duron, 2014**).

Elle devient sous forme oxydée l'acide déhydro-L-ascorbique (DHA). Il s'agit d'un système d'oxydoréduction réversible, cohabitant avec une forme radicalaire instable intermédiaire. Une oxydation plus complète au contact de l'air altère profondément la structure chimique de la vitamine qui perd alors son activité physiologique (**Biomnis, 2012**).

b. Structure

De structure proche des sucres (hexoses), elle est très hydrosoluble, altérée par l'O₂, altération aggravée par la chaleur et les ions métalliques, contrairement aux plantes et à la plupart des animaux, l'homme ne dispose pas de l'activité enzymatique nécessaire à la synthèse de la vitamine C (Figure 20) (**Gueant et al., 1996**).

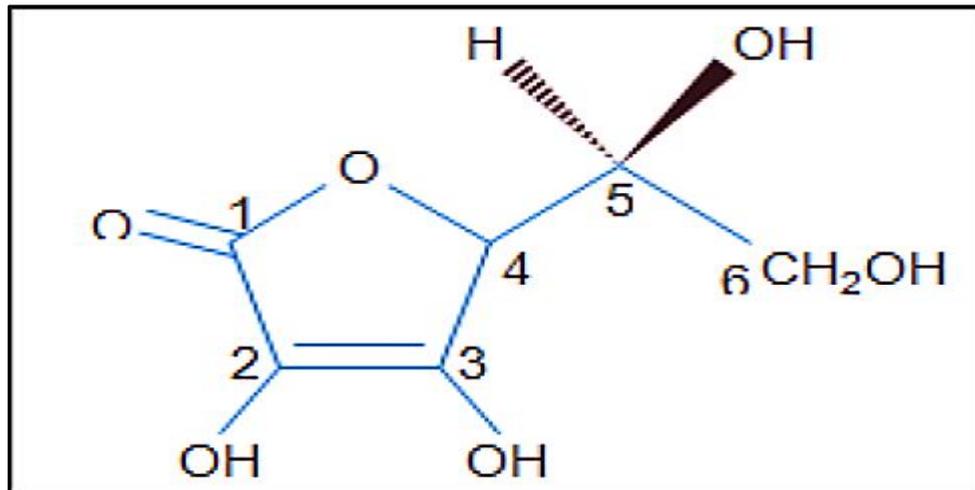


Figure 20 : Structure chimique de l'acide ascorbique (Gueant *et al.*, 1996)

c. Source

La vitamine C est présente en grande quantité dans les agrumes, les baies rouges (cassis, fraise, groseille et framboise), le kiwi et les choux (Tableau 21)

Tableau 21 : Teneur de quelques aliments en vitamine C (mg/100g) (Favier *et al.*, 1995)

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|----------------------|--------|------------------------|--------|
| • Jus d'acérola | 1700 | • Clémentine | 42 |
| • Cassis frais | 200 | • Groseille | 40 |
| • Persil frais | 200 | • Salade verte | 35 |
| • Brocoli cru | 110 | • Melon | 25 |
| • Kiwi | 80 | • Framboise | 25 |
| • Frase | 60 | • Foie de veau cuit | 23 |
| • Litchi | 60 | • Radis | 23 |
| • Orange | 52 | • Ananas tomate | 18 |
| • Citron frais | 52 | • Foie de volaille cru | 15 |
| • Jus d'orange frais | 50 | | |

d. Fonction

- Réactions d'hydroxylation
- Synthèse du collagène.
- Synthèse des catécholamines.
- Synthèse de la carnitine.

➤ **Autres réactions d'hydroxylation**

La vitamine C intervient également dans la conversion du cholestérol en acides biliaires, ainsi que dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes surrénales. Elle participe aussi au catabolisme des toxiques et carcinogènes par les cytochromes P450 hépatiques (EFSA, 2013).

- **Métabolisme du fer**

Le fer contenu dans les aliments est présent sous deux formes :

- le fer «non hémique
- le fer «hémique »

L'acide ascorbique favorise l'absorption du fer non hémique (réduction des ions ferriques en ions ferreux et chélation des ions ferriques) et joue un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre (fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine) (EFSA, 2013).

- **Interaction avec l'acide folique B9**

La vitamine C ralentit l'oxydation irréversible de l'acide tétrahydrofolique, forme physiologiquement active de l'acide folique.

- **Interaction avec l'histamine**

La vitamine C intervient dans le métabolisme de l'histamine. En présence d'ions cuivre, elle prévient son accumulation et favorise sa destruction. (EFSA, 2013).

- **Pouvoir réducteur et antioxydant**

La vitamine C est un des quatre antioxydants de l'alimentation avec la vitamine E, le bêta-carotène et le sélénium. Elle est considérée comme le principal antioxydant non enzymatique de l'organisme avec le glutathion. Il s'agit d'un puissant réducteur qui participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés responsables de la destruction prématurée de l'ADN et de la membrane cellulaire, assurant ainsi une protection contre les agents toxiques pour la cellule. L'acide ascorbique est capable de prévenir la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres oxygénés en favorisant la régénération de la vitamine E. Par ailleurs, il inhibe la formation des produits d'oxydation et de glycation avancée des protéines. (EFSA, 2013).

B. L'intérêt immunitaire

La vitamine C, antioxydant et cofacteur de toute une série d'enzymes, contribue au système de défense immunitaire en soutenant les fonctions cellulaires du système de l'immunité innée et adaptative. La vitamine C améliore la fonction barrière

épithéliale contre les éléments pathogènes et favorise l'activité neutralisatrice des oxydants de la peau, apportant probablement ainsi une protection contre le stress oxydatif environnemental (Figure 21). (Carr *et al.*, 2017).

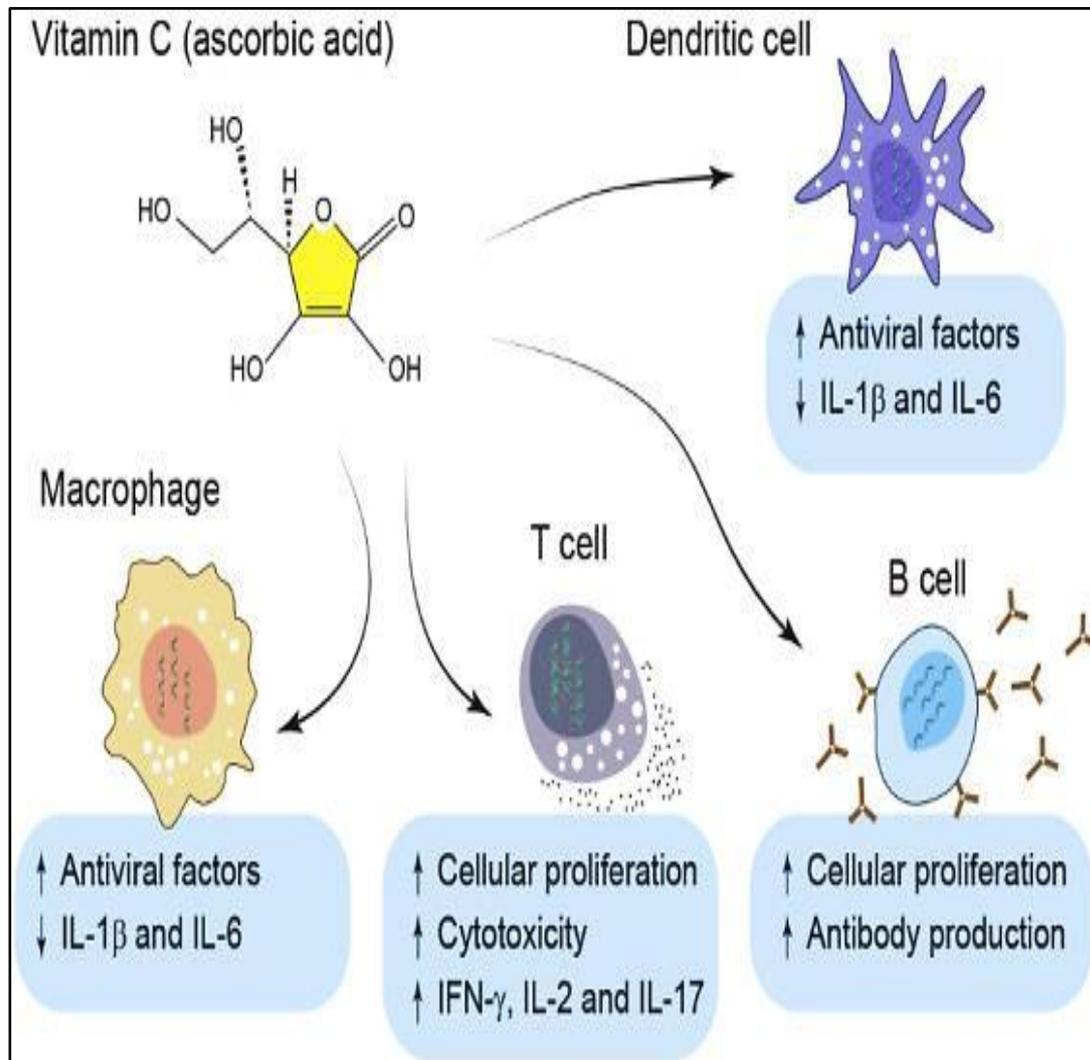


Figure 21 : Effet de la vitamine C sur les cellules de l'immunité (Bahram, 2021).

a. L'immunité non spécifique

➤ Barrières physiques et biochimiques

- Favorise la synthèse du collagène et protège les membranes cellulaires des dommages causés par les radicaux libres, soutenant ainsi l'intégrité des barrières épithéliales (Maggini *et al.*, 2008).

Améliore la différenciation des kératinocytes et la synthèse des lipides ainsi que la prolifération et la migration des fibroblastes (Carr et Maggini, 2017).

➤ Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées

- Impliqué dans la prolifération, la fonction et le mouvement des neutrophiles, des monocytes, des phagocytes (**Maggini et al., 2018**).
- Maintien ou améliore les activités et le chimiotactisme des cellules NK [(**Maggini et al., 2018 ; Haryant et al., 2015 ; Maggini et al., 2008 ; Wu et al., 2019**).
- Impliqué dans l'apoptose et l'élimination des neutrophiles épuisés des sites d'infection par les macrophages (**Carr et Maggini, 2017**).
- Atténue la formation de pièges extracellulaires (NET), réduisant ainsi les dommages tissulaires associés (**Bozonet et Carr, 2019**).
- Améliore la phagocytose et la génération de ROS qui améliore la destruction microbienne (**Carr et Maggini, 2017**).

b. L'immunité spécifique

➤ **Effets antimicrobiens**

- Des niveaux élevés peuvent améliorer les effets antimicrobiens, Augmente les taux sériques de protéines du complément (**MIC, 2016**).
- Rôle dans la production d'IFN- γ (**Haryant et al., 2015 ; Carr et Maggini, 2017**).

➤ **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**

- Maintient l'homéostasie redox au sein des cellules et protège contre les ROS et RNS pendant le stress oxydatif (**Maggini et al., 2008**).
- Régénère d'autres antioxydants importants à leur état actif, tels que le glutathion et la vitamine E (**Wintergerst et Maggini, 2006**).
- Module la production de cytokines et diminue les niveaux d'histamine (**Carr et Maggini, 2017**).

➤ **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**

- Rôles dans la production, la différenciation et la prolifération des cellules T, en particulier des cellules T cytotoxiques
- Rôle de la vitamine C dans la production et développement d'anticorps
- Favorise la prolifération des lymphocytes, entraînent une augmentation de la génération d'anticorps (**Haryant et al., 2015 ; Carr et Maggini, 2017**).

c. Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine C sur le syst ème immunitaire

La vitamine C, ou acide ascorbique, renforce les d éfenses immunitaires, et r éduit les risques de tomber malade. Un profond d éficit en vitamine C s'associe à une alt ération de la phagocytose et de l'immunit é cellulaire. (Tableau 22) (**Calder et al., 2007**).

Tableau 22 : Impacte de la carence et de la suppl émentation en vitamine C sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence en vitamine C sur la fonction immunitaire | Impacte de la suppl émentation en vitamine C sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des dommages oxydatifs (Lin et Li, 2016). • Augmentation de l'incidence et de la gravit é de la pneumonie et d'autres infections (Han et al., 2004 ; Manicassamy et Pulendran, 2009). • Diminution de la r ésisance aux infections et au cancer, diminution de la r éponse d'hypersensibilit é de type retard é alt ération de la cicatrisation des plaies (Lin et Li, 2016). | <ul style="list-style-type: none"> • Les propri ét és antioxydantes prot ègent les leucocytes et les lymphocytes du stress oxydatif (Clark et Mach, 2016). • Personnes âg ées : r éduction possible de l'incidence et de la dur ée de la pneumonie (Han et al., 2004). • Enfants : r éduction de la dur ée et de la gravit é des sympt ômes du rhume (MOORE et al., 2001). • Am élioration des r éultats pour la pneumonie, le paludisme et les sympt ômes diarrh éques |



CHAPITRE II

Les sels minéraux et l'immunité



Ce terme évoque tout d'abord les couleurs irisées des pierres précieuses ou la masse brutale du granit, mais c'est à l'état de traces dans les aliments que nous allons nous intéresser aux minéraux.

Pour certains, ils sont aussi indispensables à la vie que les vitamines. La mise en évidence du rôle essentiel des sels minéraux dans l'alimentation est assez récente puisque les premiers travaux remontent seulement à un siècle, mais leur utilisation empirique dans le maintien ou le rétablissement de la santé est fort ancienne. Citons tout d'abord le père de la médecine, Hyppocrate: «Ce que les remèdes ne guérissent pas, le fer le guérit, ce que le fer ne guérit pas il faut le regarder comme incurable ». On relate également que Mésompus, 4000 ans avant JC, administrait à Jason et aux Argonautes du vin sucré additionné de limaille de fer, pour renforcer la résistance des navigateurs aux flèches et lances et augmenter leurs capacités sexuelles (**Frazer, 1935**). Les médications martiales ont été de tout temps utilisées, des civilisations grecques au Moyen Age.

Les minéraux sont reconnus aujourd'hui pour leur rôle essentiel chez les êtres vivants. Cette découverte a abouti tout d'abord à leur utilisation en thérapeutique et, dans la dernière décennie, la recherche du bien-être et la médiatisation du rôle des minéraux ont conduit à la commercialisation de nouveaux aliments enrichis en minéraux. (**Fabienne, 1993**).

1. Définition

Les sels minéraux sont des micronutriments présents dans la terre et l'eau, et les aliments via les végétaux consommés par les animaux. Parmi ces minéraux, on trouve :

Les oligo-éléments ou les éléments traces qui sont définis comme des minéraux présents en très faibles quantités (milligramme **mg**) dans l'organisme. Il s'agit du, Fer (Fe), Zinc (Zn), Cuivre (Cu), Sélénium (Se), Iode (I), Soufre (S), Silicium (Si), Aluminium (Al), Plomb (Pb), Étain (Sn), Nickel (Ni), Fluor (F), Manganèse (Mn), Vanadium (V), Molybdène (Mo), Chrome (Cr), Cobalt (Co), Lithium (Li), Argent (Ag), Or (Au), Bismuth (Bi).

A ceux-là s'ajoutent les minéraux qui ne font pas partie des oligo-éléments car ils sont présents en quantité beaucoup plus grande (grammes **g**): Sodium (Na), Potassium (K),

Chlore, Calcium (Ca), Phosphore (P), Magnésium (Mg). En appeler Les **macro-éléments** ou sels minéraux majeurs (Meschy, 2010 ; Underwood et Suttle, 1999).

2. Classification

➤ Les oligo-éléments sont ainsi classés selon leur importance :

Tous les éléments de ce groupe (oligo-éléments) jouent un rôle chez l'homme, mais il existe également des différences sur le plan de l'importance de ce rôle, les oligo-éléments sont dits **essentiels** selon les critères fixés par Cotzias (1967) :

- Ils sont présents dans tous les tissus sains de tous les organismes vivants : c'est l'universalité
- Ils sont présents à une concentration relativement constante dans les tissus vivants : c'est l'homéostasie.
- Leur carence provoque dans l'organisme des anomalies structurales et fonctionnelles,

L'apport du seul élément prévient ou guérit les anomalies induites par la carence de ce dernier (Chappuis, 1991).

- **Non essentiels**, dans le cas de l'aluminium, de l'or, du bismuth et de l'argent. Ils n'ont pas de rôle physiologique connu et sont surtout utilisés pour leur rôle pharmacologique à dose pondérale (Loriol, 2001).

➤ Les oligo-éléments sont ainsi classés selon leur risque de carence

- **Oligo-éléments à fort risque de carence:** Fe, Cu, Zn, Se, I, Cr, Mo,
- **Oligo-éléments à faible risque de carence:** Mn, Si, V, Ni, Sn
- **Oligo-éléments à risque de carence quasi nul:** Co, B, Br., As, Pb, Cd, Li (Simonoff, 1991).

➤ Les oligo-éléments existent sous différentes formes : on peut distinguer

- libres, ionisés ou non,
- liés à de petites molécules plus ou moins solubles liés à des protéines spécifiques ou non spécifiques) (Douart, 1994 ; Chappuis, 1995).

3. Métabolisme

3.1. Absorption

Par diffusion simple qui est un mécanisme peu efficace ou bien par un transport actif (utilisant des pompes ioniques qui consomment de l'ATP) ou passif (par diffusion simple. Il dépend de la taille, de la liposolubilité et de la charge électrique))

via un transporteur protéique ou un transporteur de molécules organiques, le métal étant complexé (Cu et histidine) ou substitué (Se et méthionine) à des acides aminés ou des vitamines, (Douart, 1994 ; Chappuis et Favier, 1995).

3.2. Transport sanguin

Il est rare de trouver les oligo-éléments sous forme d'ions libres. Ils sont liés à divers transporteurs :

- des protéines avec lesquels ils forment des complexes (le cobalt et la vitamine B12 forment la cyanocobalamine, le chrome forme le facteur de tolérance au glucose (FTG) avec l'acide nicotinique et le glycolle, la cystéine et l'acide glutamique).
- des protéines non-spécifiques comme l'albumine
- des protéines spécifiques : la transferrine, la transcobalamine, la céruloplasmine

3.3. Le stockage

Les métaux peuvent s'associer à des protéines spécifiques (la ferritine pour le fer) ou non-spécifiques (méthionines pour le cuivre, le zinc, le manganèse). Le stockage se fera alors le plus souvent dans le foie, mais aussi dans le rein, le tissu osseux et l'intestin.

3.4. L'utilisation cellulaire

Les métaux ont diverses destinées:

- Peuvent être utilisés ou stockés au niveau cellulaire (protéines de stockage)
- peuvent être métabolisés, oxydés ou réduits sous l'influence d'enzymes spécifiques.
- Ou bien incorporés dans des enzymes.

3.5. Elimination

Par excrétion biliaire et possible un cycle entérohépatique. L'élimination urinaire L'élimination peut se faire secondairement par les poumons ou par la sueur, On peut regrouper trois groupes :

- Éléments à excrétion essentiellement biliaire : Cu, Fe, Mn, Ni, Sr, V
- Éléments à excrétion essentiellement urinaire : Cr, Co, Se, Mo
- Éléments à excrétion possible par la sueur : Cr, Cu, Zn, Se, Sr. (Douart, 1994 ; Chappuis et Favier, 1995).

4. Biodisponibilité et interactions entre minéraux

Trois phénomènes entrent en jeu dans la biodisponibilité d'un nutriment: l'absorption par les cellules de l'intestin, le transport vers les organes et l'utilisation par l'organisme (Cotzias, 1967).

- le zinc entre en compétition avec le cuivre. A hautes doses, il empêche l'absorption du cuivre par l'organisme et à l'inverse, une cure prolongée de cuivre gêne l'absorption du zinc et entraîne un déficit en zinc. (Greaves, 1967 ; Groff et Gropper, 1995). Et dans un autre exemple et en cas des canaux au niveau transmembranaire ionique :
- Le magnésium bloque l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule. Au niveau du système nerveux central.
- Le manganèse, lui aussi, inhibe le canal calcique et bloque la sortie de potassium
- Le lithium inhibe le canal sodique membranaire et s'oppose ainsi à l'activité excitatrice du sodium. (Burdin, 2014).

Tout ça et plus expliqué par (Figure 22)

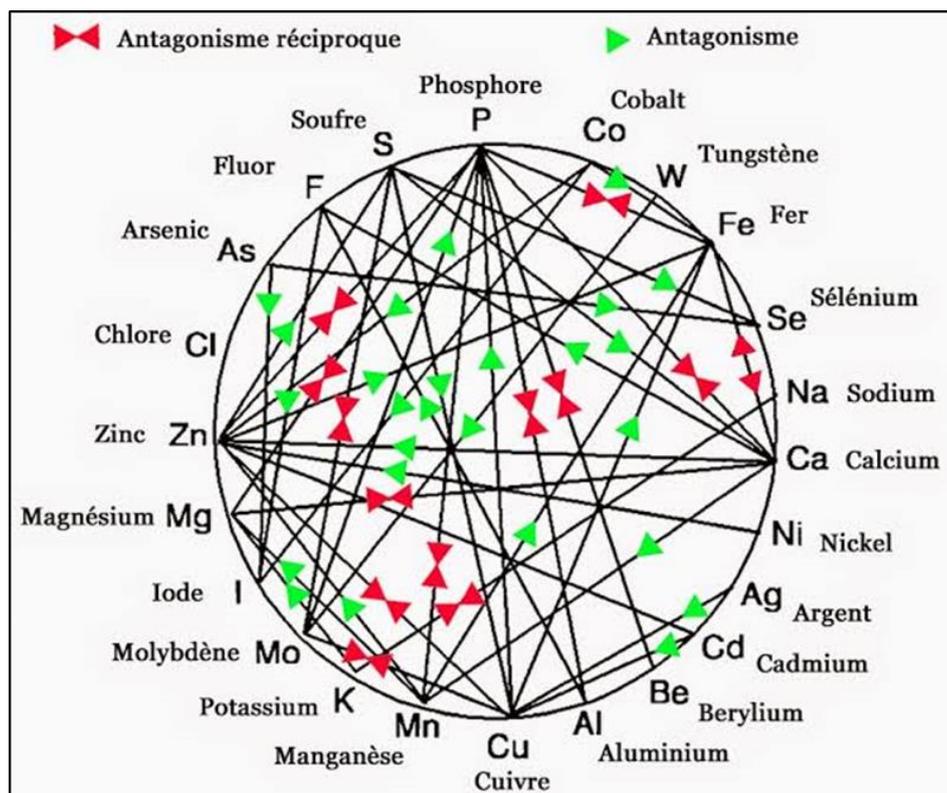
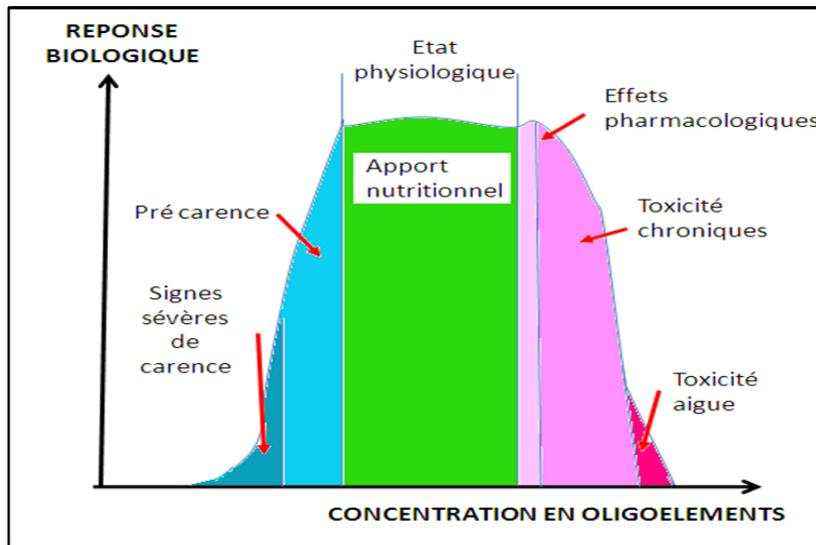


Figure 22: Interférence des minéraux: l'orientation et la position de la flèche déterminent le degré d'influence d'un minéral sur l'autre (Burdin, 2014).

5. Oligothérapie

Oligothérapie étudiée précédemment et les formules multivitaminiques et



minéraux faiblement dosés peuvent être privilégiés, sans toutefois confirmer leur efficacité (Favier, 2009). Elle utilise des concentrations plus élevées (de l'ordre du milligramme, voire du gramme) d'oligo-éléments, par rapport à l'oligothérapie catalytique et nutritionnelle. Elle ne consiste pas à combler une carence (figure 23). (Brigo, 1993., Favier, 2009).

Figure 23 : Courbe effet biologique d'un oligo-élément en fonction de sa concentration (Simonoff, 1991).

L'oligothérapie présente de nombreux avantages ou bienfaits et aussi des inconvénients comme il présent dans le tableau 23

Tableau 23 : Avantages et inconvénients de l'oligothérapie (Berdin, 2014).

| AVANTAGES | INCONVÉNIENTS |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Peu d'effets indésirables • Pas d'interactions médicamenteuses avec l'allopathie, association intéressante • Facilité d'utilisation • Supplémentation intéressante chez la personne âgée | <ul style="list-style-type: none"> • Prix • Peu d'études réalisées • Les dosages ne conviennent pas toujours • Difficulté de conseiller l'oligothérapie fonctionnelle • Frontière difficile entre l'oligothérapie catalytique et nutritionnelle • Peu d'informations sur les produits |

1. Oligoéléments

1.1. Zinc

a. Généralité

Le zinc est l'élément de trace le plus répandu dans l'organisme après le fer. Il joue un rôle important dans la pathologie humaine qui a été mise en évidence par Prasad, en 1958. Il découvrit la présence d'une carence en zinc chez 11 patients souffrant de troubles similaires (nanisme, hypogonadisme, hépatosplénomégalie et anémie par carence en fer) faisant suite à un régime particulier de pain de froment et très peu de protéines animales (Seve et Favier, 2002 ; Mansouri, 2014).

b. Définition

Le zinc est l'élément de trace le plus répandu dans l'organisme après le fer. Il joue un rôle important dans la pathologie humaine qui a été mise en évidence par Prasad, en 1958. Il découvrit la présence d'une carence en zinc chez 11 patients souffrant de troubles similaires (nanisme, hypogonadisme, hépatosplénomégalie et anémie par carence en fer) faisant suite à un régime particulier de pain de froment et très peu de protéines animales (Seve et Favier, 2002 ; Mansouri, 2014).

c. Source

Les produits alimentaires d'origine animale sont de bonnes sources de zinc se tableau suivant exprimé la concentration en mg de zinc dans ces produits (Macroato, 2007).

Tableau 24: Teneur en quelques aliments en zinc (mg/100g)

| Aliments | Teneur | Aliments | Teneur |
|------------------|------------|---------------|------------|
| • Foie de veau | 12 à 15 mg | • Jarret ou | 6 à 8 mg |
| • Bœuf | 7 à 11 mg | Epaule | |
| • Epaule de veau | 8 à 9 mg | d'agneau | |
| | | • Steak haché | 3 à 4 mg |
| | | • Poulet | 1 à 1,5 mg |

b. Métabolisme

• Absorption

L'absorption intestinale a lieu dans la seconde portion du duodénum ; le mécanisme de passage de la muqueuse intestinale implique la fixation du zinc sur une

métallo-thionéine puis sur autre protéine dans les cellules intestinales. Le processus de transport est influencé par les prostaglandines E2 F2 et le zinc chélaté par l'acide picolinique, dérivé du tryptophane. Une déficience en tryptophane diminue l'absorption du zinc (**Goyer Ra, 1995**).

- **Distribution**

Le zinc est présent dans le plasma, les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes. Dans le plasma, le zinc est fixé à des protéines principalement l'albumine (60%) et l'alpha 2 macroglobuline, et des aminoacides qui servent de transport. Initialement, le zinc est concentré dans le foie (60%) et les reins, fixé sur une métallo-thionéine. La synthèse de cette protéine hépatique est stimulée quand la concentration plasmique en zinc est élevée. Puis le zinc est distribué dans tout l'organisme. Le zinc traverse la muqueuse intestinale à partir de 0.4% dans la nourriture et passe dans le lait (**Jakubovski, 2001 ; Rais, 1992 ; Atsdr, 1994**).

- **Répartition et stockage**

Répartition du zinc dans l'organisme. Chez l'adulte, le zinc corporel se situe entre 2 et 3g (Tableau 25) (**Widdowson, 1965**).

Tableau 25 : Répartition de zinc dans l'organisme (**Hambidge, 2002**).

| Cible | Concentration |
|--------------------------------|----------------|
| • Les tissus dénués de graisse | 30 µg/g |
| • Les viscères | 30 à 50 µg/g |
| • Les os | 200 µg/g |
| • Les érythrocytes | 12 à 14 µg/g |
| • Les cheveux | 125 à 250 µg/g |
| • Muscles | 50 µg/g |

- **Élimination**

Le zinc ne s'accumule pas dans l'organisme, la charge corporelle est régulée par un mécanisme homéostatique qui contrôle l'absorption et le taux hépatique (**Goyer, 1995**). La voie principale d'excrétion est l'intestin (75-80% de la dose administrée). Une faible partie est éliminée dans l'urine et le reste dans la sueur, le sperme, les cheveux, la salive et le lait (Figure 24) (**Landawn, 1991 ; Zinc oxyde, 1995**).

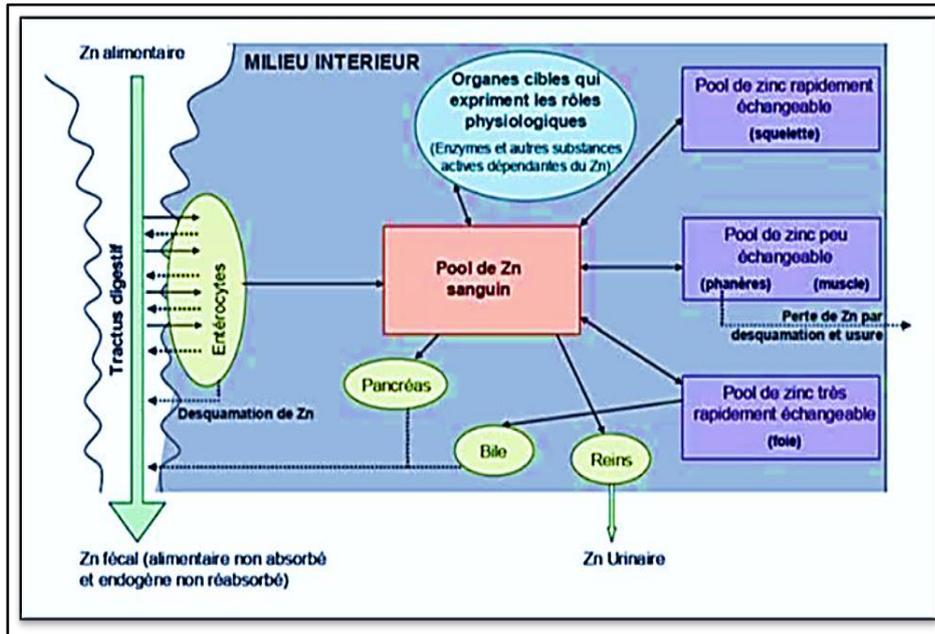


Figure 24: Métabolisme de zinc (Schlegel, 2010).

d. Fonctions

- Métabolisme des hormones

Le zinc a un effet sur le métabolisme des hormones au niveau de sécrétion, activité site de la fixation tissulaire, il peut être un cofacteur, Pour certain enzymes qui synthétisent des hormones, le zinc peut également maintenir la stabilité de la structure quaternaire des hormones qui leur donne une forme active ou une grande stabilité comme le cas de l'insuline Figure (25) (Favier, 1992).

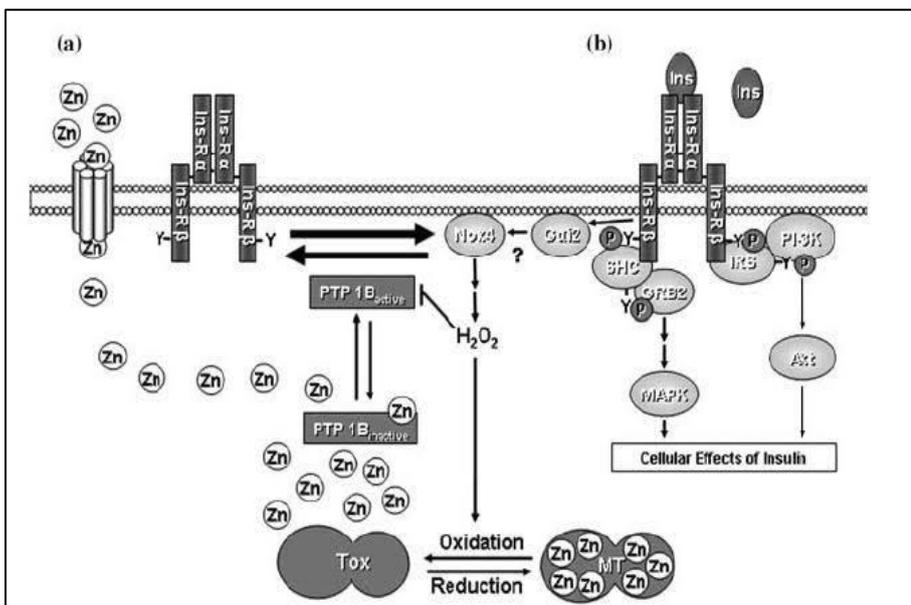


Figure 25 : Effet du zinc et du couple redox sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline. (Haase et pope, 2003).

- **Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN**

Ce métal agit sur le métabolisme des acides nucléiques par les enzymes dont il est le cofacteur : ADN ou ARN polymérase, ARNt synthétases, transcriptases reverses, thymidine kinase. Et Le zinc est nécessaire à la forme active de très nombreux facteurs de transcription. Ils vont reconnaître la région spécifique du promoteur grâce à de petits prolongements particulièrement riches en zinc (**Burdin, 2014**).

- **Actions enzymatiques**

Le rôle de zinc est présent é par fonctionnel catalytique ou de cofacteur enzymatique. L'ion se fixe au niveau du site actif de l'enzyme avec une très forte affinité ce qui permet d'avoir un rôle actif ou de cofacteur (participation à la réaction enzymatique). Parfois il se fixera à distance du site actif pour stabiliser la conformation dans l'espace de la protéine. Ce sont des métalloenzymes et on en compte plus de 300. Ces enzymes seront des protéases, des transférases, des RNA polymérase, des hydrolases, qui vont donc intervenir au niveau de la synthèse ou du métabolisme des acides nucléiques et protéines (**Bordeneuve, 2019**).

- **Reproduction**

Le Zinc exerce des contrôles importants sur les effets biologiques des œstrogènes et androgènes éléments de l'ADN qui tourne sur les gènes actifs dans la synthèse des protéines au cours de la première grossesse. Le zinc est impliqué dans la formation des prostaglandines requises pour l'entretien de la grossesse (**Davis et Cousins, 2000**).

- **Apoptose**

Le zinc protège l'ADN contre la fragmentation dans les lignées cellulaires, par l'inhibition des enzymes endonucléases qui est en relation avec le calcium et le magnésium (**Cohen et al., 1997**) Le zinc inhibe caspase-3 (**Chai et al., 2000**). Une protéine intervient dans la mort cellulaire. Il semble qu'un léger changement de concentration intracellulaire joue un rôle essentiel au début de l'apoptose, par contre, une partie du zinc permette la protection contre l'effet de ses molécules responsables à l'activation de l'apoptose (**Seve et Favier., 2002**).

- **Croissance et multiplication cellulaire**

Un déficit en zinc perturbe la croissance cellulaire et la multiplication cellulaire en phase S de la mitose. La liaison entre le zinc et les enzymes clés de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN explique ce mécanisme. Le zinc est impliqué dans la croissance humaine. Des anomalies de la croissance osseuse c'est une conséquence d'insuffisance d'apport en zinc (**Chappuis, 1991; Seve et Favier, 2002**).

- **Protection contre les radicaux libres**

Le zinc est un antioxydant important au niveau de trois mécanismes :

- Il est le cofacteur avec le cuivre du superoxyde dismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur la formation du radical hydroxyle. Il peut aussi s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il maintient une concentration élevée en métallothionéines riches en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres (**Seve et Favier, 2002**).

B. L'intérêt immunitaire

a. Rôle de Zinc dans l'immunité non spécifique

- **Barrières physiques et biochimiques**
- **Entretien des structures et intégrité fonctionnelle des cellules de la muqueuse dans des barrières innées (par exemple, Peau, voies respiratoires)**
 - Aide à maintenir l'intégrité de la peau et de la membrane muqueuse, Cet effet serait lié à l'état de phosphorylation des protéines constituant les jonctions serrées, principalement les occludines et la protéine zonula occludens ZO-1 qui exprimé dans le figure (26) (**Finamore et al, 2017**).
- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**
 - Maintien et améliore l'activité cytotoxique des cellules NK (**Maggini, 2018 ; Maggini, 2008 ; Wu, 2019**) Rôle central dans la croissance

cellulaire et la différenciation des cellules immunitaires qui ont une différenciation et un renouvellement rapides. (WHO, 2006).

- Améliore l'activité phagocytaire des macrophages péritonéaux (Gao, 2018).
- Améliore la capacité phagocytaire des monocytes (Wu, 2019 ; Sheikh, 2010).

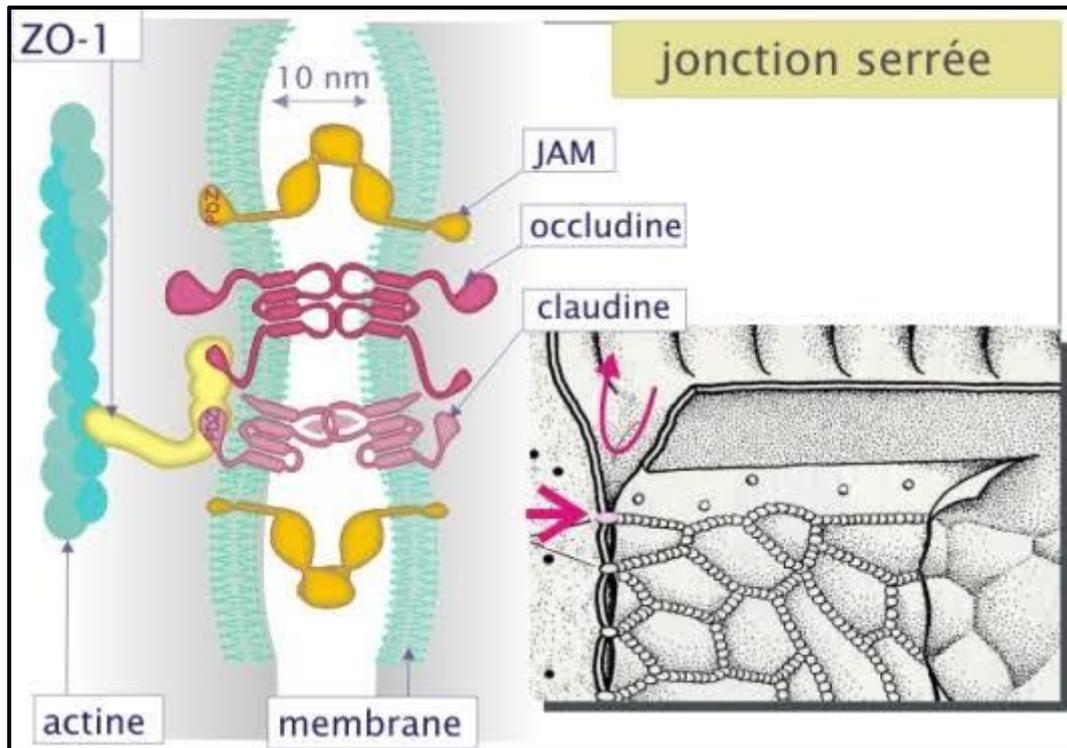


Figure 26 : l'emplacement d'occludines et la protéine zonula occludens ZO-1 dans la jonction serrée.

b. Rôle du zinc dans l'immunité spécifique

➤ Effets antimicrobiens

- Impliqué dans l'activité complémentaire
- Rôle dans la production d'IFN γ (Haryanto, 2015 ; Carr, 2017).

➤ Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation

- Agent anti-inflammatoire (Jarosz, 2017).
- un agent régulateur de la séquence inflammatoire.
- Aide à moduler la libération de cytokines (Haryanto, 2015 ; Wintergerst, 2006).
- Diminution du développement des cellules pro-inflammatoires Th17 et Th9 (Wu, 2019 ; Kitabayashi, 2010 ; Maywald, 2018).

- Un effet sur la production des cytokines telles que l'IL-2, l'IL-6 et le TNF- α (**Foster, 2012 ; Wessels, 2019**).
- Effets antioxydants qui protègent contre les ROS et les espèces azotées réactives (**Wintergerst, 2006**).
- Influence l'activité des protéines antioxydants (**Maggini, 2008**).
- **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**
 - Induit la prolifération des cellules T cytotoxiques (**Wintergerst, 2007**).
 - Impliqué dans la production de cytokines Th1 et soutient ainsi la réponse Th1 (**Haryanto, 2015**).
 - Essentiel pour la liaison intracellulaire de la tyrosine kinase aux récepteurs des cellules T (**Wintergerst, 2006**).
 - Nécessaire au développement, à la différenciation et à l'activation des cellules T (**Wintergerst, 2006**).
 - Induit le développement des cellules Treg et est donc important dans le maintien de la tolérance immunitaire (**Wu, 2019 ; Kitabayashi, 2010 ; Maywald, 2018**).
- **Rôle du zinc dans production et développement d'anticorps**
 - Impliqué dans la production d'anticorps, en particulier IgG (**Shankar, 1998 ; Ibs, 2003**).
 - Un petit changement dans la concentration de zinc peut avoir un impact sur le nombre de cellules lymphocytes pro-B et immatures (**Fraker, 2001**).

Réponses à l'antigène

- Impliqué dans la réponse en anticorps (**Maggini, 2008**).
- Important dans le maintien de la tolérance immunitaire (c'est-à-dire la capacité de reconnaître le « soi » du « non-soi ») (**Wu, 2019**).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en zinc sur le système immunitaire

Le zinc est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire. un déficit en zinc perturbe notamment l'immunité cellulaire, par son action sur prolifération lymphocytaire et sur la synthèse d'ADN. C'est un agent mitogène des lymphocytes T et un cofacteur de nombreux médiateurs (lymphokines, transferrine, thymuline) (Tableau 26) (**Biesalski, 2010**).

Tableau 26 : Impacte de la carence et de la supplémentation en zinc sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Réponses cutanées DTH altérées (Maggini, 2008 ; Maywald, 2017 ; Sandström, 1994). • Survie, prolifération et maturation altérées des monocytes, des cellules NK, des cellules TandB (Bonaventura, 2015). • Activité altérée des cellules NK (Maggini, 2008). • Phagocytose altérée par les macrophages et les neutrophiles (Maggini, 2008). • Altération de la production de cytokines, contribuant à un plus grand stress oxydatif et inflammation (MIC, 2016 ; Maywald, 2017 ; Sandström, 1994). • Génération altérée du burst oxydatif (Maggini, 2008). • Activité du complément altérée (Maggini, 2008). • Atrophie thymique accrue (MIC, 2016 ; Maggini, 2008 ; Savino, 2010). • Diminution de la prolifération et de la fonction des lymphocytes, en particulier des cellules T (MIC, 2016 ; Maggini, 2008 ; Bonaventura, 2015). • Altère l'expression de gènes liés à la prolifération, à la survie et à la réponse des lymphocytes T même avec une déficience modérée (Moore, 2001). • Diminution de la production de cytokines | <ul style="list-style-type: none"> • Effets bénéfiques sur les fonctions immunitaires intestinales (Biesalski, 2010). • augmentation du nombre de cellules T et de cellules NK et élève la production d'IL-2. • Augmente la cytotoxicité des cellules NK • Restaure l'activité de la thymuline • Augmente le nombre de cellules T cytotoxiques • Réduit le nombre de cellules T auxiliaires activées (qui peuvent contribuer à l'auto-immunité) (MIC, 2016). • Production monokines IL-1, IL-6, TNFα, IFNγ après la stimulation des monocytes (Driessen, 1994). |

| | |
|--|--|
| <p>Th1 (2, IFN-γ) (Maggini, 2008).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déséquilibre du rapport Th1/Th2 (Maggini, 2008 ; Bonaventura, 2015). • Altération réponse des anticorps aux antigènes dépendants des lymphocytes T (Maggini, 2008). | |
|--|--|

1.2 Fer

A. Général

Le fer est présent dans toutes les cellules de l'organisme et nécessaire à toute forme de vie. C'est un élément constitutif essentiel de l'hémoglobine, de la myoglobine et de diverses enzymes et le transport de l'oxygène aux tissus, le transport des électrons dans la chaîne respiratoire ou la synthèse de l'ADN [6].

a. Définition

Le fer est un élément abondant sur terre et indispensable à toute forme de vie (Le fer hémoglobinique représente 70% du fer, celui de la myoglobine 6%, et les autres sont quantitativement moins importants : enzymes, cytochromes, transferrine, ferritine et hémossidéine).

➤ Il existe sous deux formes :

- Fer hémérique (Fe⁺⁺)
- Fer non hémérique (Fe⁺⁺⁺) (**Beguin, 2002 ., Savoye, 2015**).

b. Source

Le fer c'est un élément essentiel pour le corps humain les aliments riches en fer et en acide folique, en particulier des légumes à feuilles vertes et des aliments riches en vitamine C, comme les fruits, qui facilitent l'absorption de fer. Tableau (27) (**Dassonneville, 2015**).

Tableau 27 : Teneur en quelques aliments en fer [7]

| Aliments | Teneur en mg pour 100g |
|--------------------|------------------------|
| • Boudin noir | 23 |
| • Palourdes | 10 |
| • Poulpe | 9,5 |
| • Foie gras canard | 6,4 |

c. Métabolisme

- **Absorption**

Le fer est absorbé par voie digestive au niveau du duodénum 5 à 10 % seulement du fer alimentaire est absorbé soit environ 1 mg/jour, ce qui compense les pertes quotidiennes. Le fer est absorbé par l'entérocyte soit sous forme de sel, soit directement sous forme d'hème. Le fer est d'abord réduit sous forme ferreuse au pôle apical des entérocytes, puis transporté à travers la membrane plasmique (Figure 27). (CDU-HGE, 2008).

- **Distribution**

Comme on a déjà vu, le fer absorbé au niveau de l'intestin est libéré dans la circulation sanguine selon les besoins de l'organisme (Figure 27). Il n'existe qu'un seul transporteur de fer connu à ce jour chez les mammifères, la ferroportine (FPN). Le fer serait transporté par elle (FPN). À travers la membrane plasmique. Ce mécanisme comprendrait 3 étapes :

- Lorsque la FPN est orienté vers le milieu extracellulaire, le Ca^{2+} se lierait à la FPN et initierait un changement de conformation qui permettrait la transition d'un « état ouvert » de la FPN du milieu extracellulaire, vers un « état ouvert » vers le milieu intracellulaire.
- La « FPN ouverte » alors orienté vers le cytoplasme lierait le Fe^{2+} déclenchant un retour à l'état ouvert tourné vers le milieu extracellulaire.
- Une fois dans le milieu extracellulaire, Fe^{2+} est oxydé en Fe^{3+} , et se lie alors à la transferrine plasmatique pour être délivré aux différents tissus de l'organisme (BELOT, 2020).

- **Répartition et stockage**

Deux types de cellules sont particulièrement impliqués dans le stockage du fer de réserve, les hépatocytes (foie) et les macrophages-monocytes (système réticuloendothélial). Le réserve de fer est déposé dans ces cellules sous la forme de ferritine, mais également d'hémosidérine ; une forme agrégée et partiellement dénaturée de ferritine dont la proportion augmente lorsque la quantité de fer de stockage augmente (Beguin, 2002). Ce tableau (28) représente le pourcentage de concentration fer au niveau de différente cible

Tableau 28 : Répartition de fer dans l'organisme (Beguin, 2002).

| Cible | % |
|-------------------------------------|-----|
| • Hémoglobine | 70% |
| • Myoglobine de cellules musculaire | 20% |
| • Autre cellules de l'organisme | 10% |

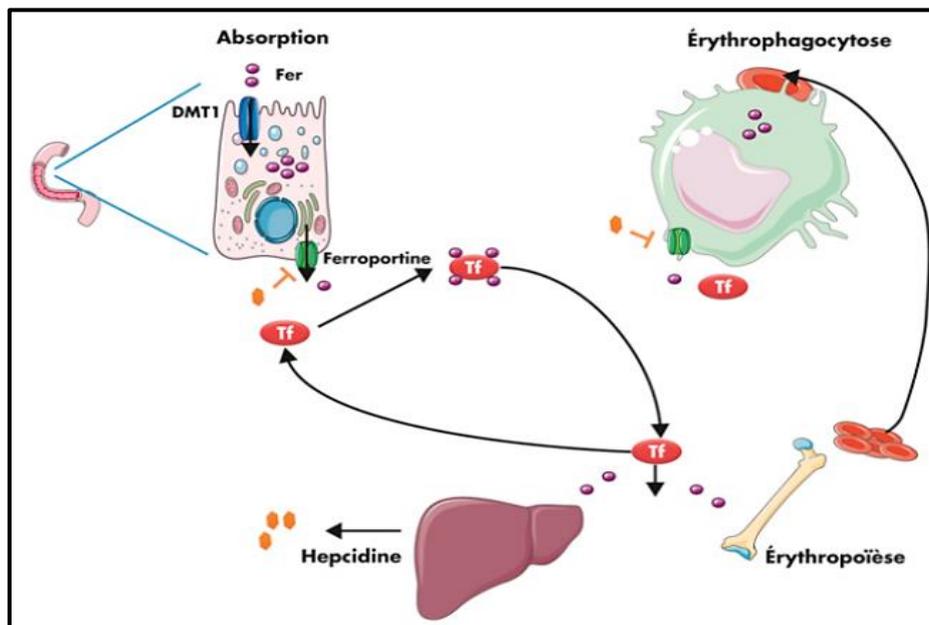


Figure 27 : Métabolisme de fer (Javard, 2015)

c. Fonction

- **Transport d'oxygène et respiration cellulaire**

Le fer est un oligoélément essentiel au transport et au stockage de l'oxygène dans l'organisme. Il est, en effet, un constituant de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges (ou hématies ou érythrocytes) qui transportent l'oxygène des poumons vers les tissus. Par ailleurs, il entre dans la composition de la myoglobine qui transporte et assure le stockage de l'oxygène dans les muscles [8].

- **Réaction enzymatique**

Le fer entre également dans la composition d'enzymes qui interviennent dans des réactions métaboliques tels que la synthèse de l'ADN ou de certains neurotransmetteurs comme la dopamine et l'adrénaline

Le fer est un élément fondamental pour la croissance et le développement de la majorité des organismes vivants, procaryotes et eucaryotes. Il participe à de nombreux

processus cellulaires, dont le transport de l'oxygène, la synthèse d'ATP et d'ADN ainsi qu'à prolifération cellulaire [9]

B. L'intérêt immunitaire

a. Rôle de Fer dans l'immunité non spécifique

- **Barrières physiques et biochimiques**
 - Essentielle pour la différenciation et la croissance du tissu épithélial (Haryanto, 2015).
- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées.**
 - Forme des radicaux hydroxyles hautement toxiques.
 - Impliqués dans la destruction des bactéries par les neutrophiles.
 - Composant d'enzymes critiques pour le fonctionnement des cellules immunitaires (par exemple, la ribonucléotide réductase impliqué dans la synthèse de l'ADN).
 - Impliqué dans la régulation de la production et de l'action des cytokines (Haryanto, 2015).
 - Le statut riche en fer favorise le phénotype des macrophages de type M2 et régule négativement la réponse pro-inflammatoire M1 (Agoro, 2018).

b. Rôle du fer dans l'immunité spécifique

- **Effets antimicrobiens.**
 - Rôle dans la production d'IFN γ (Haryanto, 2015 ; Carr, 2017).
- Forme des radicaux hydroxyles hautement toxiques, donc impliqués dans le processus des destructions des bactéries par les neutrophiles (Haryanto, 2015).

- **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**
 - Impliqué dans la régulation de la production et de l'action des cytokines (Haryanto, 2015).
 - Obligatoire pour la génération de ROS tueurs d'agents pathogènes par les neutrophiles pendant l'explosion oxydative (MIC, 2016).
- **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T.**
 - Important dans la différenciation et la prolifération des cellules T par leur effet à l'activité de la Protéine Kinase C (PKC), connue pour jouer un rôle crucial dans la prolifération des lymphocytes T.

- Aide à réguler le rapport entre les cellules T auxiliaires et les cellules T cytotoxique (**Haryanto, 2015**).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en fer sur le système immunitaire

Le Fer joue un rôle majeur en infectiologie en étant à la fois nécessaire à notre organisme pour le bon fonctionnement du système immunitaire et pour la plupart des micro-organismes qui l'utilisent comme un nutriment Essentiel à leur multiplication et à l'expression de leur virulence (Tableau 29) (**Maggini, 2008**).

Tableau 29 : Impacte de la carence et de la supplémentation en fer sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'activité des cellules NK (Calder, 2007). • Diminution de la destruction microbienne intracellulaire par les leucocytes polynucléaires (Maggini, 2008). • Diminution des taux d'IL-6 (Calder, 2007). • Diminution de l'immunité cellulaire (p.ex. : diminution des cellules T auxiliaires, augmentation des cellules T cytotoxiques) (Maggini, 2008). • Diminution de l'activité bactéricide des lymphocytes (Calder, 2007). • Diminution de la réponse aux mitogènes (Calder, 2007). | <ul style="list-style-type: none"> • Améliore la destruction microbienne intracellulaire et l'immunité cellulaire (Maggini, 2008). |

1.3. Cobalt

A. Généralité

Le mot « cobalt » est dérivé de l'allemand « kobold », il désigne une créature légendaire du folklore germanique cousine des gobelins. Ce terme était utilisé par les mineurs de l'Erzgebirge (Saxe) car les premières tentatives de fusion de ses minerais pour en valoriser l'argent et le nickel ont été des échecs. (ANSES, 2012).

a. Définition

Le cobalt est un oligo-élément essentiel aux êtres vivants. Il entre dans la composition de la vitamine B12, également appelé cobalamine. Elle est essentielle au fonctionnement du cerveau (synthèse de neurotransmetteurs), du système nerveux (maintien de la gaine de myéline) et à l'hématopoïèse (formation des cellules sanguines). Elle intervient également comme cofacteur dans un grand nombre de réactions métaboliques, notamment dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, des acides gras et dans la production d'énergie (ANSES, 2012).

b. Source

On retrouve du cobalt dans la quasi-totalité des aliments, dans les denrées d'origine animale, il se présente sous la forme de vitamine B12 (Tableau 30) [9].

Tableau 30 : Teneur en quelques aliments en cobalt par µg [9].

| Aliments | Quantité µg (dans 100g) |
|-----------------------------|-------------------------|
| • Entremets crèmes desserts | 4 |
| • Viennoiseries | 2 |
| • Pommes de terre | 0,8 |
| • Légumes et fruits | 0,5 |
| • Poissons | 0,3 |
| • Viandes | 0,2 |

c. Métabolisme

• Absorption

L'absorption orale est variable (18 à 97 % de la dose) : elle dépend de la dose du composé et du statut nutritionnel des individus (Elmore et al., 2014). Une carence en fer augmente l'absorption du dichlorure de cobalt : chez les témoins, l'absorption

est comprise entre 18 et 44 % alors que chez les patients carencés, elle peut atteindre 71 % (**Wilbur et al, 2004**). Ces résultats mettent en évidence le fait que le cobalt et le fer possèdent des sites ou des mécanismes de pénétration communs [10].

- **Distribution**

Le cobalt est un oligo-élément essentiel qui entre dans la structure de vitamine B12 (ou cobalamine).

Donc cobalt est distribué de la même manière qu'il est distribué la vitamine B12 est lié à des protéines de transport appelées transcobalamines TC [11].

- **Répartition et stockage**

En tant que composé de la vitamine B12, le cobalt a une large distribution tissulaire avec une accumulation plus importante au niveau du foie. Les niveaux tissulaires reflètent l'exposition toutes voies confondues : pour un individu, la teneur totale du corps en cobalt a été estimé entre 1,1 et 1,5 mg, dont 0,11 mg retrouvé au niveau hépatique (**ANSES, 2014**).

- **Élimination**

En cas d'intoxication due à l'inhalation l'élimination prend six mois après une exposition à un aérosol d'oxyde cobalt, 61 % de la charge corporelle en cobalt ont été éliminés, par les urines (33 %) et par les fèces (28 %). (**Foster et al, 1989**).

Après ingestion de dichlorure de cobalt (dose inconnue), l'élimination, majoritairement fécale, est aussi triphasique avec des demi-vies de 0,5, 2,7 et 59 jours ; les deux phases rapides sont liées à l'élimination fécale du cobalt non absorbé. (**NTB, 2014**) [12]

L'excrétion fécale est proportionnelle à la dose alors que l'excrétion urinaire est indépendante de la dose et de la solubilité des composés. (**Health Canada, 2011**).

d. Fonction

- **Phosphotriestérase de type lactonase**

Les phosphotriestérases (PTE) sont des enzymes catalysant l'hydrolyse d'un large panel de composés avec différentes propriétés chimiques. Leur activité dépend de la présence de cations métalliques et, le cobalt est l'ion qui est nécessaire pour une activité maximale (**Elias et al, 2008**).

- **Substitution de zinc**

Le cobalt est souvent utilisé pour substituer le zinc dans les protéines à zinc car les deux ions ont une taille identique et les dérivés à cobalt ont des caractéristiques spectrales bien plus informatives que celle du zinc (**Bertini et al, 1996**).

- **Autre fonctions de cobalt**

Les activités du cobalt sont celles de la vitamine B12

- production des globules rouges.
- Induction de la synthèse de métallothionéines dans les tissus hépatiques ; Interagit avec les protéines et les acides nucléiques, induit la formation d'espèces réactives de l'oxygène
- Modification directe ou indirecte de l'activité des divers enzymes, soit en se fixant aux groupements thiols des acides aminés de l'enzyme ou des protéines liées à son activité soit en prenant la place des cations divalents, cofacteurs enzymatiques, comme le zinc ou le magnésium.
- Stimulation de la production d'érythropoïétine par inhibition des enzymes impliqués dans le métabolisme oxydatif avec pour conséquence une hypoxie tissulaire ;
- Augmentation du turn-over de l'ATP (adénosine triphosphate), active l'arginase, inhibe l'ALA (acide delta-aminolévulinique) synthétase et agit sur la fonction monooxygénase hépatique. (**ASTDR, 2004**) [10].

1.4. Cuivre

A. Généralité

Le cuivre est connu, extrait et utilisé par les humains depuis plus de 5 000 ans. C'est probablement le deuxième élément le plus important, après le fer, en ce qui concerne son utilité pour les humains. (**Massey, 1973**).

a. Définition

Le cuivre est un oligo-élément essentiel pour fabriquer des globules rouges, absorber le fer produire des enzymes antioxydants, développer le tissu conjonctif, minéraliser les os et renforcer le système immunitaire [13].

b. Source

Une très grande variété d'aliments contient de plus ou moins grandes quantités de cuivre (Tableau 31), ce qui fait que la nourriture est source essentielle

d'approvisionnement en cuivre dont le corps humaine a besoin journallement on peut citer par exemple (Schroeder et al, 1966).

Tableau 31 : Teneur en quelques aliments en cuivre par μg (Schroeder et al, 1966).

| Aliment | $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids humide |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| • Foie de veau cuit | 20,1 |
| • Fruits de mer | 1,49 |
| • Viande | 3,92 |
| • Œufs et produits laitiers | 1,76 |
| • Noix | 14,82 |
| • Condiments et épices | 6,76 |
| • Huiles et graisses | 4,63 |

c. Métabolisme

• Absorption

Absorption Digestive fait avec taux de 3 à 8 % Plus importante chez les jeunes enfants. Transports actifs, compétition avec celle du calcium et du fer augmente en cas de carence martiale ou de régime pauvre en calcium (Villa-Bellosta et O'Neill, 2018).

• Répartition et stockage

- Lié dans le plasma à la céruloplasmine (80 /95 %).
- Distribué dans tous les tissus.
- Concentrations les plus élevées dans :
 - Reins
 - Foie (Villa-Bellosta et O'Neill, 2018).

L'excès de Cuivre dans le sang n'est pas facilement dosable car le Cuivre est immédiatement stocké dans le foie, sous forme de cuproprotéines. Lorsque le Cuivre en excès dans le sang est dosable, cela signifie que les capacités de stockage cuprique dans le foie sont saturées (Figure 28) (Picot et narbonne, 2012).

• Elimination

Principalement biliaire (98 %)

- Cycle entéro-hépatique
- Demi-vie d'élimination comprise entre 13 et 33 jours (faible dose)

Demi-vie d'élimination 167,4 jours (intoxication) (Villa-Bellosta et O'Neill, 2018).

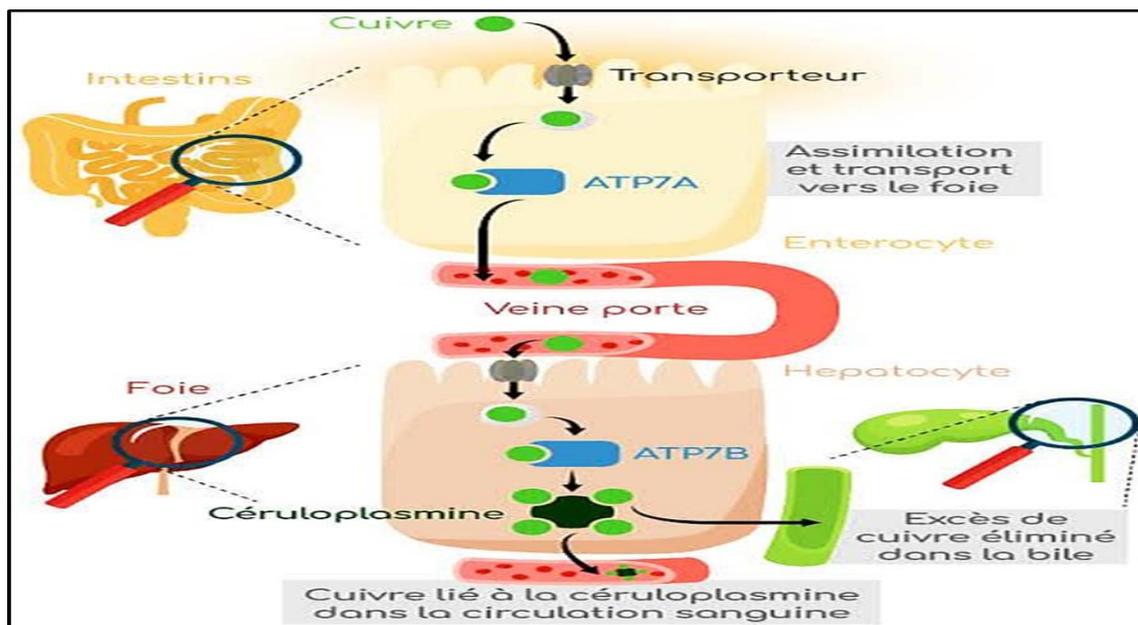


Figure 28 : Métabolisme de cuivre [14]

d. Fonctions biologiques

Cuivre va se retrouver en permanence dans l'organisme à des taux relativement faibles, en particulier dans le sang car de faibles quantités de cuivre sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

- **Métabolisme de fer**

Il est essentiel à l'utilisation normale du fer parce que la ferroxidase (céruloplasmine) est requise pour le transport du fer. La carence en cuivre (moins de 2 mg/jour) s'accompagne d'anémie résultant de l'incapacité des réticulocytes à obtenir le fer de la transferrine et à synthétiser l'hème à partir du fer(III) et de la protoporphyrine à un rythme normal (**Williams et al, 1973**).

- **Action enzymatiques**

Cuivre, citons les monoamine-oxydases, nécessaires à la pigmentation et à la régulation des neurotransmetteurs et des neuropeptides; la lysyle-oxydase, essentielle à l'entretien du tissu conjonctif dans les poumons, les os et l'élastine de l'appareil cardio-vasculaire; la cytochrome c-oxydase, qui intervient dans le métabolisme oxydatif, le fonctionnement du cerveau, la synthèse de l'hème et la synthèse des phospholipides; et la superoxyde-dismutase, nécessaire à la destruction des radicaux superoxydes (**Davis et Mertz, 1987**).

B. L'intérêt immunitaire

a. Rôle du Cuivre dans l'immunité non spécifique

- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées**
 - Rôle dans les fonctions des macrophages (par exemple, le cuivre s'accumule dans les phagolysosomes des macrophages pour combattre certains agents infectieux (Besold, 2016).
 - Les neutrophiles et les monocytes (Saeed, 2016).
 - Améliore l'activité des cellules NK (Beck, 1999).

b. Rôle du fer dans l'immunité spécifique

- **Effets antimicrobiens**
 - Propriétés antimicrobiennes intrinsèques (rôle dans réponse immunitaire innée à l'infection bactérienne) (MIC, 2016).
- **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation**
 - S'accumule sur les sites d'inflammation (MIC, 2016 ; Saeed, 2016).
 - Une partie du cuivre/zinc-superoxyde dismutase, une enzyme clé de la défense contre les ROS (Maggini, 2008).
 - Piégeur de radicaux libres (Alpert, 2017).
 - Les modifications de l'homéostasie du cuivre sont une composante cruciale de la poussée respiratoire (Maggini, 2008).
 - Important pour la production et la réponse d'IL-2 (MIC, 2016 ; Saeed, 2016).
 - Maintient l'équilibre antioxydant intracellulaire, suggérant un rôle important dans la réponse inflammatoire (Maggini, 2008).
- **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T**
Rôles dans la différenciation et la prolifération des cellules T (Saeed, 2016).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en cuivre sur le système immunitaire

Cancers de cuivre donné des maladies cardio-vasculaires, d'épilepsie, de syndrome métabolique, d'une diminution des fonctions immunes, de maladies inflammatoires,

d'ostéoporose... (Tableau 32) (Maggini, 2008).

Tableau 32 : Impacte de la carence et de la supplémentation en cuivre sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Taux de neutrophiles anormalement bas et capacité phagocytaire réduite (MIC, 2016 ; Percival, 1998). • Réduction de l'IL-2 et diminution de la prolifération des lymphocytes T même en cas de déficit marginal (MIC, 2016 ; Percival, 1998). • Réponse immunitaire inefficace aux infections (Maggini, 2008). • Augmentation de la virulence virale (Maggini, 2008). | <ul style="list-style-type: none"> • Capacité accrue des neutrophiles à englober les agents pathogènes (MIC, 2016 ; Bonham, 2002). • Trop de cuivre peut également avoir un impact négatif sur la réponse immunitaire (Maggini, 2008). |

1.5. Sélénium

A. Généralité

a. Définition

Le sélénium tire son nom du grec «seléné» qui signifie lune. Sa découverte est due à J.J Berzelius et J.J Gahn en 1817 Si des faibles doses de sélénium sont essentielles pour l'homme, de fortes doses peuvent être toxiques. On le retrouvera sous les formes suivantes : sélénol ionisé sélénioéther ou encore combiné au soufre. Dans l'organisme, il est sous forme organique et lié à la cystéine et la méthionine principalement (Césarini, 2004 ; Deros et Favier, 2004).

b. Source

L'apport en sélénium est le plus variable de tous les apports en nutriments essentiels. Ce sont les aliments protéiques (viandes, poissons, œufs..) qui sont les plus

riches en sélénium. Les fruits et les légumes n'en contiennent que des quantités négligeables (Tableau 33)

(Médart, 2009).

Tableau 33 : Teneur de quelques aliments en sélénium ($\mu\text{g}/100\text{g}$) (Médart, 2009).

| Aliments | Concentration |
|--|---------------|
| • Langouste | 100 |
| • Moule, crevette, noix de saint Jacques | 50 |
| • Œufs | 20 |
| • Viande, lentilles | 5 - 15 |
| • Fromages | 2 - 5 |
| • Poissons de mer gras | 55 - 70 |
| • Champignons crus | 3,4 |
| • Levures alimentaire | 10 |

c. Métabolisme

• Absorption

L'absorption du sélénium se fait au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement du duodénum et de l'iléon antérieur. Cette absorption est globalement bonne, quoique variable : le sélénium élémentaire n'est pas absorbé sous forme organique l'absorption est de 90% alors que sous forme minérale, elle va varier de 60% (sélénite) à 100% (sélénate) (Césarini, 2004).

Par exemple le sélénite va être absorbé grâce au glutathion présent au niveau de l'intestin ce qui augmente l'absorption jusqu'à 70-90%. Le sélénate quant à lui bénéficie d'une diffusion passive paracellulaire avant d'être réduit en sélénite mais aussi d'un transporteur SLC26. Enfin le sélénium lié à des acides aminés est absorbé grâce à des transporteurs non spécifiques (Fairweather *et al*, 2011).

• Distribution

Dans la circulation, le sélénium est transporté à 60% grâce à la sélénoprotéine P plasmatique (SePP) synthétisée au niveau du foie en premier lieu, même si tous les tissus semblent être capables de la produire. La synthèse hépatique de cette protéine est régulée en fonction de la concentration plasmatique en sélénium, c'est-à-dire qu'il y a moins de SePP s'il existe un

déficit en Sélénium. Cette protéine servira au transport mais aussi au stockage de Sélénium et représente un donneur de Sélénium car elle sera recyclée ensuite au niveau du protéasome. Evidemment, il existe aussi un transport grâce à des liaisons non spécifiques à l'albumine ou l'alpha et beta globulines. Puis il y a entrée des SePP dans les différentes cellules grâce à des récepteurs comme l'apoER2 (Fairweather *et al*, 2011).

- **Répartition et stockage**

Le sélénium est présent sous les formes Se (sélénium élémentaire), (sélénite), (sélénate) et (séléniure). On le retrouvera sous les formes suivantes : séléniol ionisé, sélénoéther ou encore combiné au soufre. Dans l'organisme il est sous forme organique et lié à la cystéine et la méthionine principalement et il distribué dans l'organisme avec des différentes valeurs qui exprimé dans le tableau suivant (Césarini, 2004).

Tableau 34 : Répartition de sélénium dans l'organisme (Biesalski *et al.*, 2004).

| Cible | % |
|----------------|---------|
| • Le muscle | 45 à50% |
| • Le foie | 30% |
| • Le rein | 3,6% |
| • Le cerveau | 2,3% |
| • Le plasma | 3% |
| • Erythrocytes | 4 à5% |

- **Elimination**

Enfin, le Sélénium est éliminé en majorité par la voie rénale à 60% (formes triméthyl-sélénium hydrosolubles), puis fécale (formes non résorbées), mais il y a également élimination par la voie pulmonaire (formes diméthylés volatiles), la sueur et la salive. (Pedrosa, 2012).

d. Fonction

- **Rôle dans le fonctionnement de la thyroïde**

Les thyroxines 5'-désiodases I et II sont des enzymes intervenant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. La triiodothyronine T3 (forme active) est formée à partir de la tétraiodothyronine T4 (pro-hormone). Cette réaction

est catalysée par les désiodases à sélénium. La désiodase I est présente dans le foie, le rein et la glande thyroïde, alors que la désiodase II se trouve plutôt dans le système nerveux central et la glande hypophysaire. La 5'-désiodase III va convertir la T4 et la T3 en T3 inverse (la reverse T3) et en T2 qui vont inactiver les hormones thyroïdiennes (**Ducros et Favier, 2004**).

- **Rôle de détoxification**

Des métaux lourds (Cadmium, Mercure et Plomb) par formation de sélénures biologiquement inactifs et effet activateur du métabolisme des xénobiotiques organiques (**Roussel et al, 2009**).

B. L'intérêt immunitaire

a. L'immunité non spécifique

➤ **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées.**

- Sélénium Sélénoprotéines importantes pour le système de défense antioxydant de l'hôte, actant la fonction des leucocytes et des cellules NK (**Saeed, 2006**).

b. L'immunité spécifique

➤ **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation.**

- Essentiel pour la fonction des sélénoprotéines qui agissent comme régulateurs redox et antioxydants cellulaires, neutralisant potentiellement les ROS produits pendant le stress oxydatif (**Maggini, 2018**).

➤ **Différenciation, prolifération et fonctionnement normal des cellules T.**

- Rôles dans la différenciation et la prolifération des cellules T (**Saeed, 2016 ; Alpert, 2017**).
- Aide à améliorer le nombre de cellules Th (**Hurwitz, 2017**).

➤ **Rôle du zinc dans production et développement d'anticorps.**

- Aide à maintenir les niveaux d'anticorps (**Saeed, 2016**) Impacte de la

c. carence et de la supplémentation en Sélénium sur le système immunitaire

La capacité du sélénium à potentialiser les fonctions immunitaires est requise. Un déficit en sélénium occasionne un dysfonctionnement du système immunitaire les

deux types d'immunité humorale et à médiation cellulaire pouvant être affectés (Tableau 35) (Thérond, 2003).

Tableau 35 : Impacte de la carence et de la supplémentation en Sélénium sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Suppression de la fonction immunitaire (Calder, 2007). • Diminution de la cytotoxicité des cellules NK (Maggini, 2008). • Altération de l'immunité humorale et à médiation cellulaire (MIC, 2016). • Diminution des titres d'immunoglobulines (Maggini, 2008). • Altération de l'immunité à médiation cellulaire (Maggini, 2008). • Augmentation de la virulence virale (MIC, 2016 ; Maggini, 2008 ; Prentice, 2017). • Diminution de la réponse à la vaccination (Maggini, 2008). | <ul style="list-style-type: none"> • Améliore l'immunité à médiation cellulaire (Maggini, 2008). • Améliore le nombre de cellules T auxiliaires (Hurwitz, 2007). • Améliore la réponse immunitaire aux virus chez les individus déficients (MIC, 2016 ; Maggini, 2008). |

2. Macro éléments

1.1 Magnésium

A. Généralité

Le magnésium, souvent indiqué par le symbole « Mg²⁺ » est un minéral ayant un rôle essentiel au sein de l'organisme, il intervient dans plus de 300 processus corporels, contribuant à la production énergétique, à la contribution au maintien de la fonction normale du système nerveux et du cerveau. Le magnésium contribue en

outre à maintenir les os et les dents en bonne santé. En résumé, il est impossible de vivre sans magnésium. (De Baaij, 2015).

a. Source

L'organisme ne peut pas fabriquer de magnésium, ni le stocker. Pour ces raisons, il est impératif de veiller à avoir un apport constant et suffisant en cet élément qui est essentiel au bon fonctionnement du corps humain. Voici un tableau regroupant les sources de magnésium des différents aliments (Tableau 36) (Zubiria, 2012).

Tableau 36 : Teneur en quelques aliments en Magnésium en mg/100g (OTUIL Mg, 2017).

| Aliments | Quantité (dans 100g) |
|-------------------|----------------------|
| • Cacao | 410 |
| • Soja | 310 |
| • Amandes | 254 |
| • Arachides | 170 |
| • Haricots blancs | 170 |
| • Noix, noisettes | 140 |
| • Flocon d'avoine | 130 |

b. Métabolisme

• Absorption

Le magnésium est absorbé essentiellement dans l'intestin grêle, et seulement, une petite fraction, environ 5% est absorbé dans le côlon. Cette absorption débute une heure après l'ingestion et se poursuit à un taux constant pendant les deux à huit heures suivantes pour être ensuite pratiquement nulle douze heures après l'ingestion. La capacité d'absorption du magnésium est plus importante dans l'iléum que dans le jéjunum et le duodénum. Le magnésium est sécrété plus qu'absorbé au niveau du duodénum alors que pour l'iléum, un mouvement bi-directionnel a été observé ce qui permet d'assurer un contrôle homéostatique. L'iléum et le jéjunum ont une efficacité d'absorption dix fois plus importante que celle du côlon (Berthelot *et al*, 2004).

- **Distribution**

Le capital magnésique est en quasi-totalité intracellulaire. La moitié se trouve dans le squelette, un quart dans le muscle squelettique et l'autre quart est réparti dans l'ensemble de l'organisme. La réserve est donc essentiellement osseuse. Les expériences utilisant des isotopes facilement détectables ont montré que 12 à 24 % du magnésium de l'organisme est facilement mobilisable en cas de besoin. Ce minéral est présent dans le cytoplasme, dans le noyau ou au niveau des différentes structures subcellulaires sous forme ionisée pour 1 à 5 %. Le lieu le plus important est la mitochondrie (Médart, 2009).

- **Répartition et stockage**

Quatrième minéral le plus répandu dans l'organisme, le magnésium est indispensable à notre santé. Outre ses effets positifs bien connus sur le stress et l'irritabilité, il agit aussi à bien d'autres niveaux : contraction musculaire, minéralisation osseuse... ect (Tableau 37) (Zubiria, 2012).

Tableau 37 : Répartition de magnésium dans l'organisme (Apfelbaum *et al.*, 2009).

| Tissus ou l'organe | Pourcentage de répartition |
|----------------------------|----------------------------|
| • Squelette | 50 à 60% |
| • Muscles squelettiques | environ 20% |
| • Autres cellules | environ 20% |
| • Espaces extracellulaires | environ 1% |

- **Élimination**

La régulation de l'élimination du magnésium est importante. Selon l'état de carence de l'individu, l'excrétion peut varier de 0,5 à 70 %. L'élimination est en majeure partie contrôlée par les reins. Chaque jour (Jahnen et Ketteler., 2012). Subcellulaires sous forme ionisée pour 1 à 5 %. Le lieu le plus important est la mitochondrie (Médart, 2009).

Fonction

- **Régulateur neuromusculaire** Avec une action antagoniste du calcium dans de nombreux processus activés ou excités par celui-ci, c'est le magnésium extracellulaire qui est concerné. Le déficit en magnésium accroît la sensibilité aux excitations neuromusculaires. Des mouvements internes rapides peuvent générer des manifestations immédiates, de type tension ou contraction (**Boislève, 2016**).

B. L'intérêt immunitaire

Le Magnésium est le second élément le plus représenté dans l'organisme. Sur le plan immunitaire, le magnésium permet la synthèse des immunoglobulines, ces agents protéiques agissant sur la reconnaissance et la bonne liaison des cellules immunitaires. Il agit sur la fixation des cellules de l'immunité leur permettant de bien fonctionner. Le magnésium agit également sur le développement des lymphocytes et notamment des lymphocytes T (**LERECA 2020**).

a. L'immunité non spécifique

- **Différenciation, prolifération, fonctionnement et mouvement de cellules immunitaires innées.**
 - Cofacteur d'enzymes du métabolisme des acides nucléiques et stabilise la structure des acides nucléiques impliqués dans la réplication et la réparation de l'ADN (**Petrovic, 2016**).
 - Rôles dans la liaison de l'antigène aux macrophages (**Laires, 2008**).
 - Régule l'activation des leucocytes (**Laires, 2008**).
 - Impliqué dans la régulation de l'apoptose (**Petrovic, 2016**).

b. L'immunité non spécifique

- **Rôles dans les effets antioxydants de l'inflammation.**
 - Peut aider à protéger l'ADN contre les dommages oxydatifs (**Petrovic, 2016**).
 - Des concentrations élevées réduisent la production d'anions super-oxydes (**Bussiere, 2002**).

- **Rôle du zinc dans production et développement d'anticorps**
 - Cofacteur dans la synthèse des anticorps, rôle dans la cytolysedépendante des anticorps et la liaison aux lymphocytes IgM (**Laires, 2008**).
- **Réponses à l'antigène.**
 - Rôle clé dans la liaison de l'antigène à l'ARN des macrophages.
 - Impliquédans la cytolysedépendante des anticorps (**Laires, 2008**).

c. Impacte de la carence et de la supplémentation en Magnésium sur le système immunitaire

Le magnésium favorise la phagocytose, la prolifération des lymphocytes et permet donc un meilleur fonctionnement de l'immunité la déficience en magnésium majore l'état inflammatoire. C'est la conséquence notamment de l'action moins efficace de l'immunité spécifique (Tableau 38) (**Petrovic, 2016**).

Tableau 38 : Impacte de la carence et de la supplémentation en Magnésium sur la fonction immunitaire

| Impacte de la carence sur la fonction immunitaire | Impacte de la supplémentation sur la fonction immunitaire |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du nombre de monocytes • Diminution de l'activité des cellules NK • Augmentation du stress oxydatif après un exercice intense (Nielsen, 2006). • Augmentation des niveaux de cytokines telles que l'IL-6 (Laires, 2008). • Augmentation de l'inflammation • Diminution des lymphocytes T rapports (Nielsen, 2006) | <ul style="list-style-type: none"> • Réduit les dommages oxydatifs de l'ADN des lymphocytes du sang périphérique chez les athlètes et les jeunes hommes sédentaires (Petrovic, 2016). • Réduit l'activation des leucocytes (Bussiere, 2002). • Après l'exercice, augmente le nombre de granulocytes et la lymphopénie post-exercice (Mooren, 2003). |



CONCLUSION



CONCLUSION

L'alimentation à son rôle jouait dans le système immunitaire et l'état de santé. Hippocrate, médecin grec de l'antiquité, avait déjà affirmé la primauté de l'alimentation dans la santé, d'où sa célèbre citation disant « que l'alimentation soit ta première médecine ». Aujourd'hui, notre mode de vie accéléré, notre comportement nutritionnel, de la production à la consommation, avec des denrées alimentaires appauvries provoquent des déficits, voire des carences micro-nutritionnelles qui ont un impact indiscutable sur notre état de santé. Une alimentation diversifiée basée sur le régime méditerranéen est à valoriser et à conseiller. Les vitamines et minéraux ... ces micronutriments sont importants et certains sont indispensables à l'équilibre de notre système immunitaire.

Un facteur commun tout au long de la vie est le besoin d'un approvisionnement adéquat en micronutriments, qui jouent un rôle clé dans le soutien de la fonction immunitaire.

Une supplémentation adaptée en fonction des besoins spécifiques de chaque groupe d'âge peut aider à fournir une base adéquate pour une fonction immunitaire optimale.

Néanmoins, les connaissances actuelles concernant l'importance des micronutriments dans l'immunité, les effets des carences en micronutriments sur le risque et la gravité de l'infection et la prévalence mondiale d'un statut en micronutriments inadéquat constituent une base solide pour l'utilisation d'un supplément de micronutriments multiples ciblé pour soutenir l'immunité au cours de la vie d'une personne.

- ❖ **Abboud, S., Haile, D. J.** (2000). A Novel Mammalian Iron-regulated Protein Involved in Intracellular Iron Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, **275**(26), 19906–19912.
 - ❖ **Abdukalykova, S. T., Zhao, X., Ruiz-Feria, C. A.** (2008). Arginine and Vitamin E Modulate the Subpopulations of T Lymphocytes in Broiler Chickens. *Poultry Science*, **87**(1),
 - ❖ **Abul K. A., Andrew H. L., Shiv, P.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Elsevier Masson*. (**6e édition**), p336.
 - ❖ **Adorini, L., Penna, G.** (2009). Induction of Tolerogenic Dendritic Cells by Vitamin D Receptor Agonists. *Handbook of Experimental Pharmacology*; (**188**) 251–273.
 - ❖ **Agoro, R., Taleb, M., Quesniaux, V.F.J., Mura, C.** (2018). Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS ONE*; **13**, 196921.
 - ❖ **Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O.** (2006). Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell* ; **124**(4), 783–801.
 - ❖ **Alexander GD, Marcus MS, Green CG, Suttie JW.** (1988) Subclinical vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol (suppl17)*:353.
 - ❖ **Allain, P.R.** (2000) . M é d i c a m e n t . **3 é é d i t i o n**
 - ❖ **Alpert, P.** (2017). The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manga*. Pract; 29, 199–202
 - ❖ **Ambidge, K.M., Hambidge, C., Jacobs, M.A., Baum, J.D.** (1972). *pediat. RES.* 6 868
 - ❖ **Apfelbaum, A., Romon, M, Dubus, M.** (2009). Besoins nutritionnels et nutriments, le magnésium. In: *Di é t é t i q u e e t n u t r i t i o n* ; (**7 e é d i t i o n**), 5 p
 - ❖ **Arbete, O.** (1982). Consensus report for zine *.scientific Basis for Swedich Oce- Standards III.* (**24**):99-103.
 - ❖ **Arce, R.M Meghil, M.M., Hutchens, L., Raed, A., Multani, N.A., Rajendran, M., Zhu, H., Looney, S., Elashiry, M., Peacock, M.E, Dong, Y., Cutler, C.W.** (2019). The influence of vitamin D supplementation on local and systemic. *Oral Dis*; **25**(5):1403-1413.
 - ❖ **Autier, P., Mullie, P., Macacu, A., Dragomir, M., Boniol, M., Coppens, K., Boniol, M.** (2017). Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**(12), 986–1004.
 - ❖ **Azais-braesco, V., Carlier, C., Am é d é -Manesme, O.** (1994) vitamine A EMC (Elsevier masson SAS, Paris) *endocrinologie-Nutrition*
-

- ❖ **Azzi, A., Stocker, A.** (2000). Vitamin E: non-antioxidant roles. *Progress in Lipid Research*; **39**(3), 231–255.
 - ❖ **Baudin, B.** (2014). Malnutrition et sous-alimentation. *Revue Francophone Des Laboratoires*; (466), 25–37.
 - ❖ **Beaune, G., Martin, C., Martin, D., Deplante, J.P., Heluwaert, F., Ducret, F.** (2007). Penser à doser la vitamine C : à propos de 4 cas de scorbut. *Ann Biol Clin* ; **65** (1):65-69.
 - ❖ **Beck, M.A.** (1999). Trace minerals, immune function, and viral evolution. In *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*; *National Academy Press: Washington, DC, USA*; p. 339.
 - ❖ **Beguín, Y.** (2002). Le métabolisme du fer. Université de Liège - ULiège. Département des sciences cliniques. Hématologie - Oncologie médicale. Volume 8
 - ❖ **Belot, A.** (2020). Régulation du métabolisme du fer et nouvelles stratégies thérapeutiques. Ecole doctorale: Biologie, santé biotechnologies (BSB), p 198
 - ❖ **Bendich, A.** (1989). Symposium Conclusions: Biological Actions of Carotenoids. *The Journal of Nutrition*; **119**(1), 135–136.
 - ❖ **Bensaad, S.** (2019). Les oligo-éléments, 2^{ème} année Médecine, université Salah boubnider faculté de médecine département de médecine Constantine, p 03-04
 - ❖ **Bergera, M.M., Roussel, A-M.** (2017). Pratiques en nutrition. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Service de médecine intensive adulte. UFR de pharmacie, université Grenoble Alpes, La Tronche, France
 - ❖ **Bergman, S. M., O'Mailia, J., Krane, K., Wallin, D.** (1988). Vitamin-A-Induced Hypercalcemia: Response to Corticosteroids. *Nephron* ; **50**(4), 362–364.
 - ❖ **Bermond, P .,** (1988). Les vitamines : généralités. *Encycl. Méd. chir. Paris. Thrap*
 - ❖ **Berthelot, A., Arnaud, M., Reba, A.** (2004) Le magnésium. *John Libbey Eurotext. (Pathologie science formation)*. vol 167 p
 - ❖ **Bertini, I., Luchinat, C., Rosato, A.** (1996). The solution structure of paramagnetic metalloproteins. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **66**(1), 43–80.
 - ❖ **Besold, A.N., Culbertson, E.M., Culotta, V.C.** (2016). The Yin and Yang of copper during infection. *J. Biol. Inorg. Chem*; **21**, 137–144.
 - ❖ **Biesalski, H.K.** (2016). Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1372, 53–64.
-

- ❖ **Biesalski, H-K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pädert, W., Puchstein, C., Stähelin, H.** (2004). Nutritional medicine: According to the nutritional medicine curriculum of the German Medical Association, *Georg Thieme Verlag*; **5th revised and expanded edition**
 - ❖ **Biomnis** (2013). PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES,
 - ❖ **Biomnis.** (2012) .Vitamine C. Dans: Précis de biopathologie : analyses médicales spécialisées: *Biomnis*;
 - ❖ **Bischoff-Ferrari, H., Dawson- Hughes, B, Staehelin, H.B.** (2009).Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*:P 36-92
 - ❖ **Blanchard, A., Vargas-Poussou R.** (2010). D é s o r d r e s d e l a m a g n é s é m i e . C e n t r e d'investigations cliniques, Faculté de médecine Paris-Descartes, *Université Paris-V*
 - ❖ **Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., Miossec, P.** (2015). Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity Reviews*, **14**(4), 277–285.
 - ❖ **Bongiorni, K., Grimm, R.** (1998). A Selection of Poems by Ferruccio Brugnaro. *Forum Italicum: A Journal of Italian Studies* ; 32(1), 232–242.
 - ❖ **Bonham, K. S., Brubaker, S.W., Zanoni, I., Kagan, J. C.** (2015). Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective,” *Annu. Rev. Immunol.*, **vol. 33**, pp. 257–290,
 - ❖ **Bordeneuve, H.** (2019) Oligo é l é m e n t s (z i n c e t s é l é n i u m) e t a l i m e n t a t i o n : d a n s q u e l c a d r e p r o p o s e r u n e s u p p l é m e n t a t i o n ? T h è s e d' e x e r c i c e e n P h a r m a c i e , U n i v e r s i t é T o u l o u s e I I I - P a u l S a b a t i e r .
 - ❖ **Bozonet, S. M., Carr, A. C.** (2019). The Role of Physiological Vitamin C Concentrations on Key Functions of Neutrophils Isolated from Healthy Individuals. *Nutrients*; **11**(6), 1363.
 - ❖ **Brigo, B.** (1993) .Logique thérapeutique des oligo é l é m e n t s e t d e s r e m è d e s e n l i t h o t h é r a p i e . *Boiron SA France (2e édition)*, 408.
 - ❖ **Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., Roux, C.** (2009). Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale* ; **38**(1), 43–54.
 - ❖ **Brown, K.H., Wuehler, S.E., Peerson, J.M.** (2001) The Importance of Zinc in Human Nutrition and Estimation of the Global Prevalence of Zinc Deficiency. *Food Nutr Bull.*, **22**(2):113-25.
-

- ❖ **Brugnara, C.** (1998). Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *International Journal of Clinical & Laboratory Research*, **28**(1), 1–11
 - ❖ **Brunner, E., Schumacher, M.** (2006). Year 2005 – Report. *Biometrical Journal* ; **48**(2), 189–192.
 - ❖ **Bscheider, M., Butcher, E. C.** (2016). Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, **148**(3), 227–236.
 - ❖ **Burdin, L.** (2014). oligotherapie et personne agee : interet du chrome, du selenium, du zinc et du cuivre ? .Thèse de doctorat. universite toulouse iii paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques
 - ❖ **Bussiere, F.I., Mazur, A., Fauquert, J.L., Labbe, A., Rayssiguier, Y.** (2002). Tridon, A. High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation. *Magnes Res.*, **15**, 43–48.
 - ❖ **Cahn G.** (2009) La Vitamine D : de la biologie à la pratique. *Annales de G érontologie*. Vol 2, N °sp écial 2. p4-16.
 - ❖ **Calder, P.** (2013). Conference on ‘Transforming the nutrition landscape in Africa’. Plenary Session 1: Feeding the immune system. *Proc. Nutr. Soc.*; **72**, 299–309
 - ❖ **Calder, P. C.** (2007). Immunological Parameters: What Do They Mean? *The Journal of Nutrition*; **137**(3), 773S–780S.
 - ❖ **Calder, P.; Prescott, S.; Caplan, M.** (2007). The Role of Nutrients in Immune Function of Infants and Young Children Emerging Evidence for Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids *Scientific Review Editor Philip Calder, Susan Prescott*
 - ❖ **Campagne, F.** (2000). La vitamine E. Nutrition. Annonce m édicale (<https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminee.asp>) (consult éle 11/05/2021)
 - ❖ **Cannell, J. J., Vieth, R., Umhau, J. C., Holick, M. F., Grant, W. B., Madronich, S., Giovannucci, E.** (2006). Epidemic Influenza and Vitamin D. *Epidemiology and Infection*, **134**(06), 1129.
 - ❖ **Cantorna, M., Snyder, L., Lin, Y.-D., Yang, L.** (2015). Vitamin D and 1, 25(OH) 2D Regulation of T cells. *Nutrients*, **7**(4), 3011–3021.
 - ❖ **Carr, A., Maggini, S.** (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*; **9**(11), 1211.
 - ❖ **C ésarini, J.P.** (2004). Le s é érium: actualit és. *John Libbey Eurotext* 166 p.
-

- ❖ **Chai, F., Truong-Tran, A. Q., Evdokiou, A., Young, G. P., & Zalewski, P. D.** (2000). Intracellular Zinc Depletion Induces Caspase Activation and p21Waf1/Cip1 Cleavage in Human Epithelial Cell Lines. *The Journal of Infectious Diseases*; **182**(s1), S85–S92.
 - ❖ **Chappuis, P.** (1991). Les oligoéléments en médecine et biologie **Edition Lavoisier**, vol.1, 653p.
 - ❖ **Chappuis, P., Favier A.** (1995). Les oligoéléments en nutrition et en thérapeutique. *Edition Lavoisier*, vol.1, 474p.
 - ❖ **Cheng, C.-H., Chang, S.-J., Lee, B.-J., Lin, K.-L., Huang, Y.-C.** (2006). Vitamin B6 supplementation increases immune responses in critically ill patients. *European Journal of Clinical Nutrition.*, **60**(10), 1207–1213.
 - ❖ **Chew, B. P., Park, J. S.** (2004). Carotenoid Action on the Immune Response. *The Journal of Nutrition*, **134**(1), 257S–261S.
 - ❖ **Clark, A., Mach, N.** (2016). Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Frontiers in Immunology*, **7**.
 - ❖ **Clemens, T. L., Henderson, S. L., Adams, J. S., Holick, M. F.** (1982). INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. *The Lancet.*, **319**(8263), 74–76.
 - ❖ **Cogan E.** Vitamin D supplementation: why and how? *Rev Med Brux.* 2011 Sep; **32**(4):353-61 Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (**CDU-HGE**). (2008) Hénochromatose . Université Médicale Virtuelle Francophone. disponible sur <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item242/site/html/1.html>) (consulté le 05 / 2021)
 - ❖ **Connell, P., Young, V. M., Toborek, M., Cohen, D. A., Barve, S., McClain, C. J., Hennig, B.** (1997). Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *Journal of the American College of Nutrition.*, **16**(5), 411–417.
 - ❖ **Cotzias, G.C.** (1967). Importance of trace substances in experimental health, as exemplified by manganese, *Proc. First. Conf. Trace Subst. Env. Health.* 5-19, Columbia
 - Cuivre : caractéristiques et rôles biologiques - Nutrixeal Info (2021) <https://nutrixeal-info.fr/index/cuivre/>(consulté le 02/06/2021)
-

- ❖ **Cuvelier, C., Dotreppe, O., Istasse, L.** (2003). Chimie, Sources Alimentaires Et Dosage De La Vitamine E. *Ann. M ál. V á* ; 147, 315-324.
 - ❖ **Cynober, L.** (2014). Physiopathologie de la d é u t r i t i o n . *Revue Francophone Des Laboratoires* ; (465), 47–52.
 - ❖ **Cynober, L., Alix, E., Arnaud-Battandier, F., Bonnefoy, M., Brocker, P., Cals, M.-J., Patureau Mirand, P.** (2000). Apports nutritionnels conseill é s chez la personne âg é e. *Nutrition Clinique et M é t a b o l i s m e*, **14**, 3–60.
 - ❖ **Daniel, K., G.** (2004). Copper storage diseases: Menkes, Wilson’s, and Cancer. *Frontiers in Bioscience*; **9**(1-3), 2652.
 - ❖ **Dassonneville, M.,** (2015). M é t a b o l i s m e du fer et an é m i e par carence martiale, These de docteur en pharmacie. Facult é des sciences pharmacologiques et biologiques de Lille Universit é de Lille 2.
 - ❖ **Davis, G.K., Mertz, W.** (1987). Copper Dans Trace elements in human and animal nutrition. Vol. 1. (5e edition). W. Mertz. *Academic Press, New York, NY*
 - ❖ **Davis, S. R., Cousins, R. J.** (2000). Metallothionein Expression in Animals: A Physiological Perspective on Function. *The Journal of Nutrition*; **130**(5), 1085–1088.
 - ❖ **De Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M.** (2015). Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*; **95**(1), 1–46.
 - ❖ **Deaton, C.H.M., Marlin, D.J.** (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*; **2**(3): 278-291.
 - ❖ **DeLuca, H. F.** (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, **80**(6), 1689S–1696S.
 - ❖ **Delves, P. J., Roitt, I. M.** (2000). The Immune System. *New England Journal of Medicine*, **343**(2), 108–117.
 - ❖ **Dhur, A., Galan, P., Hercberg, S.** (1991) Folate status and the immune system. *Progr Food Nutr Sci*; (15), 43–60.
 - ❖ **Dorosz P.** (2004) .Vitamines sels min é r a u x o l i g o é l é m e n t s . Paris : *Edition Maloine* ; (2 è é d i t i o n) , 115p
 - ❖ **Douart, J.** (1994). Patrice L’oligoth é r a p i e en pathologie fonctionnelle : Donn é e s scientifiques et cliniques. *Edition Maloine*, 293p.
 - ❖ **Driessen, J.** (1994). LA CRETE MYCENIENNE. *Journal Paper* Volume: *Dossiers d’Arch é o l o g i e* n ° 195 Page : 66-83
-

- ❖ **Ducros, V., Favier, A.** (2004). Métabolisme du sélénium. EMC – *Endocrinologie.*, **1**(1), 19–28.
 - ❖ **Duggan, C. P., Westra, S. J., Rosenberg, A. E.** (2007). Case 23-2007. Year-Old Boy With Bone Pain, Rash And Gingival Hypertrophy. *New England Journal of Medicine*, **357**(4), 392–400.
 - ❖ **Duron-Bourzeix, L.** (2014). Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution : signes et facteurs de risque : étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD) Bordeaux: *Université de Bordeaux.*
 - ❖ **Dutau G, Lavaud F.** (2012). Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue française d'allergologie*; **52** : S10-S18.
 - ❖ **Eric E, Pascal C.** (2010). Pascal. Immunologie. Paris : *Ellipses.* p510
 - ❖ **Espagne, R., Leist, T., De Sousa, E.** (2009). Lorsque métaux concurrence: un cas de carence en cuivre myéoneuropathie et l'anémie. *Nat Clin Pract Neurol.*, **5** (2) :106-11.
 - ❖ European Food Safety Authority. (2013). scientific opinion on dietary reference values for vitamin C. *EFSA Journal*; **11**(11):34-18.
 - ❖ European journal of clinical nutrition, 2003
 - ❖ **Fabienne, R.** (1993). LA SUPPLEMENTATION DES ALIMENTS PAR DES MINÉRAUX INTERET NUTRITIONNEL, *université joseph fourier*
 - ❖ **Fain, O.** (2004). Carences en vitamine C. *La Revue de Médecine Interne*, **25**(12), 872–880.
 - ❖ **Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J. E., Hurst, R.** (2011). Selenium in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*; **14**(7), 1337–1383
 - ❖ **Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M.** (1995). Répertoire Général Des Aliments. *Table De Composition.* Paris, Tec & Doc, Lavoisier; (**2 e édition**), p 927
 - ❖ **Favier, A.** (2009). Supplémentation et mesure du statut biologique en micronutriments : intérêt en pratique. Pôle biologique, *CHU Grenoble*; **3**(5), p 467-475.
 - ❖ **Favier, A. E.** (1992). The role of zinc in reproduction. *Biological Trace Element Research*; **32**(1-3), p 363–382.
 - ❖ **Ferry, M.,** (1999). Les déficits vitaminiques et minéraux lors du vieillissement. *Médecine et nutrition* ., (1), p 9-14 .
-

- ❖ **Filipowicz B, Więckowski W.** (1974). Introductory news from general chemistry. Chemical components of the systems. Metabolism (Enzymes). *State Scientific Publishing House. Warsaw* 482 -619 p.
 - ❖ **Finamore, A., Palmery, M., Bensehaila, S., Peluso, I.** (2017). Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly Spirulina. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–14.
 - ❖ **Foster, M., Samman, S.** (2012). Zinc and regulation of inflammatory cytokines: Implications for cardiometabolic disease. *Nutrients*; **4**, 676–694.
 - ❖ **Foster, P.P., Pearman, I., Ramsden D.** (1989). An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles- part II: Lung clearance of inhaled cobalt oxide in man. *J Aerosol Sci.*, **20**(2), 189-204
 - ❖ **Fraker, P. J., King, L. E.** (2001). A distinct role for apoptosis in the changes in lymphopoiesis and myelopoiesis created by deficiencies in zinc. *The FASEB Journal*; **15**(14), 2572–2578.
 - ❖ **Frazer, J.G.** (1935) *The Golden Bough: the magic Art and the evolution of kings.* New York: Macmillan; (3^e édition)
 - ❖ **Fusco, D, Colloca, G, Lo Monaco, MR, Cesari M.** (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging.*; **2**(3), 377-387.
 - ❖ **Gagnon R.** (2004). *La nutrithérapie, médecine des suppléments alimentaires.* Bruxelles : Edition Amyris - *Douce alternative*, 287p
 - ❖ **Gagnon, R.** (2004). *La nutrithérapie, Médecine des suppléments alimentaires.* Bruxelles Edition amyris *douce alternative.* p 287
 - ❖ **Gao, H., Dai, W., Zhao, L., Min, J., Wang, F.** (2018). The Role of Zinc and Zinc Homeostasis in Macrophage Function. *J. Immunol. Res.*, 2018, 6872621.
 - ❖ **Gasmi, A., Tippairote, T., Mujawdiya, P. K., Peana, M., Menzel, A., Dadar, M., Bjørklund, G.** (2020). Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clinical Immunology*, 108545.
 - ❖ **Gassmann, B.** (1992). D. A. Bender: Nutritional Biochemistry of the Vitamins. 431 Seiten. Cambridge University Press, *Cambridge; 1992. Preis: 55. Food / Nahrung* ; **36**(6), 620–621.
 - ❖ **Goebel, L., Scurvy,** (2015). Vitamin C Deficiency. *Physiopedia. [En ligne] Vitamin C Deficiency (Scurvy) - Physiopedia*
-

- ❖ **Gombart, A. F.** (2009). The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiology*, **4**(9), 1151–1165.
 - ❖ **Gombart, A. F.** (2009). The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiology*, **4**(9), 1151–1165.
 - ❖ **Goyer,R** (1995).toxic effects of metals .In :Casarett & Doull s toxicologie . *M Me graw-Hill* ;(**5 édition**): 720-721.
 - ❖ **Greaves, M.** (1967) Boyde TRC Plasma-concentrations in patients with psoriasis, other dermatoses, and venous leg ulcerations. *Lancet*; (**2**), 1019-1020.
 - ❖ **Groff, J.L., Gropper S.S.,** (1995) .Hunt S.M. Microminerals. In: Advanced Nutrition and Human Metabolism. Minneapolis: *West Publishing Company* ; p. 381-384.
 - ❖ **Grusse, J., B. Watier.** (1993). Les vitamines. Donn és biochimiques, nutritionnelles et cliniques. Centre d'étude et d'information sur les vitamines, *Produits Roche. Neuillysur-Seine*. France p.303
 - ❖ **Gueant, J-L., Lamber,t D., Schohn, H., Nicolas, J.P.** (1996) .Cobalamines (Vitamine B12). *EMC Éditions Scientifiques et M édicales Elsevier SAS*, p 10-4
 - ❖ **Guilland, J.-C.** (2009). Vitamines liposolubles (A, D, E et K). *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, **6**(4), 1–21.
 - ❖ **Guilland, J.-C.** (2012). Vitamines hydrosolubles (I). Thiamine, riboflavine, niacine, acide pantoth énique, vitamine B6 et biotine. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, **9**(4), 1–27.
 - ❖ **Guilland, J.-C.** (2013). Vitamines dans la pratique m édicale de tous les jours. *EMC - Trait éde M édecine AKOS*, **8**(1), 1–9.
 - ❖ **Guilland, J.-C.** (2013). Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, **10**(1), 1–18.
 - ❖ **Guilland, J.C., Lemoine, A.** (1994). Vitamine B6.EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-545-B-10, ,6p.
 - ❖ **Guilland, J.C., Lequeu, B.** (2009). Encyclop édie des vitamines - Du nutriment au m édicament - Volume 1 : donn és fondamentales, m étabolismes et fonctions. *Paris : Edition Tec & Doc - Lavoisier, J.Biol.Chem.* 167-175.
 - ❖ **Guillaume, S** (2015). Absorption intestinale et m étabolisme du fer. *DOSSIER Le fer en h épto- gastroent érologie*, p 210
 - ❖ **Guillaumont, M.** (2001). Vitamine K. In: MartinA, editor. Apports nutritionnels conseill és pour la population fran çaise. *Paris: Tec & Doc, Lavoisier* p. 244-8.
-

- ❖ **Haase, A. T., Pope, M.** (2003). Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nature Medicine* ; **9**(7), 847–852.
 - ❖ **Haase, H., & Maret, W.** (2005). Protein Tyrosine Phosphatases as Targets of the Combined Insulinomimetic Effects of Zinc and Oxidants. *Bio Metals*; **18**(4), 333–338.
 - ❖ **Halsted, J. A., Smith, J. C., Irwin, M. I.** (1974). A Conspectus of Research on Zinc Requirements of Man. *The Journal of Nutrition.*, **104**(3), 345–378.
 - ❖ **Hamada, A., Torre, C., Drancourt, M., Ghigo, E.** (2019). Trained Immunity Carried by Non-immune Cells. *Frontiers in Microbiology*, **9**.
 - ❖ **Hambidge, K.M. , Nichols, B.F., Jr.** (1978). Zinc and copper in clinical medicine. *Spectrum Press*, New York,
 - ❖ **Hambidge, K.M** (2002). hambidge C Jacobs, M.A & Baum, J D. *pediat* 1972 *RES*; **6**, p 8-68
 - ❖ **HAN, S. N., ADOLFSSON, O., LEE, C.-K., PROLLA, T. A., ORDOVAS, J., MEYDANI, S. N.** (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*; **1031**(1), 96–101.
 - ❖ **Haryanto, B., Suksmasari, T., Wintergerst, E., Maggini, S.** (2015). Multivitamin Supplementation Supports Immune Function and Ameliorates Conditions Triggered By Reduced Air Quality. *Vitamins & Minerals.*, **04**(02).
 - ❖ **Hayes, C.E., Nashold, F.E., Spach, K.M., Pedersen, L.B.**(2003) The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Molec Biol*; **49**, 277–300
 - ❖ **Head, K.,** (1999). Natural th é r a p i e s f o r o c u l a r d i s o r d e s p a r o n e . d i s e a s e o f r e t i n a
altenative Medecine Review., **4**(5)
 - ❖ **Herbeth, B., Nicol, M.** (1993). Vitamine E. Elsevier Masson SAS, Endocrinologie-
Nutrition
 - ❖ **Holick, M., Chen, T., Lu, Z Sauter E.** (2007). Vitamin D and skin physiology: a D-
lightful story. *J Bone Miner Res*; **2** V28-V33.
 - ❖ **Holick, M.F.** (2008). The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-
skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*; **29**, 361-8.
 - ❖ **Hollander, D., Rim, E., Ruble, P. E.** (1977). Vitamin K2 colonic and ileal in vivo
absorption: bile, fatty acids, and pH effects on transport. *American Journal of Physiology-
Endocrinology and Metabolism*, **233**(2), E124.
 - ❖ **Hurwitz, B.E., Klaus, J.R., Llabre, M.M., Gonzalez, A., Lawrence, P.J., Maher, K.J., Greeson, J.M., Baum, M.K., Shor-Posner, G., Skyler, J.S.** (2007). Suppression
-

- of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: A randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, **167**, 148–154.
- ❖ **Ibs, K-H., Rink, L.** (2003). Zinc-Altered Immune function. *J. Nutr*; **133**, 1452S–1456S.
 - ❖ **Inoue, M., Matsui, T., Nishibu, A., Nihei, Y., Iwatsuki, K., Kaneko, F.** (1998). Regulatory effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on inflammatory responses in psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* **8**, 16–20.
 - ❖ **Jahnen,D.W., Ketteler, M.** (2012). Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*, **5**(Suppl 1), i3–i14.
 - ❖ **Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Mlyniec, K., Librowski, T.** (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology.*, **25**, 11–24.
 - ❖ **Javard, R.** (2015). L'hépcidine : un possible lien entre l'inflammation chronique et le métabolisme du fer dans les maladies rénales chroniques fêines. Département de sciences cliniques Mémoire du grade de ma ître en sciences (M.Sc.), **p 5**
 - ❖ **Jacob, R.A.** Vitamin C in **shil, M.E. olson, j. shike, M., Ross A.C.** (1999). editors modern nutrition in health and disease **9th ed** . *Baltimore.williams et wilkins*
 - ❖ **Jondreville, C., Revy, P.S., Dourmad, J.Y.** (2003). Dietary means to better control the environmental impact of copper and zinc by pigs from weaning to slaughter. *Livestock Production Science.*, **84**(2), 147-156.
 - ❖ **Jordan F.T.W.,** (1996). **PATTISON M.** Poultry Diseases. **4th edition**. London, GB. : *W.B. Saunders Company*; 546 p
 - ❖ **Jukes, T.H.** (1989). The prevention and the conquest of scurvy, beriberi, and pellagra. *Prev. Med.*; **18**:877-83.
 - ❖ **Kazaks, A.G., Uriu-Adams, J.Y., Albertson, T.E, Stern, J .S.** (2006). Multiple measures of magnesium status are comparable in mild asthma and control subjects. *J Asthma.*, **43**(10), 783-8.
 - ❖ **Kitabayashi, C., Fukada, T., Kanamoto, M., Ohashi, W., Hojyo, S., Atsumi, T., Ueda, N., Azuma, I., Hirota, H., Murakami, M.** (2010). Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol .*, **22**, p 375–386.
 - ❖ **La tour, A.T., wilhelm-Bals, A., Tang,E.G.N., Girardin, E.** (2012) . Le point sur la vitamine D *PAEDLATRICA* . Vol 23 No 4
 - ❖ **Laires, M.J., Monteiro, C.** (2008). Exercise, magnesium and immune function. *Magnes. Res .*, **21**, 92–96
-

- ❖ **Landown AB** (1991). interspecies variations in response to topical application of selected ze compound. *Food & chimicale toxicology.*, **29** (1): 57-64.
 - ❖ **Lanenga, M., Terry, M., McNaughton, J.L., Stark L.E.** (1999). Safety of 25-hydroxyvitamin D3 as a source of vitamin D3 in turkey rations. *Vet Hum Toxicol.*, **41**(2), p 75-8.
 - ❖ **Larbier, M., Leclercq, B.** (1992). Nutrition et alimentation des volailles. Paris, France: *ESTEM*, 352 p.
 - ❖ **Lasocki, S., Dupre, P., Rineau, E.** (2016). Indications du fer et de l'érythropoïétine en anesthésie. Université d'Angers. Le Congrès. Médecins. *Conférence d'Actualisation*, P 3
 - ❖ **Latshaw J.D.** (1991). Nutrition - mechanisms of immunosuppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; **30** (1), 111-120.
 - ❖ **Lavigne, G. J., Kato, T., Kolta, A., Sessle, B. J.** (2003). Neurobiological Mechanisms Involved in Sleep Bruxism. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **14**(1), 30–46.
 - ❖ **Lee, G., & Han, S.** (2018). *The Role of Vitamin E in Immunity. Nutrients*, **10**(11), 1614
 - ❖ **Lee, H., Ko, G.** (2016). Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Scientific Reports*, **6**(1).
 - ❖ **Leklem, J.E.** (2001) Vitamin B6. In Handbook of Vitamins. *Journal of Food Composition and Analysis*, **14**(3), 163–167.
 - ❖ **Lemoine, A., Chanay, H., Bouillot, P., Cirette B.** (1995). Biotine. EMC (*Elsevier Masson SAS, Paris*) Endocrinologie-Nutrition.
 - ❖ **LERECA.** (2020). spécialiste équilibrent acido basique. *LERECA 'actualite de septembre*
 - ❖ **Levy, M., Thaiss, C. A., Elinav, E.** (2016). Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes & Development*, **30**(14), 1589–1597.
 - ❖ **Longo, P L., Artese, H.P.C., Horliana, A.C.R.T., Gomes, G.H., Romito, G.A., Dib, S.A., Pinto, M.A.M.** (2015). Inflammatory markers in gingival crevicular fluid of periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus according to glycemic control: A pilot study; **12**(5):449-55
 - ❖ **Loriol, M.** (2001). Le conseil en oligothérapie-Le Moniteur des Pharmaciens. Cahier n°2420,
 - ❖ **Louisot, P.** (1983). Biochimie générale et médicale, structurale, métabolique, physiologique. Villeurbanne, France: *SIMEP4* volumes, 10-11 p.
-

- ❖ **Maggini, S., Beveridge, S., Sorbara, J.P., Senatore, G.** (2008). Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Rev*; (3), 1–21.
 - ❖ **Maggini, S., Pierre, A., Calder, P.** (2018). Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.*, **10**(10), 1531.
 - ❖ **Maggini, S., Wintergerst, E. S., Beveridge, S., Hornig, D. H.** (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, **98**(S1).
 - ❖ **Mallet, E.** (2014). Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, **27**(1), 29–38.
 - ❖ **Mansouri, A.** (2014) .Détermination du taux des oligoéléments sélénium et zinc dans le cheveu des patients atteints par le psoriasis au moyen de la spectrométrie par fluorescence X et de l'activation neutronique instrumentale. Thèse de doctorat en sciences. Université Ferhat Abbas - Sétif 1 Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés
 - ❖ **Marcato, C-E.** (2007). origine, devenir et impact du cuivre et du zinc des lisiers porcins. rôle de la digestion anaérobie. Thèse de doctora. École doctorale : Sciences Ecologiques Vétérinaires Agronomiques et Bioingénieries
 - ❖ **Maret, W., & Sandstead, H. H.** (2006). Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.*, **20**(1), 3–18.
 - ❖ **Martin, A.** (2001). The “apports nutritionnels conseillés (ANC)” for the French population. *Reproduction Nutrition Development*, **41**(2), 119–128.
 - ❖ **Martin, A.,** (2012). Potier de Courcy G. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-308-A-10
 - ❖ **Martini, M-C et Seiller, M.** (2006). Actifs et additifs en cosmétologie. Éditions Tec & Doc, *Éditions médicales internationales ; (3e édition)*, 1051 p. p.
 - ❖ **Massey, A.G.** (1973).Copper. Dans *Comprehensive inorganic chemistry*. Vol. 3. J.C. Bailar, Jr., H.J. Emeléus, Sir Ronald Nyholm et A.F. Trotman-Dickinson. Pergamon Press, Oxford, p. 1
 - ❖ **Matsuoka, L.Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J.A., Holick, M.F.** (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*; **64**(6):1165-8.
-

- ❖ **Maywald, M., Wang, F., Rink, L.** (2018). Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immunereaction sandnon-activated Tcells. *J.TraceElem .*,**50**, 482–488.
 - ❖ **Mccollum, E. V., Davis, M.** (2009). THE NECESSITY OF CERTAIN LIPINS IN THE DIET DURING GROWTH. *Nutrition Reviews*, **31**(9), 280–281.
 - ❖ **McKie, A. T., Marciani, P., Rolfs, A., Brennan, K., Wehr, K., Barrow, D., Simpson, R. J.** (2000). A Novel Duodenal Iron-Regulated Transporter, IREG1, Implicated in the Basolateral Transfer of Iron to the Circulation. *Molecular Cell .*, **5**(2), 299–309.
 - ❖ **McKie, A., Marciani, P., Rolfs, A., Brennan, K.** (2000) A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell.*, **5**(2): p. 299-309.
 - ❖ **M é d a r t J.** (2005). Manuel pratique de nutrition : l'alimentation pr é ventive et curative ; (**2 e é d i t i o n**) p 67-316
 - ❖ **M é d a r t, J.** (2009). Manuel pratique de nutrition : l'alimentation pr é ventive et curative., (**2e é d i t i o n**), p 79-82
 - ❖ **Meghil, M.M., Hutchens, L., Raed, A., Multani, N.A., Rajendran, M., Zhu, H., Looney, S., Elashiry, M.** (2016). Micronutrient Information Center. Immunity in Depth. Linus Pauling Institute. Available online (<http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>) (accessed on 10 -05 2020)
 - ❖ **Meschy, F.** (2010) Nutrition min é rale des ruminants. Versailles: **Éditions Quae**. ISBN 978-2-7592-0508-0.
 - ❖ Micronutrient Information Center. Immunity in Depth. Linus Pauling Institute. 2016. Available online: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity> (accessed on 10 May 2021).
 - ❖ **Mihajlovic, M., Fedecostante, M., Oost, M., Steenhuis, S., Lentjes, E., Maitimu-Smeele, I., Masereeuw, R.** (2017). Role of Vitamin D in Maintaining Renal Epithelial Barrier Function in Uremic Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(12), 2531.
 - ❖ **Mihajlovic, M., Fedecostante, M., Oost, M., Steenhuis, S., Lentjes, E., Maitimu-Smeele, I., Masereeuw, R.** (2017). Role of Vitamin D in Maintaining Renal Epithelial Barrier Function in Uremic Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(12), 2531.
-

- ❖ **Møller, A., Biard, C., Blount, J., Houston, D., Ninni, P., Saino, N., Surai P.** (2000) Carotenoid-dependent Signals: Indicators of Foraging Efficiency, Immunocompetence or Detoxification Ability?. *Avian and Poultry Biology Reviews*; **11**(3):137-159
 - ❖ **Moller, A.P., Biard, C., Blount, J.D., Houston, D.C., Ninni, P., Saino, N., Surai, P.F.**(2000), Carotenoid-dependent signals: indicators of foraging efficiency, immunocompetence or detoxification ability? *Avian Poult. Biol. Rev*; **11** pp. 137-159
 - ❖ **Moore, D. G.** (2001). Reassessing Emotion Recognition Performance in People With Mental Retardation: A Review. *American Journal on Mental Retardation*, **106**(6), 481.
 - ❖ **Mora et al., 2008 J.R. Mora, M. Iwata, U.H. von Andrian** Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage *Nat. Rev.*, 8 (2008), pp. 685-698
 - ❖ **Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian, U. H.** (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, **8**(9), 685–698.
 - ❖ **Munnich, A., Ogier, H., Saudubay, J.M.,** (1987). Les vitamines: aspects m é t a b o l i q u e s , g é n é t i q u e s , n u t r i t i o n n e l s E T t h é r a p e u t i q u e s . *Paris, France: Masson*, 428 p
 - ❖ **Murray, G** (1995). Pr é c i s d e b i o c h i m i e d e H a r p e r . *Paris, France : De Boeck & Larcier s.a., d é p t De Boeck Universit é.* 918 p.
 - ❖ **Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W.** (1990). Les vitamines / aspects m e t a b o l i q u e s . *é d i t e u r s . H a r p e r ' s b i o c h e m i s t r y , (2 2 e é d i t i o n) .* P 143-169.
 - ❖ **Murray,H** .(1995). Granner Pr é c i s d e b i o c h i m i e d e H a r p e r . *Paris, France : De Boeck & Larcier sa., d é p t De Boeck Universit é* 918 p.
 - ❖ **Murry, E.** (2011). Actualit é s s u r l a v i t a m i n e D e t n o u v e l l e p e r s p e c t i v e s t h é r a p e u t i q u e s . *Th è s e d e p h a r m a c i e . F a c u l t é d e G r e n o b l e , U n i v e r s i t é J o s e p h F o u r i e r ,* 125p.
 - ❖ **Muster, D.** (2008) .Vitamin es e t o l i g o é l é m e n t s e n o d o n t o s t o m a t o l o g i e . *Med Buccale*.
 - ❖ **Nesheim M.C., Austic R.E., Card L.E.** (1979) *Poultry Production*. Twelfth Edition. Philadelphia, USA: *Lea and Febiger*; 399 p.
 - ❖ **Nielsen, A.P.** (2006). Understanding dynamic capabilities through knowledge management. *Journal of Knowledge Management*, **10**(4), 59–71.
 - ❖ **Norman, A.W.** (1998). Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*; **67** (6):1108-10.
 - ❖ **Olkowski A.A., Classen H.L.** (1996). The study of thiamine requirement in broiler chickens. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*; **66**(4), 332-341
-

- ❖ Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Latham MC. La carence en vitamine C et le scorbut. Dans: La nutrition dans les pays en développement. Rome: FAO; 2001(<http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f20.htm>)
 - ❖ **Packer, L., Landvik, S.** (1989). Vitamin E: Introduction to Biochemistry and Health Benefits. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **570**(1 Vitamin E), 1–6.
 - ❖ **Parkin, J., Cohen, B.** (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, **357**(9270), 1777–1789.
 - ❖ **Pedrosa, L. F. C., Motley, A. K., Stevenson, T. D., Hill, K. E., Burk, R. F.** (2012). Fecal Selenium Excretion Is Regulated by Dietary Selenium Intake. *Biological Trace Element Research*; **149**(3), 377–381
 - ❖ **Percival, M.** (1998). Anti-oxidants. *Clin Nutr Insight* **31**, p 1–4
 - ❖ **Petrovic, J., Stanic, D., Dmitrasinovic, G., Plecas-Solarovic, B., Ignjatovic, S., Batinic, B., Popovic, D., Pesic, V.** (2016). Magnesium Supplementation Diminishes Peripheral Blood Lymphocyte DNA Oxidative Damage in Athletes and Sedentary Young Men. *Oxidat. Med. Cell. Longev*; **20** 19 643
 - ❖ **Picot, A., Narbonne, J-F.** (2012). le cuivre : des benefices aux risques, association toxicologie-chimie mda 10 206 Quai de Valmy, 75010 PARIS
 - ❖ **Prentice, R. L., Huang, Y., Neuhauser, M. L., Tinker, L. F., Van Horn, L.** (2017). Prentice et al. Respond to “Improving Estimation of Sodium Intake.” *American Journal of Epidemiology*, **186**(9), 1047–1048.
 - ❖ **Qian, B., Shen, S., Zhang, J., Jing, P.** (2017). Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T cell Populations. *Journal of Immunology Research*, 1–12.
 - ❖ **Rafferty, T. S., Beckett, G. J., Walker, C., Bisset, Y. C., McKenzie, R. C.** (2003). Selenium protects primary human keratinocytes from apoptosis induced by exposure to ultraviolet radiation. *Clinical and Experimental Dermatology*, **28**(3), 294–300.
 - ❖ **Rais.** (1992). Toxicity summary for Zinc and Zinc compounds. Toxicity profiles . gov /tox profiles
 - ❖ **Rao, A.V, Rao, L.G.** (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacol Res.*; **55**(3): 207-216.
 - ❖ **Ripault, H., Lamande, M., Dardaine-Giraud V., Chavanne, T.** (2005). Constans. La revue francophone de gériatrie et de gérontologie. **112** : 70-74
-

- ❖ **Roitt I, Male D, Brostoff J** (2002). Immunologie. Bruxelles : De Boeck. *ISBN* (3 e édition) p 480.
 - ❖ **Roman, M., Jitaru, P., Barbante, C.** (2014).Selenium biochemistry and its role for human health. *Met Integr Biometal Sci.*, **6**(1):25-54.
 - ❖ **Romanchik, J.E, Morel D.W, Harrison E.H.** (1995). Harrison Distributions of carotenoids and alpha-tocopherol among lipoproteins do no change when human plasma is incubated in vitro *J. Nutr.*, **125** pp. 2610-2617
 - ❖ **Ross, A.C. Caballero, B. Cousins, R.J. Tucker, K.L. Ziegler, T.R.** (2012).Modern Nutrition in Health and Disease, **11th ed.**;*Wolters Kluwer Health Adis (ESP): Philadelphia,*
 - ❖ **Ross, S.A., McCaffery, P.J., Drager, U.C. De Luca, L.M.** (2000). Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev*; **80**, 1021-1054.
 - ❖ **Saeed, F., Nadeem, M., Ahmed, R., Nadeem, M., Arshad, M., Ullah, A.** (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. *Food Agric. Immunol.*, **27**, 205–229.
 - ❖ **Sakakeeny, L., Roubenoff, R., Obin, M., Fontes, J. D., Benjamin, E. J., Bujanover, Y., Selhub, J.** (2012). Plasma Pyridoxal-5-Phosphate Is Inversely Associated with Systemic Markers of Inflammation in a Population of U.S. Adults. *The Journal of Nutrition*, **142**(7), 1280–1285.
 - ❖ **Salle B-L, Delvin.E, Claris.O.** (2005) .Vitamines Liposolubles Chez Le Nourisson. *Archives De P édiatrie*, **12**, P 117461179
 - ❖ **Sandstrom, P. A., Mannie, M. D., Buttke, T. M.** (1994). Inhibition of activation-induced death in T cell hybridomas by thiol antioxidants: oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Journal of Leukocyte Biology*; **55**(2), 221–226.
 - ❖ **Sassi, F., Tamone, C., D’Amelio, P.** (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*; **10**(11), 1656.
 - ❖ **Schlegel, P.** (2010). Facteurs de variation de la biodisponibilité du zinc, ajouté sous forme organique ou inorganique, chez deux espèces monogastriques en croissance. Thèse de doctorat. A l'AgroParisTech
 - ❖ **Schlingmann, K.P., Pirruccello, J.P, Do, R** (2011) Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*; **365**: 410-21.
 - ❖ **Schrauzer, G.N.** (1988). Selenium: Present Status and Perspectives in Biology and Medicine. *Springer Science & Business Media.*, **302** p. 009, p 79-82
-

- ❖ **Schroeder, H.A., Nason, A.P., Tipton, I.H. ., Balassa, J.J.** Essential trace elements in man. Copper. *Journal of Chronic Diseases.*, **19**(9), 1007 (1966).
 - ❖ **Schwarz, N. G., Grobusch, M. P., Decker, M.-L., Goesch, J., Poetschke, M., Oyakhrome, S., Klipstein-Grobusch, K.** (2008). WHO 2006 child growth standards: implications for the prevalence of stunting and underweight-for-age in a birth cohort of Gabonese children in comparison to the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the National Center for Health Statistics 1978 growth references. *Public Health Nutrition*, **11**(07).
 - ❖ Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium (SODRVs). (2014). *EFSA J.*, **12**(10):38-46.
 - ❖ **Scuderi, P.** (1990). Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion. *Cellular Immunology* ., **126**(2), 391–405
 - ❖ **Semp é r t e g u i , F . , Estrella, B., Correa, E., Aguirre, L., Saa, B., Torres, M., Navarrete, F., Alarc ó n , C., Carri ó n , J., Griffiths, J. K.**(1996)Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian childrenEur .*J Clin Nutr* ., **50**(1), 42-6.
 - ❖ **Seve M, Favier A.** (2002) M é t a b o l i s m e d u z i n c . *Encyclop é d i e M é d i c o - c h i r u r g i c a l e*, 10-359-D-10, p19
 - ❖ **Shankar, A.H., Prasad, A.S.** (1998). Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, **68**, 447s–463s
 - ❖ **Shearer, M.J., Barkhan, P, Webster, G.R.** (1970). Absorption and excretion of an oral dose of tritiated vitamin K1 in man. *Br J Haematol*;**18**, 297-308.
 - ❖ **Sheikh, A., Shamsuzzaman, S., Ahmad, S.M., Nasrin, D., Nahar, S., Alam, M.M., Al Tarique, A., Begum, Y.A., Qadri, S.S., Chowdhury, M.I.** (2010) etal. Zinc influences innate immune response sin children with nitro toxigenic Escherichia coli-induced diarrhea. *J. Nutr.*, **140**, 1049–1056.
 - ❖ **Sigmundsdottir, H., Pan, J., Debes, G.F., Alt, C., Habtezion, A., Soler, D., Butcher, E.C.** (2015) the pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity Asian Pac J Allergy Immunol **33**(2):71-89.
 - ❖ **Simonoff, M., Simonoff, G.** (1991) Le s é d é n i u m e t l a v i e , *Éditions Masson*, Paris. 242 p.
-

- ❖ **Sirisinha, S.** (2007). The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity. Asian Pac. sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. J. Allergy Immunol*, **8**, 285–293.
 - ❖ **Stagg, A.R, Fleming, J.C, Baker, M.A** (1999). Defective high-affinity thiamine transporter leads to cell death in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome fibroblasts. *J Clin Invest*; **103** , 723-29.
 - ❖ **Texier, J.** (1989). LES VITAMINES, juillet, **Editions JIBENA**, pages 99 à 106
 - ❖ **Th é r o n d , P.** (2003). Le selenium. Service de Biochimie-Pharmacologie-H é n a t o l o g i e , Centre Hospitalier de Versailles. **Vol 38**
 - ❖ **Tina Suksmasari, B. H.** (2015). Multivitamin Supplementation Supports Immune Function and Ameliorates Conditions Triggered By Reduced Air Quality. *Vitamins & Minerals*, **04**(02).
 - ❖ **Underwood, E.J., Suttle, N. F.** (1999). The mineral nutrition of livestock. Wallingford, Oxon, UK; New York, NY, USA; (**3 e é d i t i o n s**)
 - ❖ **Unger, W. W. J., Laban, S., Kleijwegt, F. S., van der Slik, A. R., Roep, B. O.** (2009). Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: Differential role for PD-L1. *European Journal of Immunology*, **39**(11), 3147–3159.
 - ❖ **Vaisman, N., Wolfhart, D., Sklan, D.** (1992). Vitamin A metabolism in plasma of normal and anorectic women. *Eur J Clin Nutr*; **46**: 873-878.
 - ❖ **Vargas-Poussou, R., Blanchard, A.** (2012). D é s o r d r e s d e l a m a g n é s i e . N é p h r o l o g i e & T h é r a p e u t i q u e ; **8**(6), 482–491.
 - ❖ **Villa-Bellosta, R., & O'Neill, W. C.** (2018). Pyrophosphate deficiency in vascular calcification. *Kidney International*, **93**(6), 1293–1297
 - ❖ **Villamor, E., Fawzi, W. W.** (2005). Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes. *Clinical Microbiology Reviews*, **18**(3), 446–464.
 - ❖ **Wang, L. C., Busbey, S.** (2005). Acquired Acrodermatitis Enteropathica. *New England Journal of Medicine.*, **352**(11), 1121–1121.
 - ❖ **Webb, A.R.** (2006). Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.*; **92** (1):17-25.
 - ❖ **Wessels, I., Rink, L.** (2019). Micronutrients in autoimmune diseases: Possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *J. Nutr. Biochem.* , **77**, p 108-240.
-

- ❖ **Widdowson, E.M** (1965). chemical analysis of the body In Brozek, *J. ed Human body composition Oxford, pergamon press*,p.31 12
 - ❖ **Wilbur, S. B., Hansen, H., Pohl, H., Colman, J., McClure, P.** (2004). Using the ATSDR Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures. *Environmental Toxicology and Pharmacology.*, **18**(3), 223–230.
 - ❖ **Williams, D.M., Lee, G.R. , Cartwright, G.E.** (1973). Mitochondrial iron metabolism. *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **32**, p 924.
 - ❖ **Winckel, M., Bruyne, R., Velde, S.,** (2009). Vitamin K, An Update For The Pediatrician. *Eur J Pediatr*; **168** :127-34.
 - ❖ **Wintergerst, E., Maggini, S., Hornig, D.** (2006). Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann. Nutr. Metab.*, **50**, 85–94.
 - ❖ **Wintergerst, E., Maggini, S., Hornig, D.** (2007). Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Nutr. Metab*; **51**, 301–323.
 - ❖ **Wolf, G.** (1984). Multiple functions of vitamin A. *Physiological reviews* **64** (3), 873-937
 - ❖ **Wolf, G.** (2007). Identification of a membrane receptor for retinol-binding protein functioning in the cellular uptake of retinol. *Nutr Rev*; **65** :385-8.
 - ❖ **Wu, D., Lewis, E.D., Pae, M., Meydani, S.N.** (2019).Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front. Immunol .*,(**9**) , p 31-60.
 - ❖ **Wu, D., Meydani, S.N.** (2014).Age-Associated Changes in Immune Function: Impact of Vitamin E Intervention and the Underlying Mechanisms, *Journal of Applied Statistics* **14**(4)
 - ❖ **Wuerzner, G., Burnier, M., Waeber, B.** (2011). Hypertension and vitamin D. NOT again. *Rev mes Suisse.*, **7**(278), P 121-4
 - ❖ **Wuyst D.** (2011). Propri é t é s d i é t é t i q u e s e t m é d i c i n a l e s d e n o s a l i m e n t s e t é p i c e s - T o m e 2 : N u t r i m e n t s . B r u x e l l e s : **Edition Satas** 928p
 - ❖ **www.ProfessionSante.ca | cahier de FC de L'actualité pharmaceutique | mars 2011**
 - ❖ **Yanagisawa, K.** (2002). Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research* ; **70**(3), 361–366.
 - ❖ **Yin, Z., Pinteá, V., Lin, Y., Hammock, B. D., Watsky, M. A.** (2011). Vitamin D Enhances Corneal Epithelial Barrier Function. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**(10), 7359.
-

- ❖ **Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., Kunisawa, J.** (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front. Nutr*; **6**, 48.
- ❖ **Zittoun, J.**, (1996). Poitier DE Courcy G. Acide Folique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),
- ❖ **Zubiria, L.** (2012) . Magnésium : tout sur cet oligoélément essentiel. *PasseportSanté* (https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=magnesium_nu) consulté 01/06/ 2021

[1] www.guide-vitamines.org

[2] <http://aujourdhuilaturquie.com/fr/les-vitamines/>

[3] <https://sante.lefigaro.fr/article/a-quoi-servent-les-vitamines/>

[4] <https://extenso.org/article/vitamine-d/>

[5] <http://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminesE.asp>

[6] <https://extenso.org/article/vitamine-e/>

[8] <http://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/vitamins/tiamina.html>

[7] <https://extenso.org/article/vitamine-k/>

[9] www.univ.ency-education.com

[10] www.sante-et-nutrition.com

[11] www.pilejelaboratoire.FR

[12] www.passeportsante.net.fr

[13] www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid52.htm

[14] www.doctissimo.fr

[15] (www.monographs.iarc.fr.com, 2006

[16] www.echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals

[17] www.santemagazine.fr

[18] <http://nice.cmcas.com>

[19] <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html> (septembre 2009)

[20] nutrixeal-info.fr
