



**HAL**  
open science

## Intérêts des micro nutriments pour l'immunité des personnes âgées

Stéphanie Balmont

► **To cite this version:**

Stéphanie Balmont. Intérêts des micro nutriments pour l'immunité des personnes âgées. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01225070

**HAL Id: dumas-01225070**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225070>**

Submitted on 5 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

*1<sup>er</sup> exemplaire*



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2006

N° 7016

**INTERETS DES MICRO-NUTRIMENTS  
POUR  
L'IMMUNITE DES PERSONNES AGEES**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**BALMONT Stéphanie**

Née le 11 Janvier 1979

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

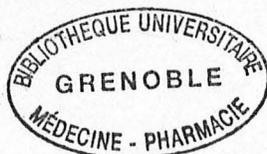
Le 18 Avril 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

**Mme I. HININGER** Présidente du jury

**Mme A.M. ROUSSEL**

**Mr P. SALLES**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

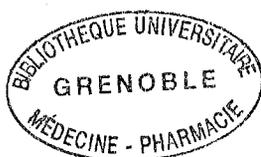
Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------



## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
 <b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale

## Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de thèse, Madame Isabelle Hininger-Favier, pour son temps, son aide, sa patience et ses multiples conseils tout au long de l'élaboration de ma thèse

Mes remerciements vont également à l'ensemble des professeurs de la Faculté de Pharmacie de Grenoble, avec lesquels j'ai apprécié la qualité de leur enseignement tout au long de mes études

Je leur prie de croire en l'assurance de ma respectueuse reconnaissance

A ma famille,

pour la confiance qu'ils m'ont toujours accordée, pour leurs encouragements et pour leur soutien sans faille

# PLAN

	Page
<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>PARTIE 1 :Etude analytique du système immunitaire</b>	4
<b><u>1. Définition</u></b>	5
<b><u>2. Bases de l'immunité non spécifique</u></b>	5
<u>2.1. les facteurs tissulaires</u>	5
2.1.1. la barrière cutanée	5
2.1.2. la barrière muqueuse	6
<u>2.2. les facteurs cellulaires : inflammation et phagocytose</u>	6
<u>2.3. les facteurs humoraux</u>	7
2.3.1. Rôle du complément	7
2.3.2. Rôle de l'Interféron	8
<b><u>3. Bases de l'immunité spécifique</u></b>	9
<u>3.1. Analyse des facteurs cellulaires impliqués</u>	9
3.1.1. les lymphocytes	9
3.1.2. les cellules présentatrices d'antigènes	10
3.1.3. les macrophages	11
<u>3.2. Analyse des facteurs moléculaires du système immunitaire</u>	14
3.2.1. les Anticorps	14
3.2.2. les cytokines	14

<u>3.3. Les organes lymphoïdes centraux et périphériques du système immunitaire</u>	15
3.3.1 Les organes lymphoïdes centraux	15
3.3.2. Les organes lymphoïdes secondaires	17
<b><u>4. Développement de la réponse immunitaire</u></b>	<b>18</b>
<u>4.1. La réponse immunitaire à médiation cellulaire</u>	18
4.1.1. Définition	18
4.1.2. Mécanismes de la réaction à médiation cellulaire	19
4.1.3. Activation des lymphocytes T	19
4.1.4. Fonctionnement des Lymphocytes T	19
<u>4.2. La réponse à médiation humorale</u>	20
4.2.1. Définition	20
4.2.2. Mécanisme de la réaction à médiation humorale	20
4.2.2.1. cas n°1 : l'antigène est T dépendant	20
4.2.2.2. cas n°2 : l'antigène est T indépendant	21
<u>4.3. les cellules tueuses</u>	21
4.3.1. Rôle central coordinateur des Lymphocytes TH	21
4.3.2. Régulation de la réponse immunitaire par les lymphocytes supresseurs	22
<b><u>5. Caractéristiques du système immunitaire des personnes âgées</u></b>	<b>24</b>
<u>5.1. Immunité spécifique à médiation cellulaire</u>	24
<u>5.2. Immunité spécifique à médiation humorale</u>	26
<u>5.3. Immunité non spécifique</u>	27

<b>PARTIE 2 : Implication des micro nutriments dans le fonctionnement du système immunitaire</b>	29
<b>1. <u>Rôle du Zinc</u></b>	30
<u>1.1. Introduction</u>	30
<u>1.2. Influence d'une dépression en Zinc sur l'immunité</u>	31
1.2.1. Zinc et immunité non spécifique	31
1.2.1.1. <i>Rôle dans l'inflammation</i>	31
1.2.1.2. <i>Rôle dans la phagocytose</i>	32
1.2.1.3. <i>Rôle dans l'activité des cellules NK</i>	33
1.2.1.4. <i>Rôle dans le Chimiotactisme</i>	34
1.2.1.5. <i>Rôle dans l'infection bactérienne</i>	35
1.2.1.6. <i>Rôle dans l'activité des fractions C3a et C5a du complément</i>	35
1.2.2. Zinc et immunité spécifique	36
1.2.2.1. <i>altération de la fonction des cellules T</i>	36
1.2.2.2. <i>altération de la fonction des cellules B</i>	37
1.2.2.3. <i>Contribution du Zinc à l'activité biologique de la thymuline</i>	38
1.2.2.4. <i>effet mitogène du Zinc</i>	39
<u>1.3. Influence d'une supplémentation en Zinc sur l'immunité</u>	40
<u>1.4. Modes d'actions possibles du Zinc</u>	41
<b><u>2. Rôle du Magnésium</u></b>	43
<u>2.1. Introduction</u>	43

<u>2.2. Effets d'une carence en Magnésium observés sur des modèles expérimentaux animaux</u>	44
2.2.1. Influence du Magnésium sur l'immunité Non Spécifique	44
2.2.1.1. <i>Rôle dans la réponse inflammatoire</i>	44
2.2.1.2. Rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires	45
2.2.1.3. <i>Rôle dans la phagocytose</i>	46
2.2.2. Influence du Magnésium sur l'immunité Spécifique	47
2.2.2.1. <i>Rôle dans l'apoptose</i>	47
2.2.2.2. <i>Rôle du Magnésium dans l'atrophie du thymus</i>	48
2.2.2.3. <i>Rôle dans la production d'Immunoglobulines et dans la synthèse des lymphocytes</i>	49
<u>2.3. Effets d'une carence en Magnésium portées dans la population humaine</u>	50
<b>3. <u>Rôle du Cuivre</u></b>	53
<u>3.1. Introduction</u>	53
<u>3.2. Rôle du cuivre dans l'immunité non spécifique</u>	54
3.2.1. Rôle dans l'inflammation	54
3.2.2. Rôle dans la phagocytose	55
3.2.3. Rôle dans la sécrétion de Cytokines	58
<u>3.3. Rôle dans l'immunité spécifique</u>	59
3.3.1. Lymphocyte T	59
<b>4. <u>Rôle du Sélénium</u></b>	62
<u>4.1. Introduction</u>	62
<u>4.2. Immunité non spécifique</u>	63
4.2.1. Sélénium et inflammation	63
4.2.2. Sélénium et cytokines	64

<u>4.3. Immunité spécifique</u>	65
<u>4.4. Sélénium et infections virales</u>	66
<b>5. <u>Rôle du Fer</u></b>	70
<u>5.1. Introduction</u>	70
<u>5.2. Influence du fer dans les infections bactériennes</u>	71
5.2.1. Importance de la bio disponibilité du Fer pour le métabolisme bactérien	71
5.2.2. Rôle bactériostatique des transporteurs du Fer dans les infections bactériennes	72
<u>5.3 Influence d'un excès en Fer sur le système immunitaire</u>	73
<u>5.4. Influence d'une carence en Fer sur le système immunitaire</u>	74
5.4.1. Immunité non spécifique	74
5.4.1.1. <i>Effet de la carence sur la phagocytose :</i>	74
5.4.1.2. <i>Effet sur la production de cytokines :</i>	74
5.4.2. Immunité spécifique	75
<u>5.5. Mécanisme d'action possible du Fer sur l'Immunité</u>	76
<b><u>6. Rôle de la Vitamine A</u></b>	78
<u>6.1. Introduction</u>	78
<u>6.2. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité non spécifique</u>	80
6.2.1 Barrière muqueuse	80
6.2.2 Rôle dans la phagocytose	81
6.2.3. Carence en Vitamine A et fonction des cellules NK	82

6.3. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité spécifique	82
6.3.1. Rôle de la vitamine A dans la production de cytokines	82
6.3.2. Rôle de la Vitamine A dans le développement des lymphocytes T et B	84
<b><u>7. Rôle de la Vitamine C</u></b>	<b>86</b>
<u>7.1. Introduction</u>	86
<u>7.2. Vitamine C et inflammation</u>	87
<u>7.3. Implication de la vitamine C dans la fonction des neutrophiles</u>	87
<u>7.4. vitamine C et lymphocytes</u>	88
<u>7.5. vitamine C et production de cytokines</u>	89
<b><u>8. Rôle de la vitamine E</u></b>	<b>91</b>
<u>8.1. Introduction</u>	91
<u>8.2. Effet de la vitamine E sur l'Immunité à médiation cellulaire</u>	92
<u>8.3. Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation humorale</u>	93
<u>8.4. Effet de la vitamine E sur l'activité des cellules NK</u>	94
<b>PARTIE 3 : Intérêt d'une supplémentation en micro nutriments pour le fonctionnement du système immunitaire de la personne âgée</b>	<b>96</b>
<b><u>1.Introduction</u></b>	<b>97</b>

<b><u>2 Caractéristiques et importance du statut en micro nutriments des personnes âgées :</u></b>	98
<u>2.1. Les causes de la carence nutritionnelle de la personne âgée</u>	98
<u>2.2. Conséquences de la dénutrition sur le statut en micro nutriments des personnes âgées</u>	99
<u>2.3. Impact de la carence en micro nutriments sur l'Immunité des personnes âgées</u>	101
<b><u>3. Intérêt d'une supplémentation en micro nutriments chez la personne âgée</u></b>	104
<u>3.1. Etude de l'effet d'une mono supplémentation</u>	104
3.1.1. supplémentation Vitamine B6	104
3.1.2. supplémentation en Zinc	105
3.1.3. supplémentation en Vitamine E	106
<u>3.2. Etude de l'effet d'une supplémentation en multi micro nutriments</u>	110
3.2.1. Effets sur l'incidence des infections	110
3.2.2. Effets d'une poly-supplémentation en micro nutriments sur la fonction immunitaire des personnes âgées	111
<b><u>4. Discussion des résultats des différentes études de supplémentation</u></b>	114
<b><u>5. Exemple de produits de supplémentation disponibles en officine</u></b>	117
<b>CONCLUSION</b>	120
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	122

## INTRODUCTION

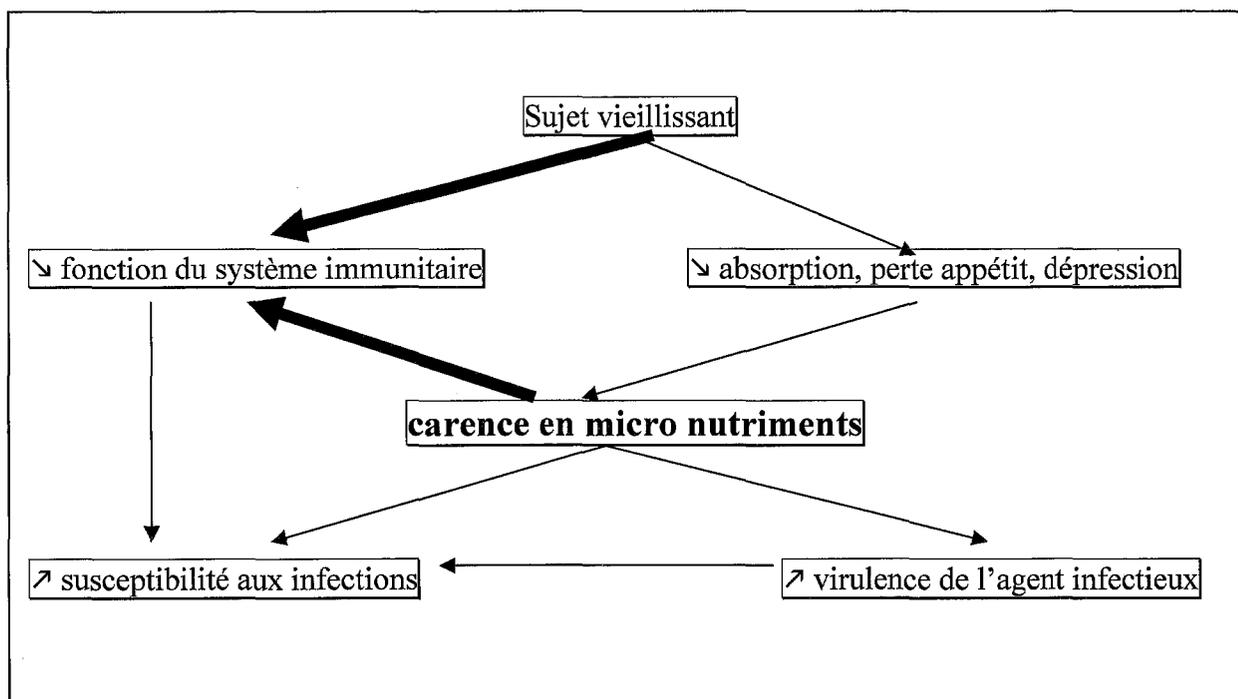
La corrélation positive existante entre l'état nutritionnel des individus et leur capacité à résister aux infections est un fait établi de longue date, comme en témoigne la description de certaines maladies de carence tels le scorbut, dont l'étiologie fut reconnue en 1753 par James Lindt, ou le bérubéri dont l'origine nutritionnelle fut identifiée en 1901 par G.Grijns.

Cela souligne l'aspect essentiel de la qualité du terrain, en l'occurrence le système immunitaire. Claude Bernard disait : « le microbe n'est rien, c'est le terrain qui est tout ». Cette qualité dépend entre autres de l'apport de micro nutriments qui jouent un rôle déterminant dans le fonctionnement du système immunitaire. Les carences en micro nutriments fragilisent l'individu et en modulant le terrain augmentent la susceptibilité aux infections.

Ces carences s'observent à tous les âges de la vie et en particulier chez les enfants en période de croissance et chez les sujets âgés pour lesquels les réserves nutritionnelles sont limitées.

Chez les personnes âgées, les carences nutritionnelles sont fréquentes et entraînent un déficit immunitaire proportionnel à l'intensité de la carence et qui s'additionne au déficit immunitaire lié au vieillissement. Cet effet cumulatif peut aboutir à une profonde insuffisance fonctionnelle du Système immunitaire. Les maladies infectieuses figurent ainsi parmi les toutes premières causes de mortalité des sujets âgés.

Figure n°1 :Corrélation entre Immunité, statut en micro nutriments et vieillissement



Les personnes de 60 ans et plus, qui étaient 12.5 millions en 2000 (soit 22% de la population) seront 17 millions en 2020 (+40% en 20 ans) et près de 21.5 millions en 2040, ce qui représentera près du tiers de la population totale en France. Et l'espérance de vie a franchi le seuil des 80 ans pour l'homme et la femme.

Face à l'augmentation inéluctable du nombre de personnes âgées en France, il faut donc s'attendre, dans les années à venir, à une augmentation de la prévalence des infections, des maladies chroniques mais aussi de la morbidité et la mortalité des sujets âgés, conséquences cliniques d'un déficit immunitaire lié à une carence possible en micro nutriments.

Il faut également s'attendre à un accroissement du coût moyen de la prise en charge des personnes âgées hospitalisées. Aujourd'hui déjà, l'infection pulmonaire, favorisée par la pré-existence d'un déficit immunitaire, est une des principales causes directes de mortalité des sujets âgés hospitalisés. De même, le tétanos ne s'observe plus en France que chez le sujet âgé même vacciné.

En conséquence, l'enjeu actuel du problème d'économie de santé ainsi que les relations entre immunité, vieillissement et micro nutriments conduit se demander si les déficiences, de ce fait, pouvaient être connues et corrigées et les propriétés de certains micro nutriments utilisées pour renforcer la compétence immunitaire des personnes âgées.

Après avoir rappelé le principe de l'immunité, cette thèse bibliographique a pour objectif :

- De déterminer les relations entre les micro nutriments (vitamines : A,C,E ; oligo-éléments : Zinc, Magnésium, Sélénium, Fer, Cuivre, Manganèse) et l'activité du système immunitaire au cours du vieillissement.
- D'évaluer les déficits nutritionnels en ces micro nutriments chez le sujet âgé
- D'étudier les effets d'une supplémentation ciblée en micro-nutriments sur l'immunité des personnes âgées dans le but de prévenir le risque d'infection dont on sait qu'il peut être de mauvais pronostic dans une population fragilisée comme celle à laquelle nous nous sommes intéressées dans ce mémoire.

**PARTIE 1 :**

**ETUDE ANALYTIQUE DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

## 1. DEFINITION

**L'immunité** peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de **reconnaître et de tolérer** ce qui lui appartient en propre (le soi) et de **reconnaître et rejeter** ce qui lui est étranger (le non soi), c'est à dire les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants altérés (comme des cellules tumorales).

L'immunité met en jeu deux processus :

-l'immunité non spécifique, d'action immédiate, qui fait intervenir des cellules responsables de la phagocytose.

-l'immunité spécifique, qui se développe en quelques jours et dépend de la reconnaissance spécifique de la substance étrangère, prélude à sa destruction ; elle garde le souvenir de la rencontre.

## 2. LES BASES DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Des facteurs tissulaires, cellulaires et humoraux jouent un rôle dans la résistance naturelle ou non spécifique de l'organisme contre l'invasion d'un agent étranger :

### 2.1. les facteurs tissulaires

#### 2.1.1. la barrière cutanée

Elle constitue le premier obstacle aux agents pathogènes venant du milieu extérieur.

L'implantation et la prolifération des germes sont limitées par la flore microbienne saprophyte et par le pH acide sécrété par les glandes sébacées. Le germe ne peut pénétrer qu'à la faveur d'une effraction cutanée.

### 2.1.2. la barrière muqueuse

Les principales portes d'entrée des agents infectieux sont :

- Le naso pharynx
- L'intestin
- Les poumons
- Les voies respiratoires

Elles sont tapissées par des muqueuses moins résistantes que la peau à la pénétration des microorganismes. Néanmoins, les muqueuses sont dotées de moyens s'opposant à la fixation et à la multiplication des germes :

- sécrétion de mucus protecteur qui empêche l'adhésion des particules étrangères aux cellules épithéliales et favorise leur évacuation (cas de la muqueuse bronchique)
- présence de cils vibratiles qui, par leur mouvement permettent de refouler les particules étrangères (cas de la muqueuse respiratoire)
- Sécrétions acides, qui détruisent une grande partie des germes (cas du suc gastrique, de la muqueuse de l'urètre)
- Sécrétions d'enzymes à activité bactéricide (lysosyme), très actifs dans les larmes, la salive et les sécrétions nasales
- Présence d'une flore bactérienne saprophyte (présente dans toutes les cavités naturelles depuis le nasopharynx jusqu'aux voies génitales) s'opposant dans les conditions normales à toute colonisation par une flore exogène

### **2.2. les facteurs cellulaires : inflammation et phagocytose**

La réaction inflammatoire groupe les réactions locales vasculaires et cellulaires déclenchées par l'organisme lorsqu'un agent étranger pathogène réussit à franchir les barrières cutanées et muqueuses et pénètre dans le tissu conjonctif.

C'est un processus physiologique de défense très général qui a pour objectif de maintenir l'intégrité physique du sujet en captant et éliminant les agents étrangers et de réparer au besoin les tissus lésés.

L'inflammation comporte trois phénomènes majeurs :

- une vasodilatation des petits vaisseaux, ce qui entraîne un appel de sang vers la zone agressée et permet un afflux des cellules phagocytaires. Cette vasodilatation est accompagnée de la formation d'un réseau de fibrine qui bloque la circulation lymphatique et empêche la dissémination de l'agent étranger.
- Une augmentation de la perméabilité vasculaire avec exsudation plasmatique de l'œdème (sortie du plasma à travers la paroi vasculaire vers les tissus).
- Migration hors des vaisseaux sanguins de phagocytes (polynucléaires et monocytes-macrophages) attirés par des facteurs chimiostatiques libérés par les tissus lésés, les bactéries ou les mastocytes.

Les phagocytes entourent les particules étrangères, les capturent et, si possible, les détruisent. L'activité phagocytaire par dégradation enzymatique peut conduire à la lyse des leucocytes. A ce moment, les macrophages englobent les débris des polynucléaires et des micro organismes, mettant ainsi fin au phénomène inflammatoire.

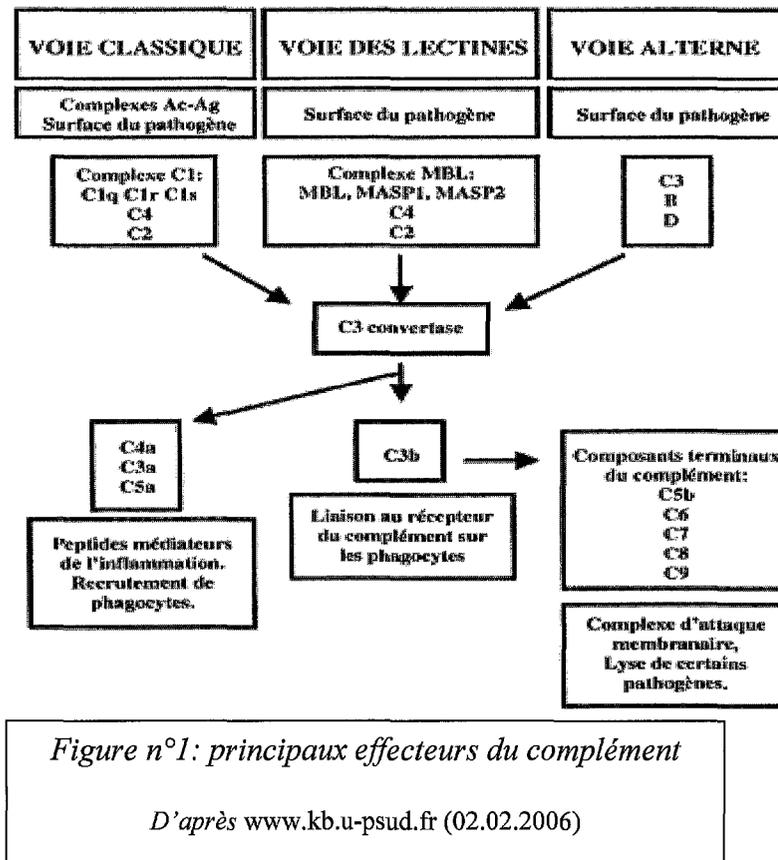
## **2.3. Les facteurs humoraux**

### **2.3.1. Rôle du complément**

Le complément constitue un système biologique de plus d'une trentaine de molécules solubles et membranaires, contribuant de façon majeure, à la suite de cascades d'activations et de régulations à générer des signaux de danger capables de conduire à l'élimination d'agresseurs divers.

L'activation du complément peut se faire selon 3 voies :

- la voie classique : le stimulus est constitué par le complexe Antigène-Anticorps d'isotype IgG ou IgM
- la voie alterne : le stimulus implique des cellules ou particules possédant à leur surface des structures polysaccharidiques (ex : les germes G avec leur LPS)
- la voie des lectines : elle est activée par la fixation de la protéine de liaison du mannose sur des résidus mannose des parois des microorganismes.



Le complément s'articule autour de son composant majeur, **C3**, dont la coupure protéolytique par des **convertases**, conduit à la formation de molécules effectrices, recrutant des phagocytes (C5a), facilitant l'endocytose (C3b, C3dg), déclenchant des phénomènes inflammatoires (C3a, C5a), amplifiant la réponse anticorps (C3dg), enfin provoquant la destruction des agents pathogènes par lyse de la membrane cellule cible (complexe d'attaque membranaire C5b-C8-C9n).

### 2.3.2. Rôle de l'Interféron (IFN)

Les IFN sont connus pour leur activité anti virale. Ce sont des glycoprotéines produites par des cellules de l'immunité (lymphocytes, macrophages, CPA). L'IFN $\gamma$  active les macrophages et augmente l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (stimulant ainsi la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T cytotoxiques )

### 3. BASES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE

Le système immunitaire est un ensemble complexe de cellules, d'organes et de molécules :

#### **3.1. Analyse des facteurs cellulaires impliqués**

##### 3.1.1. les lymphocytes

Ce sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique. Les lymphocytes se différencient en trois grands groupes :

##### **1- les Lymphocytes B :**

Leur maturation se fait dans la moelle osseuse.

Les Lymphocytes B reconnaissent directement les antigènes qu'ils soient solubles et circulants dans le milieu intérieur ou particuliers (parasite, bactéries, virus ou cellule). Ils sont impliqués dans *la réaction immunitaire spécifique à médiation humorale*. Ils se transforment en plasmocytes qui produisent les Anticorps.

##### **2- Les lymphocytes T :**

Leur maturation se fait dans le thymus. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne réagissent qu'aux déterminants antigéniques protéiques exposés à la surface des cellules de l'organisme. Ces protéines ne sont reconnues que si elles sont associées à des molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). *Ils sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire.*

Les lymphocytes T se distinguent en deux populations :

### ❶ Les Lymphocytes T CD8

Ce sont les Lymphocytes T cytotoxiques (Tc). Ils reconnaissent l'Antigène présenté par une molécule du CMH de classe 1 (cellule infectée). Les lymphocytes T cytotoxiques combattent les agents pathogènes intracellulaires en se liant aux cellules infectées et en les détruisant par lyse cellulaire et par apoptose.

### ❷ Les Lymphocytes T CD4

Ce sont les Lymphocytes helpers (TH). Ils reconnaissent l'Antigène présenté par une molécule du CMH de classe 2 (Cellule Présentatrice d'Antigène CPA). Ils ont pour rôle d'activer les cellules de la réaction immunitaire : les macrophages, les Lymphocytes B, et les Lymphocytes Tc.

Les Lymphocytes TH se différencient en :

- **Lymphocytes TH1** qui orientent vers la réponse immunitaire à médiation cellulaire (production de lymphocytes Tc)
- **Lymphocytes TH2** qui orientent vers la réponse immunitaire à médiation humorale (production d'Anticorps)

### 3.1.2. les cellules présentatrices d'antigènes

Définition :

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules qui ont en commun la faculté d'exprimer **les molécules du CMH de classe II**.

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Ce sont des protéines présentes à la surface de la plupart des cellules nucléées et qui fonctionnent comme un marqueur du « soi ».

Il faut distinguer deux classes de molécules CMH :

- les CMH de classe 1 : ces molécules sont présentes à la surface de la plupart des cellules nucléées de l'organisme
- les CMH de classe 2 : ces molécules ne sont présentes que sur les cellules impliquées dans la présentation de l'Antigène aux lymphocytes T.

Les principales CPA sont :

Le système des phagocytes mono-nucléés, comprenant les monocytes (forme circulante), les macrophages (forme tissulaire).

les cellules dendritiques,

les cellules endothéliales et épithéliales, qui, après activation par l'Interferon  $\gamma$ , expriment les molécules du CMH.

Role dans la réaction immunitaire : Les CPA ont la capacité d'endocyter les antigènes protéiques exogènes, de les découper en peptides, et de les associer aux molécules du CMH de classe II à leur surface.

L'ensemble est ensuite présenté aux Lymphocytes T helper pour les activer et ainsi déclencher une réaction immunitaire.

### 3.1.3. les macrophages

Les macrophages font partie du système des phagocytes mononucléés.

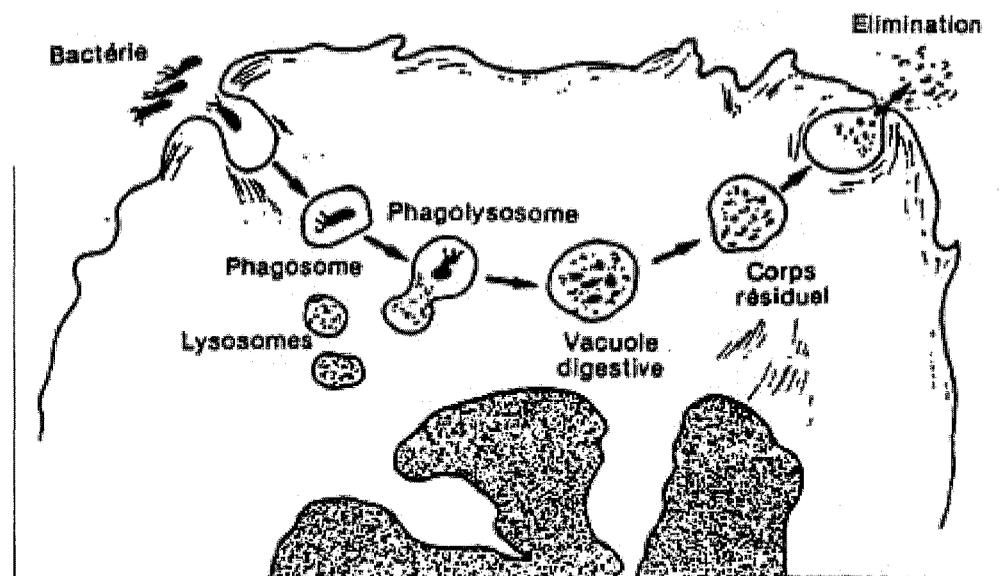
Rôle dans la phagocytose :

La destruction d'une bactérie par phagocytose fait intervenir la migration active et orientée (chimiotactisme) du phagocyte vers le foyer bactérien, sous l'influence de facteurs chimiotactiques libérés par l'activation du complément sur la paroi des bactéries et par des chimiokines. L'englobement de la particule se fait par invagination de la membrane plasmique et formation d'un phagosome. Après cette phase d'ingestion, s'ensuit la phase de digestion qui implique deux types de mécanismes :



## ② Bactéricidie indépendante de l'O<sub>2</sub>.

Le phagosome fusionne avec le lysosome déclenchant ainsi le processus de dégranulation des lysosomes contribuant à la digestion des bactéries : hydrolases, phosphatases, lysosyme, lactoferrine ( chélation du fer d'ou blocage de l'activité des enzymes bactériennes dépendantes du fer)



*Figure n°3 : bactéricidie indépendante de O<sub>2</sub>*

D'après [anne.decoستر.free.fr/immuno/inonspe/ins.htm](http://anne.decoستر.free.fr/immuno/inonspe/ins.htm) - 55k (02.02.2006)

Rôle dans les réponses immunitaires :

Les macrophages interviennent lors de la phase initiale ( présentation de l'Antigène aux Lymphocytes T) et dans la phase finale ( participation à la destruction des Antigènes)

## 3.2. Analyse des facteurs moléculaires du système immunitaire

### 3.2.1. les Anticorps

Ce sont des immunoglobulines constituées de glycoprotéines comprenant quatre chaînes ( deux chaînes lourdes et deux chaînes légères réunies entre elles par des ponts disulfures). Il existe 5 classes d'Anticorps (différenciées en fonction de la structure des chaînes lourdes). Les anticorps synthétisés par les plasmocytes diffusent dans les humeurs et le sérum et se lient à l'antigène pour former des complexes immuns éliminés par les phagocytes.

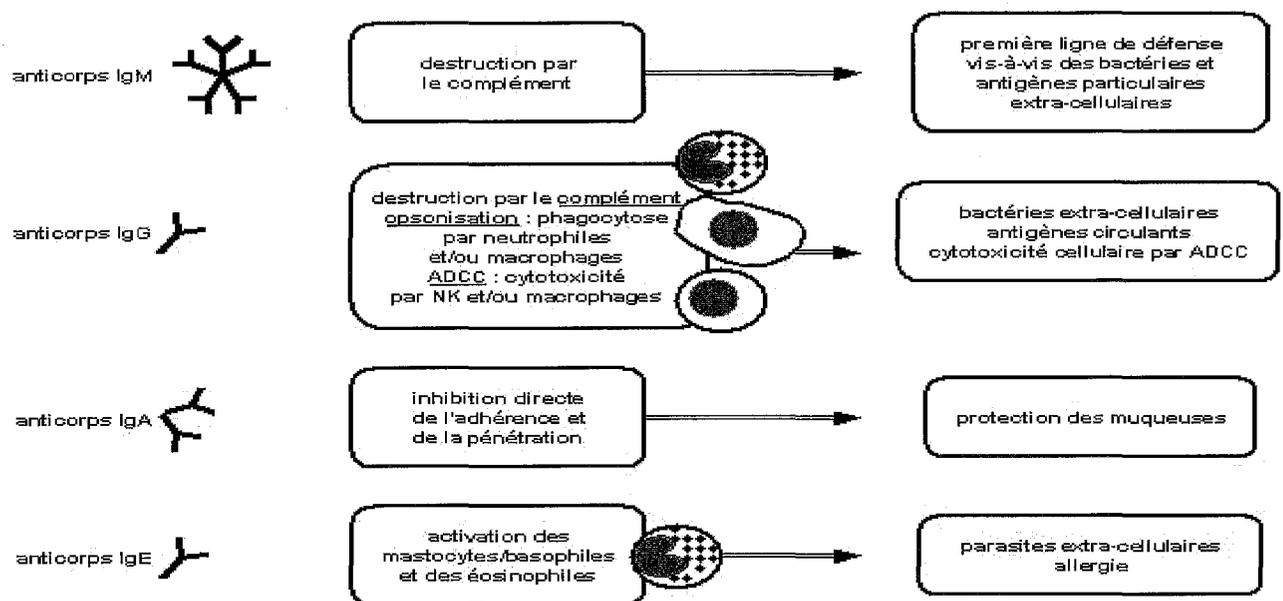


Figure n°4 : Effecteurs et rôles biologiques des différentes classes d'anticorps

D'après [www.kb.u-psud.fr](http://www.kb.u-psud.fr) (02.02.2006)

### 3.2.2. les cytokines

Ce sont des glycoprotéines intervenant dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules au cours de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire.

Les cytokines sont produites par les lymphocytes, les macrophages, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules de l'endothélium vasculaire.

Les cytokines agissent en se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques. Les principales cytokines connues sont les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance hématopoïétique, les facteurs de nécrose des tumeurs et le facteur de croissance des tumeurs.

Rôle :	Cytokines impliquées
Prolifération et différenciation des lymphocytes T	IL1, IL2, IL4, IL6, IL7
Activation, Prolifération et différenciation des lymphocytes B	IL1, IL2, IL4, IL6, IL7, IL13, IFN $\gamma$
Hématopoïèse	IL3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF
Activation des macrophages et granulocytes	IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL3, IL8
Activité cytotoxique	TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL12

Tableau n°1 : Fonction des cytokines

### 3.3. Les organes lymphoïdes centraux et périphériques du système immunitaire

#### 3.3.1. Les organes lymphoïdes centraux

Ils ont pour rôle d'assurer la différenciation et la maturation des lymphocytes :

- le lymphocyte pro-T migre dans le thymus
- le lymphocyte pro-B migre dans moelle osseuse

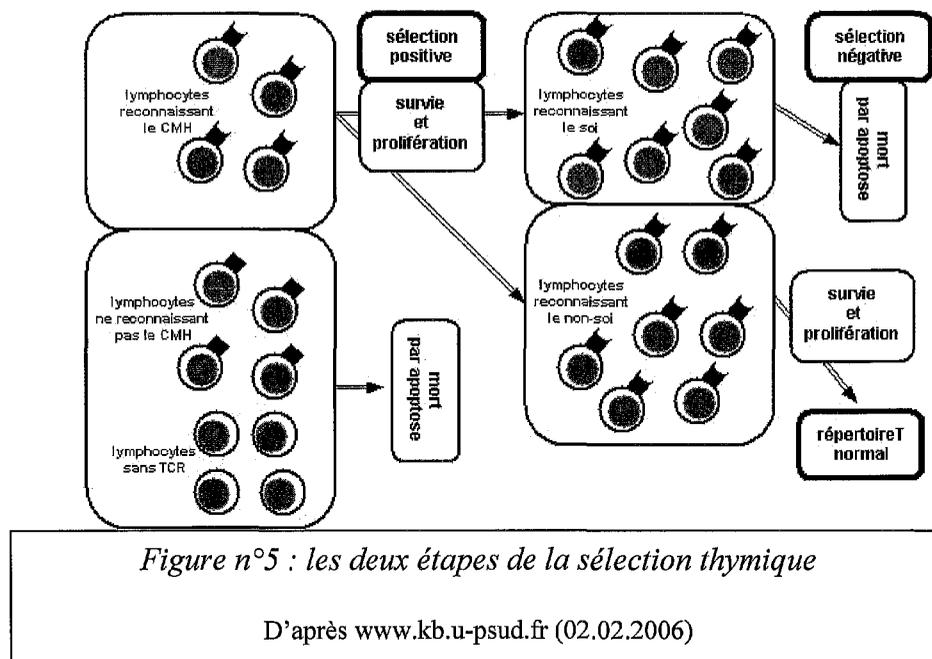
- **Le thymus**

Ils se situe dans le sternum et se compose de lobules comprenant chacun une zone corticale (peuplée de thymocytes issus de la multiplication des lymphocytes pro- T) et une zone médullaire (contenant les lymphocytes T matures et différenciés)

Mécanisme de différenciation des lymphocytes T : les lymphocytes pro-T migrent dans le cortex ou ils deviennent des thymocytes (sous l'influence d'interleukines). Puis, en migrant du cortex vers la zone médullaire, le thymocyte se différencie progressivement, exprimant des protéines de surface à chaque étape.

Comme les lymphocytes T doivent reconnaître un épitope associé à une molécule du CMH de classe I et II, les thymocytes subissent une première sélection dite clonale : seuls les thymocytes capables de reconnaître les molécules du CMH sont conservés ; les autres sont éliminés par apoptose.

Dans un deuxième temps, les thymocytes, devenus lymphocytes, subissent une sélection négative qui consiste à éliminer les lymphocytes qui reconnaissent les Antigènes du soi et à conserver les autres, évitant ainsi une autodestruction du soi.



- **La moelle osseuse**

Elle est localisée dans les os et contient du tissu hématopoïétique constitué de cellules souches totipotentes. Ces cellules souches hématopoïétiques totipotentes sont à l'origine de la production de toutes les cellules sanguines dont les lymphocytes pro-B et pro-T.

La moelle osseuse se comporte également comme l'organe de maturation et de différenciation des lymphocytes B.

La différenciation des lymphocyte pro-B en lymphocytes B se fait sous l'influence de cytokines et se traduit par l'apparition progressive de protéines membranaires. Les lymphocytes B auto réactifs (spécifiques des antigènes du soi) sont détruits par apoptose et les autres passent dans la circulation.

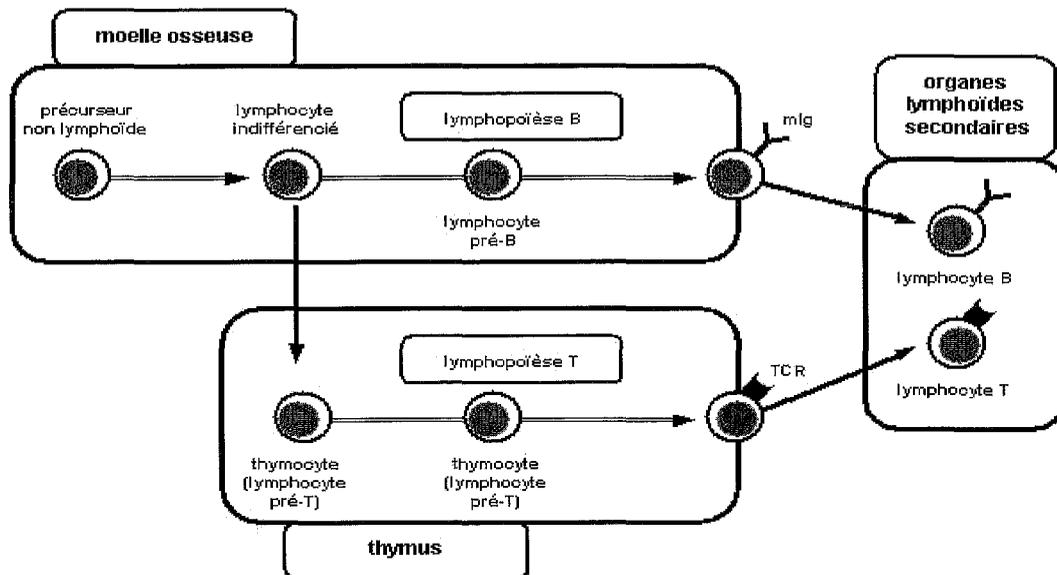


Figure n°6 : maturation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes centraux

D'après [www.kb.u-psud.fr](http://www.kb.u-psud.fr) (02.02.2006)

### 3.3.2. les organes lymphoïdes secondaires

Ils constituent les lieux de rencontre entre les cellules immunocompétentes et l'antigène pour initier la réponse immunitaire

- **Les ganglions lymphatiques**

Ce sont de petits organes arrondis disposés sur le trajet des voies lymphatiques. Les ganglions ont pour rôle de filtrer les lymphes avant son retour vers le sang. La lymphe, qui vient des tissus, apporte au ganglion les antigènes. Les ganglions lymphatiques sont le site de développement des réponses immunitaires et humorales.

- **La rate**

Elle constitue l'organe lymphoïde le plus volumineux. La rate n'est pas drainée par la circulation lymphatique mais elle est branchée sur la circulation sanguine.

La rate est l'organe phagocytaire principal, les macrophages spléniques filtrant le sang des germes circulant et des hématies parasitées. C'est aussi un site de développement de la réponse anticorps avec ou sans coopération avec les lymphocytes T.

- **Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses**

Ce système assure la protection de plus de 400m<sup>2</sup> de muqueuses exposées au risque de l'environnement : muqueuse oculaire, respiratoire, digestive, urogénitale...

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses se présente sous forme d'organes individualisés (appendice, végétations et amygdales de l'orifice bucco pharyngé) ou sous forme diffuse (plaques de Peyer, lymphocytes T intra épithéliaux, ganglions mésentériques, cellules M)

Ce système se caractérise par une prépondérance de la réponse humorale sur la réponse cellulaire avec une production considérable d'Immunoglobulines A. Ces Anticorps sont capables de traverser les muqueuses et ainsi de mieux en assurer la protection.

#### 4. DEVELOPPEMENT DE LA REponse IMMUNITAIRE

##### **4.1. La réponse immunitaire à médiation cellulaire**

###### 4.1.1. Définition

La réaction immunitaire à médiation cellulaire **implique les Lymphocytes T** et combat les agents pathogènes (virus, bactéries, parasites) **déjà introduits dans les cellules**. Elle agit également sur les cellules anormales ou cancéreuses de l'organisme ou les cellules étrangères (greffes).

Le lymphocyte T n'est pas capable d'agir directement avec l'Antigène natif. Il doit lui être présenter par des cellules spécialisées : les cellules présentatrices d'Antigènes (CPA)

## 4.1.2. Mécanismes de la réaction à médiation cellulaire

### 4.1.2.1. Activation des lymphocytes T

- Les CPA présentent aux Lymphocytes TH l'Antigène associé aux molécules CMH de classe II
- Après la rencontre avec l'Antigène spécifique, et la libération de l'interleukine IL-1 par les CPA, le Lymphocyte TH est activé. Il grossit, se reproduit et forme un clone. Certaines cellules du clone deviendront des Lymphocytes T mémoires, les autres des Lymphocytes T sécrétant des IL -2.

### 4.1.2.2. Fonctionnement des Lymphocytes T

La réponse immunitaire à médiation cellulaire se manifeste selon deux modalités :

#### ❶ Réponse cytotoxique

- La sécrétion d'IL-12 par les CPA oriente le Lymphocyte TH vers un phénotype TH1
- Le lymphocyte TH1 sécrète l'interleukine IL-2 et IFN $\alpha$  ce qui active les lymphocyte T CD8 en lymphocyte T cytotoxique
- L'activité du lymphocyte T cytotoxique sur la cellule cible se traduit par une lyse cellulaire. Celle-ci est assurée par la formation de pores dans la membrane plasmique de la cellule cible grâce aux perforines contenues dans les granules du lymphocyte et libérées par exocytose. Le Lymphocyte T induit également l'apoptose, signal de mort dans la cellule cible.

#### ❷ Réponse inflammatoire

Elle est sous la dépendance de nombreuses cytokines qui attirent les macrophages et stimulent leur activité phagocytaire.

Les Lymphocytes TH1 sécrètent l'IFN $\alpha$  et le TNF  $\beta$  ce qui activent les macrophages qui se mettent à leur tour à sécréter des cytokines qui vont amplifier la réaction :

- le TNF $\alpha$  et l'IL-6 qui sont les principales cytokines de l'inflammation.
- Des cytokines à activité chimiotactiles ( IL-8, MIP-1) qui attirent et activent de nouvelles cellules sur le site inflammatoire.

La réponse inflammatoire permet la destruction de l'Antigène par les mécanismes phagocytaires stimulés par l'hyperactivation des macrophages.

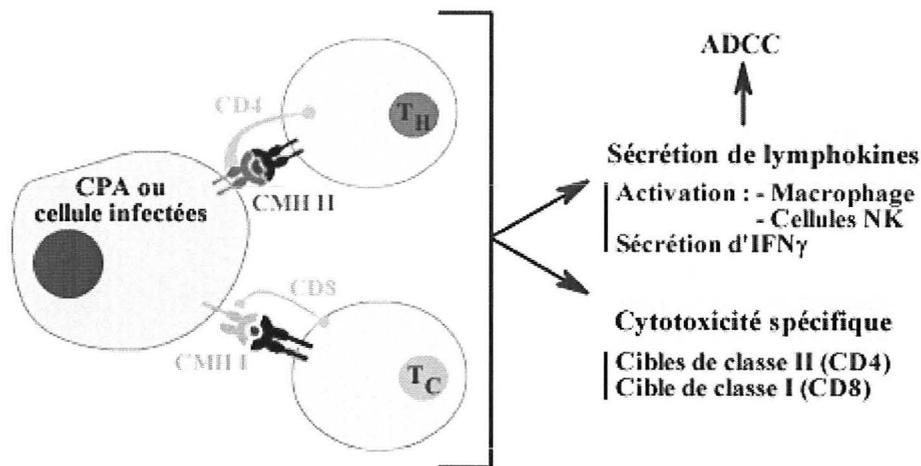


Figure n°7 : Immunité spécifique à médiation cellulaire

D'après virologie.free.fr (02.02.2006)

## 4.2. La réponse à médiation humorale

### 4.2.1. Définition

La réaction à médiation humorale implique les lymphocytes B. Ceux-ci sont efficaces contre les agents pathogènes circulant dans le sang et dans la lymphe. Les lymphocytes B se différencient en clone de plasmocytes qui sécrètent des Anticorps.

### 4.2.2. Mécanisme de la réaction à médiation humorale

#### 4.2.2.1. l'antigène est T dépendant

C'est le cas des antigènes de nature protéique. Ils nécessitent l'aide des Ly TH pour le développement de la réponse Anticorps ( synthèse de cytokines par les Lymphocytes TH indispensables à l'activation des LyB. )

Le Lymphocyte B internalise l'Antigène et l'associe à des molécules de classe II du CMH pour le présenter aux Lymphocytes TH. Le Lymphocyte TH s'oriente vers le phénotype TH2 . TH2 sécrète des médiateurs qui permettent l'activation et la progression du Lymphocyte B.

#### 4.2.2.2. l'antigène est T indépendant

Il active directement les Lymphocytes B en plasmocytes sans l'aide des cytokines des Lymphocytes TH2

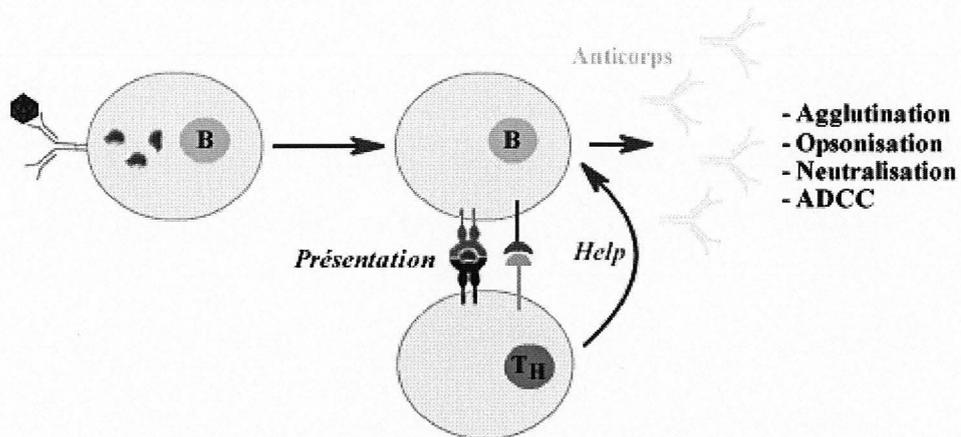


Figure n°8 : Immunité spécifique à médiation humorale

D'après viroloaie.free.fr (02.02.2006)

### 4.3. les cellules tueuses

Ce sont les cellules Killer et Natural Killer (NK). Elles sont mal caractérisées car elles n'ont pas les marqueurs caractéristiques des Lymphocytes B (Ly B) et Lymphocytes T (Ly T). Elles agissent aux côtés des Ly T cytotoxiques et des anticorps fixant le complément, pour aider à la destruction des cellules cibles.

#### 4.3.1. Rôle central coordinateur des Lymphocytes TH

Les lymphocytes T helper (TH) sont indispensables pour le développement des deux réponses immunitaires cellulaires et humorales

Sous l'influence de l'interleukine IL12, le lymphocyte TH s'oriente vers le phénotype TH1 (impliqué dans l'immunité à médiation cellulaire).

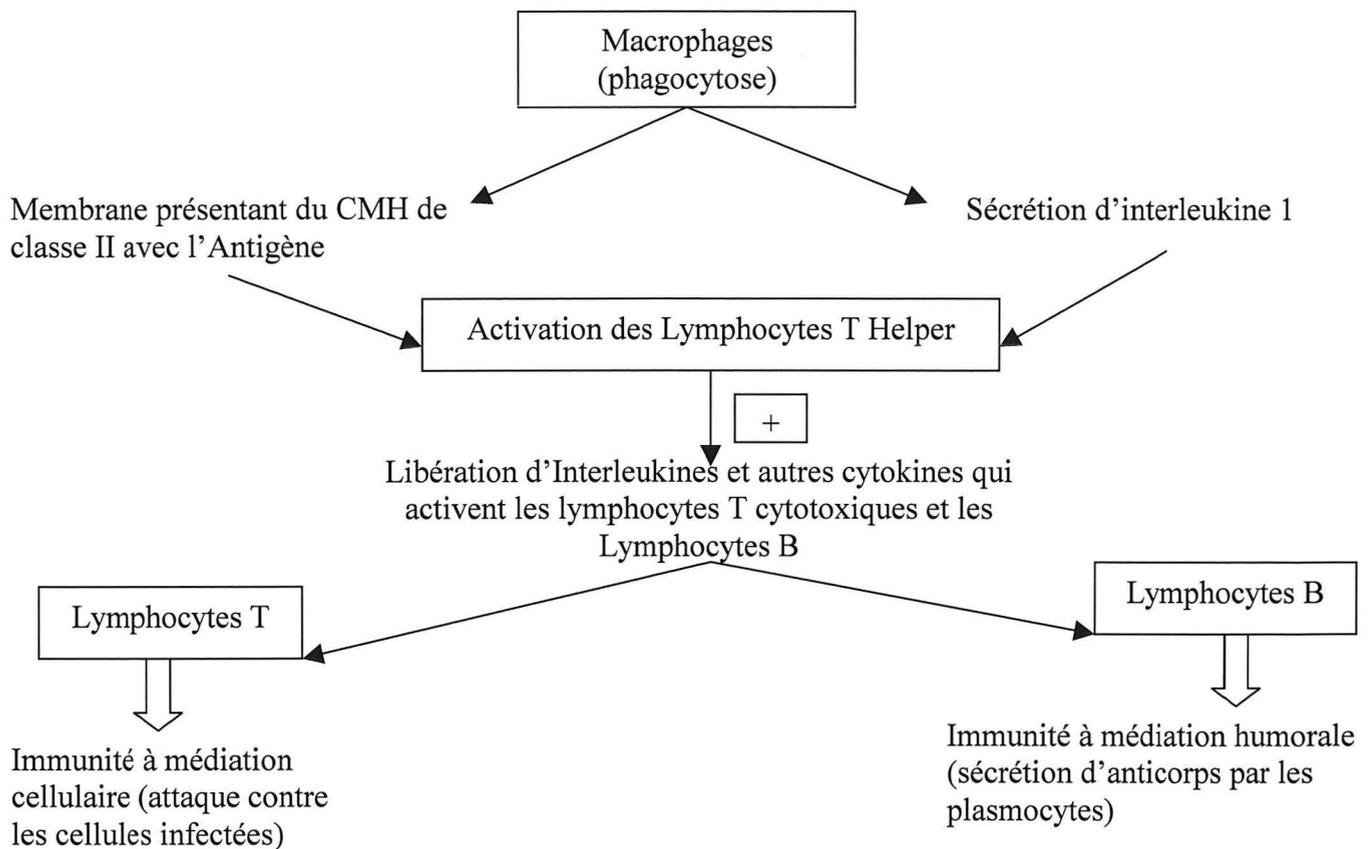
Sous l'influence de l'interleukine IL4, le Lymphocyte TH s'oriente vers le phénotype TH2 (impliqué dans l'immunité à médiation humorale)

-les TH1 sécrètent IL2, IFN $\gamma$ , et TNF $\beta$  : ils permettent aux lymphocytes T de développer les réponses cytotoxiques et inflammatoires indispensables à la destruction des agents infectieux intracellulaires.

-les TH2 sécrètent IL4, IL5, IL6, IL10 et IL13 : ils permettent aux lymphocytes B de développer les réponses Anticorps.

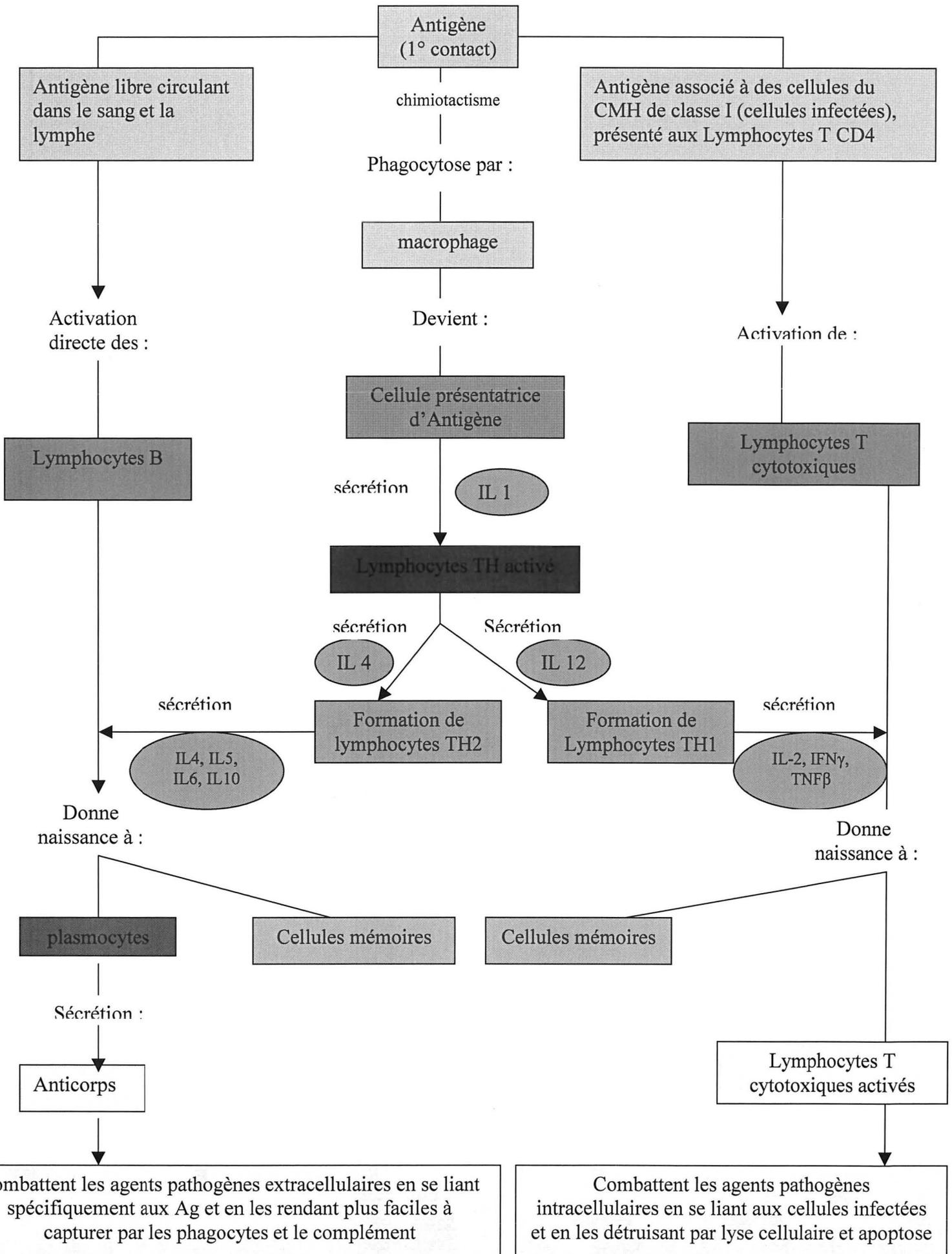
Figure n° 9 :

### ROLE DE COORDINATEUR CENTRAL DES LYMPHOCYTES T Helper (Ly TH)



#### 4.3.2. Régulation de la réponse immunitaire par les lymphocytes T suppresseurs (TS)

Les Lymphocytes TS ont pour rôle de freiner les réponses cellulaires et humorales et de les arrêter quand elles ont atteint leur but. Leur mécanisme d'action est encore inconnu : ils agiraient comme les Lymphocyte TH en produisant des lymphokines ayant une action suppressive.



## 5. CARACTERISTIQUES DU SYSTEME IMMUNITAIRE DES SUJETS AGES

L'ensemble des données scientifiques actuelles s'accordent pour dire que l'avancée en âge est associée à une altération des fonctions physiologiques et en particulier **au déclin des réponses immunitaires** (Pahlavani, 2004). Les conséquences cliniques se caractérisent par une augmentation de la prévalence des infections, des maladies chroniques mais aussi de la morbidité et la mortalité (Ahluwalia, 2004).

C'est en 1986 que fut publié le **protocole SENIEUR** permettant d'isoler et de caractériser les anomalies immunitaires observées liées au vieillissement et non à la maladie. Il s'avère que l'âge affecte l'immunité à médiation humorale mais aussi et surtout l'immunité à médiation cellulaire.

### **5.1. Immunité spécifique à médiation cellulaire**

#### *Vieillesse thymique*

L'involution thymique débute dès l'âge adulte avec disparition des hormones thymiques après 60 ans (De Wazieres, 2001). Le rôle de la diminution des fonctions thymiques dans l'immunodéficience des lymphocytes T du sujet âgé reste très controversé. En effet, malgré ce vieillissement thymique, les fonctions lymphocytaires T persistent témoignant que d'autres organes remplissent les fonctions thymiques (Lesourd, 2004).

#### *Lymphocytes T*

La plupart des auteurs s'accordent pour affirmer que le nombre total de Lymphocytes T périphériques diminue avec l'âge (Chandra, 1997 ; De Wazieres, 2001 ; Lesourd, 2004).

Cette diminution se fait au dépens de certaines sous populations de lymphocytes T : le nombre de lymphocytes T naïfs diminue alors que celui des lymphocytes T mémoire augmente (Burns, 2004). Et le rapport nombre de lymphocytes T matures/lymphocytes T immature diminue (Marcos, 2003)

Pour Lesourd (2004) ce déséquilibre est d'une grande importance pour la réaction immunitaire. Les lymphocytes T mémoire ont en effet une faible capacité proliférative et produisent moins d'IL-2 (cytokine favorisant la synthèse des TH1 et des Lymphocytes T cytotoxiques). Cette diminution de sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T se traduit dans la plupart des études par un déséquilibre progressif du rapport TH1/TH2 avec une fonction diminuée des TH1 et augmentée des TH2. Ceci expliquerait la diminution du nombre de lymphocytes T cytotoxiques observée avec l'âge (Lesourd,2004). Cela expliquerait aussi la diminution de la prolifération des lymphocytes T après stimulation par un agent mitogène (De Wazieres, 2001)

La fonction des lymphocytes T est également diminuée avec l'âge (Lesourd, 2004). Il est observé un défaut de communication lymphocytes T/cellules présentatrices d'antigènes qui serait lié à une modification de la composition de la membrane lipidique des lymphocytes T. (Lesourd, 2004). Les auteurs s'accordent aussi pour dire que l'âge est associé à une diminution de la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T diminuant ainsi l'activation des macrophages et des lymphocytes T.

### *Cytokines*

Il est généralement admis par de nombreux laboratoires qu'il existe une diminution de la production de IL-2 par les lymphocytes TH1 en présence d'agents mitogènes (Burns, 2004). IL-2 est impliquée dans l'activation des macrophages et dans la fonction des lymphocytes T.

Il est aussi observé une augmentation avec l'âge de la synthèse d'IL-1, IL-6 et TNF par les TH2.(De Wezieres, 2001). Ces cytokines ont des effets pro-inflammatoires délétères.

Cette dérégulation de l'équilibre TH1-TH2 explique en partie que chez le sujet âgé le syndrome inflammatoire soit au moins aussi intense que chez les sujets plus jeunes mais dure plus longtemps.

## 5.2. Immunité spécifique à médiation humorale

### *Lymphocytes B*

Plusieurs études montrent que le nombre de lymphocytes B circulants n'est pas altéré par le vieillissement immunitaire. Mais des études chez des souris âgées ont montré un changement structural de la membrane des lymphocytes B et une diminution de la capacité des cellules précurseurs de la moelle épinière à générer des lymphocytes B (Burns, 2004)

Le vieillissement immunitaire se caractérise également par une diminution de la capacité des lymphocytes B à générer une réponse anticorps (Burns, 2004). Ceci serait due en partie au déclin de la fonction des lymphocytes T. Certains antigènes sont en effet T-dépendants, c'est à dire que la réponse anticorps n'a lieu qu'avec l'aide des lymphocytes T helper. Miller (1991) observe qu'une altération de la fonction des lymphocytes T entraîne une diminution de la réponse anticorps face à des antigènes T-dépendants. Cette diminution est beaucoup plus évidente dans les expérimentations animales que chez l'Homme avec une diminution de 80 % de la production d'Anticorps chez les animaux âgés.

### *Immunoglobulines*

La plupart des études notent après 70 ans une augmentation régulières des taux d'IgG et d'IgA avec un taux inchangé d'IgM. (De Wazieres, 2004, Lesourd, 1990). A noter que l'augmentation des IgA est liée à l'augmentation des IgA1. Le taux d'IgA2, spécifique des muqueuses, quant à lui diminue, ce qui expliquerait en particulier l'importante incidence des infections broncho-pulmonaires et urinaires des personnes âgées.

Il est observé une diminution de l'affinité des anticorps spécifiques à un antigène car ces anticorps auraient un spectre moins large et moins adapté que les anticorps du sujet jeune. (Burns, 2004 ; Lesourd, 1990)

De nombreux auteurs notent également une augmentation de la prévalence des auto anticorps.

### 5.3. Immunité non spécifique

#### *Cellules présentatrices d'antigènes*

Leur nombre ne semble pas altéré (De Wazieres, 2001). Cependant, des études effectuées chez des souris âgées ont montré que les cellules souches de la moelle épinière ont diminué leur capacité à générer les cellules précurseurs des macrophages (Burns, 2004).

D'autres travaux montrent que des macrophages de souris âgées, en présence d'antigènes, ne sont plus aussi capables de stimuler significativement la prolifération des lymphocytes T par rapport aux macrophages des sujets jeunes (Burns, 2004). Ceci serait dû à une diminution de la production de IL-2 par les lymphocytes T. Cette cytokine est impliquée dans l'activation des macrophages et dans la fonction des lymphocytes T (Burns, 2004)

Les fonctions oxydatives des macrophages sont altérées : Burns (2004) remarque que les monocytes des sujets âgés diminuent leur production d'espèces réactives de l'oxygène ( $H_2O_2$ ,  $NO_2$ ) et de l'interleukine IL-1 ce qui se traduit par une diminution de leur cytotoxicité. A l'inverse, De Wazières (2001) et Lesourd (2004) notent une augmentation de la production de radicaux libres avec l'âge tant chez l'homme que chez la souris âgée. Cette activation du métabolisme oxydatif n'améliore pas les fonctions phagocytaires de ces sujets âgés et témoignerait d'un état d'activation permanent et délétère du système immunitaire non spécifique pour compenser l'altération de la fonction des lymphocytes T (Lesourd, 2004).

A noter également que les macrophages des personnes âgées maintiennent leur activité lysosomiale (Lesourd, 2004).

#### *Cellules NK*

La plupart des travaux effectués chez l'homme confirment que l'activité cytotoxique des cellules NK est totalement préservée avec l'avancée en âge. (De Wazieres, 2001 ; Burns, 2004). En revanche, les fonctions non cytotoxiques et particulièrement la production d'IFN gamma après stimulation par IL-2 semblent altérées avec une production égale à 25% des NK des sujets jeunes (Chandra, 1997). Burns (2004) note également une augmentation du nombre de cellules NK au cours du vieillissement.

Tableau n°2

<b>RESUME DES CARACTERISTIQUES IMMUNITAIRES DES PERSONNES AGEES</b>		
<b>IMMUNITE SPECIFIQUE A MEDIATION CELLULAIRE</b>		
Thymus	Involution thymique	De Wazieres, 2001
Lymphocytes T	↘ nb, fonction et maturation des lymphocytes T périphériques ↘ nb Lymphocytes T cytotoxiques ↘ Th1 et ↗ Th2	Chandra,1997 ; De Wazieres, 2001 Lesourd, 2004 Burns, 2004
cytokines	↗ cytokines pro-inflammatoires IL-1,IL-6, TNF ↘ IL-2 impliquée dans l'activation des macrophages et des lymphocytes T	De Wazieres, 2001 Burns, 2004
<b>IMMUNITE SPECIFIQUE A MEDIATION HUMORALE</b>		
Lymphocytes B	↘ nb lymphocytes B dans la moelle épinière ↘ réponse Anticorps	Burns, 2004
Immunoglobulines	↗ IgA et IgG ↗ auto anticorps ↘ affinité des anticorps pour l'antigène	De Wazieres, 2004 Lesourd, 1990
<b>IMMUNITE NON SPECIFIQUE</b>		
CPA	Altération de la fonction oxydative des macrophages	De Wazieres, 2001 Lesourd, 2004 Burns, 2004
Cellules NK	↗ du nombre de cellules NK et ↘ de leur fonction	Chandra,1997 Burns, 2004

**PARTIE 2 :**

**IMPLICATION DES MICRO-NUTRIMENTS DANS LE  
FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

# 1. RÔLE DU ZINC

## **1.1. Introduction**

La découverte d'une corrélation positive entre statut nutritionnel en Zinc et fonctionnement du système immunitaire date de 1961 (Prasad).

Il est maintenant admis que le Zinc est l'un des micro nutriments majeurs en nutrition et santé humaine. Il participe à l'intégrité du système immunitaire, affectant à la fois l'immunité spécifique et non spécifique avec une susceptibilité accrue aux infections liées à un déficit immunitaire (Fraker et al., 2000).

L'importance du rôle du zinc dans les phénomènes immunitaires se révèle dans une maladie héréditaire : l'acrodermatie entéropathique. Une moindre capacité des cellules intestinales à absorber le zinc semble constituer le problème principal de cette maladie, avec comme manifestations secondaires, de multiples immunodéficiences et une susceptibilité accrue aux infections. Le zinc est un facteur essentiel de l'acrodermatie entéropathique : une large prise orale de zinc fait régresser ces infections de même que les problèmes immuns et permet aux lésions cutanées de se cicatriser (Dardenne, 2002).

La concentration physiologique plasmatique du Zinc est faible (12 à 16  $\mu\text{mol/l}$ ) mais joue un rôle immunologique important. Le Zinc est transporté dans le plasma lié à des protéines notamment l'albumine, l' $\alpha_2$  micro globuline, la transferrine. Cependant, seul le Zinc libre semble avoir une activité biologique (Vallee & Falchuk, 1990). De récentes études tentent de percer le mécanisme d'action moléculaire du zinc.

## 1.2. Influence d'une dépression en Zinc sur l'immunité

### 1.2.1. Zinc et immunité non spécifique

- 1.2.1.1. Rôle dans l'inflammation

La diminution du zinc plasmatique observée dans les syndromes inflammatoires n'est probablement due qu'à une modification de la répartition du zinc dans l'organisme et pourrait constituer un des mécanismes de défense de l'organisme vis à vis de l'inflammation. (Chapuis, 1991).

Cette diminution du Zinc semble due au fait que, d'une part, le zinc est utilisé par les agents pathogènes pour leur prolifération (Rink, 2003) et d'autre part, que le zinc est chélaté. (Clohessy et al., 1995)

L'étude de Clohessy et al. montre durant la phase aigue d'une l'infection que la calprotectine (S-100 Ca<sup>2+</sup>-binding protein), sécrétée dans le lysat des neutrophiles, chélate le zinc ce qui se traduit par l'inhibition de la reproduction des bactéries et de *Candida albicans*.

Le résultat de cette étude est conforté par les observations de Singh & al (1991) et Chapuis (1991) : en cas d'inflammation, une hypozincémie est associée à un afflux et une activation des macrophages et polynucléaires activés au niveau du site inflammatoire d'où une augmentation de la phagocytose et de la bactéricidie. Ceux-ci libèrent l'IL-1 qui induit la sécrétion de protéines de la phase aiguë (fibrinogène, haptoglobine, céruloplasmine). Il se produit une sécrétion de cortisol qui induit la synthèse de métallothioneines et donc d'une captation de Zinc au niveau du foie.

- 1.2.1.2. Rôle dans la phagocytose

Les auteurs s'accordent pour dire qu'une déficience en Zinc altère la capacité de phagocytose des macrophages et des neutrophiles.(Keen, 1990, Shankar, 1998, Prasad, 2000). Cette affirmation est confirmée entre autres par l'étude de Allen (1983) qui montre que l'addition d'un agent chélateur du Zinc (simulant ainsi un déficit en zinc), en présence de monocytes, induit significativement une altération de la fonction des monocytes.

Il est aussi observé une diminution du nombre de granulocytes durant les déficiences en zinc (Prasad, 2000).

Le Zinc apparaît comme un agent régulateur de la séquence inflammatoire « explosive » en constituant **le centre actif de la Super Oxyde dismutase**, enzyme impliquée dans la phase de digestion des phagocytes. Cette enzyme neutralise l'anion superoxyde et favorise la production de radicaux libres (Favier, 1995) Le zinc est aussi probablement impliqué dans la stimulation de la NADPH oxydase à travers son rôle de cofacteur de la phospholipase A2 ou de la phospholipase C.(Chandra, 1997)

De fortes doses de zinc in vitro et in vivo ont par contre un effet inhibiteur sur la phagocytose et la bactéricidie.(Chapuis, 1991) :

Lastra & al. (2001) ont étudié in vivo et in vitro l'impact du Zinc sur l'activité phagocytaire des macrophages chez des souris. Les résultats d'une supplémentation en Zinc de 500mg/l pendant 6 semaines montre une augmentation de la réponse phagocytaire des macrophages chez les souris. Cette étude est confirmée par des résultats in vitro similaires (0.1mM Zinc).

Cependant, cette étude montre aussi qu'une accumulation in vitro de zinc due à une période prolongée de supplémentation (9 semaines) aboutit à une dépression de la fonction des macrophages. Ces résultats suggèrent qu'un excès d'apport en Zinc pourrait être impliqué dans la saturation du mécanisme.

Ces résultats expérimentaux suggèrent que le zinc possède des propriétés biphasiques sur l'activité des polynucléaires et des macrophages : L'adjonction de Zinc in vitro **inhibe la consommation d'oxygène, la phagocytose et la bactéricidie des polynucléaires** de l'homme. A l'inverse, en présence de concentrations subnormales en Zinc, ces fonctions seraient stimulées (Chapuis, 1991)

La stabilisation des membranes est un des mécanismes retenus pour expliquer ces observations. Cette activité de stabilisation des membranes s'expliquerait par la formation des mercaptides avec les groupements thiols des molécules.(Favier, 1995). De grandes quantités de zinc inhiberaient la perméabilité des membranes des macrophages, des neutrophiles, des mastocystes et des plaquettes. Ceci est associé à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'inhibition de la libération d'histamine par les mastocystes, à la consommation diminuée d'oxygène dans les neutrophiles , mais également à la baisse des activités phagocytaires et bactéricides

- 1.2.1.3. Rôle dans l'activité des cellules NK

Les travaux de Ravaglia (2000) ont permis de mettre en évidence une forte corrélation entre le statut en Zinc de personnes âgées et le nombre et l'activité des cellules NK. Différentes études sur les animaux et les humains montrent une diminution de l'activité cytolytique des cellules NK lors d'un statut déficitaire en Zinc. (Allen et al., 1983, Shankar, 1998 )

Le Zinc est nécessaire aux cellules NK pour la reconnaissance du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 par les récepteurs p58 des cellules NK pour inhiber l'activité cytotoxique. (Rajagopalan et al., 1995). Cependant, seuls les signaux inhibiteurs sont zinc-dépendant .

Le zinc influence l'activité de nombreuses enzymes impliquées dans l'activation, la réplication et dans la programmation de la mort des lymphocytes in vivo (Allen et al., 1983). Cependant, il apparaît, selon les études de Chandra (1998), que l'exposition in vitro de cellules NK à de fortes concentration en Zinc inhibe la cytotoxicité des cellules NK.

- 1.2.1.4. Chimiotactisme

Hujanen & al.(1995) a étudié les effets in vitro du zinc sur la capacité de chimiotactisme des leucocytes. Cette étude montre qu'une concentration en Zinc de 500 $\mu$ mol/l induit et promouvoit une réaction d'orientation des leucocytes vers un peptide chemoattractant (N formylmethionyleucylphenylalanine). Le zinc semble donc stimuler le chimiotactisme des leucocytes. Cette activité de migration des cellules n'a pas été observée avec le chrome et le fer.

D'autres auteurs confirment ces observations et décrivent eux aussi un défaut de chimiotactisme perturbant la fonction phagocytaire.(Prasad, 2000 ; Regnault, 2002 ; Dardenne, 2002)

En 1999, l'étude de Chavakis démontre pour la première fois que le Zinc induit l'adhésion des monocytes à la surface des membranes vasculaires (permettant ainsi le recrutement des cellules phagocytaires sur le site de l'inflammation). Cette adhésion est abolie en présence d'agents chélateur de zinc ou d'anticorps monoclonaux anti-récepteur Upar. Chavakis prouve ainsi qu'à des concentrations physiologiques, le zinc agit en augmentant l'adhésion entre le récepteur uPAR de la surface des monocytes et l'endothélium.

- 1.2.1.5. Rôle dans l'infection bactérienne

Rink (2003), note que le Zinc augmente l'activité des lipopolysaccharides (LPS). Le zinc, même en concentrations subnormales, agit en synergie avec le LPS. Cette synergie est basée sur une altération spécifique de la structure du LPS. La présence de zinc transforme le LPS dans une forme plus active (Wellinghausen et al., 1996)

Contrairement à une relation synergique avec le LPS, le zinc a aussi la capacité d'inhiber les super antigènes bactériens (Driessen et al ; 1995). Le zinc inhibe la liaison du super antigène avec les molécules du CMH de classe II. De hautes doses de zinc pourraient saturer ces sites prévenant ainsi la formation du complexe. (Sundstrom, 1997)

- 1.2.1.6. Rôle dans l'activité des fractions C3a et C5a du complément

Montgomery et Al. ont étudié la voie classique d'activation du complément pour un large éventail de concentrations en Zinc. Le zinc est le centre actif de l'enzyme carboxypeptidase intervenant dans l'activation des fractions C3a et C5a du complément.

A : Pour une concentration in vitro supérieure à 200uM tous les constituants sont fortement inhibés

B : à 25uM, C2,C3 et C6 présentent une inhibition modérée, mais C1, C4 et C9 gardent leurs valeurs normales

C : C5 est augmenté à des concentrations de 25, 50 et 100Um.

Aucune des modifications induites par le Zinc ne sont permanentes et toutes surviennent avant l'activation du complément et/ou la fixation à la surface des cellules.

## 1.2.2. Zinc et immunité spécifique

- 1.2.2.1. altération de la fonction des cellules T

Bien que la plupart des études dérivent d'une recherche portant sur les animaux, certains résultats sur l'homme montrent une bonne corrélation et mettent en évidence les effets d'une déficience en Zinc sur les cellules T de l'immunité (Allen, 1981).

Prasad (1998) a étudié les effets d'une déficience en Zinc sur les cellules T de l'immunité dans un modèle expérimental chez l'homme. Cette étude montre une diminution du rapport du Taux CD4+ : CD8+ durant la période de déficience en Zinc ainsi que la diminution du nombre de précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques. Prasad suggère, dans son étude, que le zinc pourrait être utilisé pour générer de nouvelles cellules CD4+. Ces observations sont en accord avec les observations d'autres auteurs (Shankar, 1998 ; Dardenne, 2002). Cette découverte est très importante car le changement de proportions du taux de lymphocytes conduit à un déséquilibre pouvant avoir des effets défavorables sur la régulation et la réponse du système immunitaire (Salgueiro, 2000)

Les études expérimentales de Solomons NW (1998) chez des volontaires humains notent un déséquilibre du nombre et de la fonction entre lymphocytes TH1 (cellules de l'immunité à médiation cellulaire) et lymphocytes TH2 (impliqués dans l'immunité à médiation humorale), sous l'influence du zinc.

Une déficience en Zinc entraîne une diminution de la production d'IFN $\gamma$ , IL-2 et TNF $\alpha$  (produits par les cellules TH1) tandis que la production d'IL-4, IL-6 et IL-10 (produits par les cellules TH2) ne sont pas affectées. (Prasad, 1998) Ce déséquilibre se traduit par une diminution de la résistance aux maladies infectieuses (Shankar, 1998) conséquence d'une diminution de l'immunité à médiation cellulaire lors d'une déficience en zinc (Prasad, 1998)

Salgueiro (2000) note que la stimulation des lymphocytes est la conséquence d'une activation indirecte induite par la sécrétion de monokines sous l'influence du Zinc. Shi et al. (1998) rapportent qu'une déficience en zinc altère la réponse immune de l'hôte en limitant la capacité des cellules présentatrices d'antigènes à induire une réponse des cellules T. Les lymphocytes seraient stimulés par les monokines IL-1 et IL-6 sécrétées par les monocytes (Wellinghausen, 1997)

- 1.2.2.2. altération de la fonction des cellules B

Il a été démontré que la prolifération des lymphocytes B est moins dépendante du Zinc que pour celle des lymphocytes T (Shankar, 1998). Il apparaît que le nombre de précurseurs des lymphocytes B (spécialement les lymphocytes pro-B et les lymphocytes B immatures) diminue lors d'un déficit en zinc tandis que le nombre de lymphocytes B matures n'est pas modifié (Osati et al., 1998).

L'étude menée par Merino et al. (1994) suggère que cette diminution des précurseurs des lymphocytes B est due à une apoptose induite lors de déficit en zinc. Les lymphocytes B matures semblent protégés de l'apoptose grâce à la protéine bcl-2. bcl-2 est un proto-oncogène qui, lorsqu'il est exprimé à des taux élevés, est capable de bloquer la mort cellulaire (Mignotte & Vayssier, 1998). Les lymphocytes B matures expriment un taux élevé de bcl-2, contrairement aux lymphocytes pro-B et immatures ce qui explique que les lymphocytes B matures soient plus résistants aux déficiences en zinc. Ces données sont en accord avec l'étude de Fraker (2001) qui note que des doses physiologiques de Zinc pourraient affecter l'apoptose.

Beach & al. (1980) et Depasquale-Jardieu (1984) notent également une diminution de la production d'anticorps IgA et IgM par les lymphocytes B dans les déficits en zinc. De plus, Moulder (1989) et Ripa (1995), montrent que la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T helper est plus sensible au déficit en zinc que celle qui est indépendante des lymphocytes T. Ceci peut s'expliquer par le rôle central des lymphocytes TH affectés par les déficits en zinc.

- 1.2.2.3. Contribution du Zinc à l'activité biologique de la thymuline

Une déficience en Zinc se caractérise par une atrophie thymique qui est responsable de l'augmentation du taux et de la durée d'une infection (Fraker2004). Cela se traduit par une altération de la maturation des lymphocytes pré-T, de la cytotoxicité et de la production d'IL -2 (Dardenne,2002 ; Rink, 2003 ; Prasad, 1998 ; Shankar, 2000 )

Le thymus produit un nombre d'hormones polypeptides physiologiquement impliquées dans la différenciation des cellules T. L'une d'entre elles, le **facteur thymique sérique (FTS)** a été isolé du sérum, sa séquence d'acides aminés est connue. Différents laboratoires ont synthétisé le FTS et confirmé sa haute activité biologique. (Bach J.F, 1980 ;. Dardenne, 1982, 2002)

L'étude de Dardenne & al. prouve la contribution du Zinc à l'activité biologique du FTS . Ce peptide perd son activité après incubation avec un agent chélateur et la retrouve après addition de sel de zinc.

Ces résultats indiquent l'existence de deux formes de FTS :

- l'une, sans métal, est biologiquement inactive
- l'autre, contenant du zinc, est active biologiquement. Le nom de **Thymuline** a été attribué à ce complexe Zn-FTS.

La liaison du zinc à ce peptide conduit à un changement conformationnel qui produit la forme active de la thymuline (Dardenne, 2002).

Lors d'une déficience en zinc, la thymuline est synthétisée et sécrétée à des taux normaux (Mocchegiani, 1994) mais seul un faible taux d'hormones actives est détecté (Shankar, 1998, Salgueiro, 2000). Dardenne (2002) note alors que l'activité de la thymuline est dépendante de la concentration plasmatique en zinc. Des études ont révélé qu'une supplémentation en zinc à des doses normales permettait de rétablir l'activité de la thymuline (Rink, 2003 ; Salgueiro, 2000 ; Shankar, 1998)

Le zinc apparaît donc comme un cofacteur essentiel de la thymuline (Ripa, 1995). D'ailleurs, des analyses de cellules épithéliales du thymus montrent la présence d'un grand nombre de granules renfermant du Zinc (Dardenne & al., 1982 ; Fraker, 1986).

- 1.2.2.4. effet mitogène du Zinc

L'activité mitogène du zinc a été démontrée à la fois chez l'homme et chez la souris (Fraker, 1982 ; Ripa, 1995 ; Sherman, 1992)

Le Zinc est indispensable aux activités de synthèse des acides nucléiques : il module l'activité d'enzymes impliquées dans cette synthèse comme l'ADN polymérase, la 5'nucléotidase, la thymidine kinase, l'ARN polymérase (Shankar, 1998).

Le zinc est également essentiel pour l'activation de substances mitogènes comme la phytohemagglutinine (PHA), la concanavalin A (con A) et l'interleukine 2 (IL-2) (Fraker, 1986).

Cette action mitogène du zinc est responsable, lors d'hypozincémie, de la diminution de la prolifération des cellules lymphoïdes et des conséquences néfastes des déficits sur la lymphopoïèse (Dardenne, 2002).

### **1.3. Influence d'une supplémentation en Zinc sur l'immunité**

Chandra (1992) et Rink (2003) révèlent que la supplémentation et la prise optimale de zinc restaure la réponse immunitaire et diminue le nombre d'infection in vivo :

Une supplémentation en zinc se traduit par une augmentation du nombre de cellules T et de cellules NK et élève la production d'IL-2. De plus, la réponse des lymphocytes à la stimulation de la phytohématinine et à l'activité des cellules NK augmente significativement en comparaison au groupe placebo.

Driessen (1994) note que le zinc stimule les monocytes et permet la sécrétion des monokines IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ . Le zinc semble avoir une action directe sur les monocytes.

Wellinghausen (1997) indique que la supplémentation in vitro de zinc n'induit pas de sécrétion de cytokines par les lymphocytes T, ce qui laisse penser que la stimulation des lymphocytes T est indirecte. Les résultats de Hadden (1995) sont en accord avec ceux de wellinghausen puisqu'il montre que le zinc est incapable d'induire la production de cytokines par des lymphocytes T isolés des monocytes. Des études expérimentales montrent que les lymphocytes T sont activés par l'IL-1 qui est sécrétée par les monocytes après stimulation par le zinc (Driessen, 1994)

Wellinghausen fait aussi remarquer que la supplémentation excessive en zinc à hautes doses change les effets bénéfiques en effets négatifs et les altérations du système immunitaire sont similaires à ceux d'une déficience en zinc. Différents groupes d'études rapportent la suppression des fonctions immunes quand la prise orale excède 100mg/j (Cakman, 1997 ; Rink, 1999 ; Provinciali, 1997) La fonction des lymphocytes T est inhibée par des doses in vitro en zinc supérieures à 100 $\mu$ mol/l (Goode, 1989 ; Cakman, 1997). Il apparaît également que des concentrations en zinc correspondant à 3 à 4 fois le taux physiologique ne diminue pas la prolifération des lymphocytes T mais induit un effet immunosuppresseur (Campo, 2001).

En conclusion, Rink (2003) remarque que la dose thérapeutique maximale pour palier les symptômes d'une déficience en zinc est encore mal définie. La dose pharmacologique de zinc devrait être adaptée aux besoins afin d'éviter les effets indésirables sur les fonctions immunes. Fosmine (1990) note que le taux plasmatique de zinc ne devrait pas excéder  $30\mu\text{mol/l}$ .

### **1.3. Résumé des mode d'actions possibles du Zinc**

Bien que de nombreuses études aient été faites sur le zinc depuis sa découverte en 1961, son mode d'action est aujourd'hui encore mal défini. Dardenne (2000) avance quatre hypothèses:

1. Le zinc est un facteur essentiel pour l'activité de nombreuses enzymes. Il est impliqué dans plus de 300 métallo-enzymes qui ne peuvent fonctionner en son absence. Le zinc est essentiel au fonctionnement de la DNA polymérase, de la thymidine kinase et de la de la RNA polymérase DNA dépendante dont l'implication dans la synthèse d'acide nucléique pourrait expliquer les effets du Zinc sur la prolifération des cellules lymphoïdes.
2. Le zinc est nécessaire à l'activité de certains médiateurs humoraux. Cela a été clairement démontré pour l'hormone thymique qui requiert la présence de Zinc pour son activité biologique (Dardenne 1983). Les travaux de Prasad(2000) montrent qu'une déficience en Zinc affecte la production de cytokines par les lymphocytes TH1 ce qui conduit à un déséquilibre entre les TH1 et les TH2. L'activité biologique des IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6,  $\text{TNF}\alpha$  et  $\text{IFN}\gamma$  est affectée par une déficience en Zinc.
3. Le zinc pourrait contribuer à la stabilisation des membranes. Cet effet semblerait expliquer la diminution de la phagocytose, de la consommation d'oxygène et de l'activité bactéricide induite par le zinc dans la cellule phagocytaire.
4. Enfin, il apparaît que l'atrophie thymique et la lymphopénie qui accompagnent une déficience en Zinc soient dues à une altération de la production de lymphocytes et à la perte de cellules précurseurs via un mécanisme d'apoptose (Fraker et al., 1993).

## RESUME DU ROLE DU ZINC DANS L'IMUNITE

IMMUNITE NON SPECIFIQUE			
Cellules de l'immunité :	Déficit en Zinc	Taux physiologique normal en Zinc	Teneur élevée en Zinc
Monocytes/macrophages	<b>Fonctions diminuées</b>	<b>Normal</b>	<b>&gt;30µmol/l : normal &gt;100µmol/l : activation directe</b>
Neutrophiles granulocytes	<b>Phagocytose diminuée</b>	<b>Normal</b>	<b>&gt;100µmol/l : normal &gt;500µmol/l : activation du chimiotactisme</b>
Cellules NK	<b>Cytotoxicité diminuée</b>	<b>Normal</b>	<b>Suppression de l'activité</b>
IMMUNITE SPECIFIQUE			
Lymphocytes T	<b>Fonctions altérées</b>	<b>Normal</b>	<b>&gt;30µmol/l : fonctions altérées &gt;100µmol/l : fonctions supprimées</b>
Lymphocytes B	<b>Apoptose</b>	<b>Normal</b>	<b>Apoptose</b>

Tableau n° 3 : corrélation entre la concentration en zinc et les cellules de l'immunité spécifique et non spécifique, d'après Rink (2003).

Fonctions immunes lors de déficit en zinc :	RESULTATS OBSERVES LORS D'ETUDES CHEZ	
	L'ANIMAL	L'HOMME
↘ structure et fonction du thymus	Souris  Beach & al. 1980 Moulder & al. 1989 Mocchegiani 1994	Fraker 1986
↘ phagocytose	Souris  Fraker 1986 James & al.1987 Cook-Mills 1990 Lastra 2001	Weston 1977
↘ production et fonction des cytokines et lymphokines	Souris  Fraker 1982 Dowd 1986	Prasad 1988
↘ production d'anticorps	Souris  DePasquale-Jardieu 1984 Ripa 1995	Schlesinger 1992

Tableau n° 4 : effets d'une déficience en zinc sur les fonctions immunes

## 2. RÔLE DU MAGNESIUM

### 2.1. Introduction

Le Magnésium (Mg) est le deuxième cation intra-cellulaire le plus abondant. Il exerce une large variété de fonctions biologiques au sein desquelles :

- un rôle structural en complexant des groupes chargés négativement comme les phosphates des acides nucléiques
- un rôle de contrôle dans l'activation ou l'inhibition d'enzymes
- un rôle de régulateur en modulant la prolifération cellulaire (Tam, 2003)

Le taux de Magnésium semble être régulé par l'apport nutritionnel et par la distribution intracellulaire en réponse à des stimuli externes.(Tam, 2003)

Différents groupes d'études ont mis en évidence le rôle clé que joue le Magnésium dans la réponse immunitaire.(Galland, 1988) La plupart de ces études ont été réalisées chez l'animal et se focalisent principalement sur l'observation des effets d'un apport nutritionnel carencé en Magnésium sur les réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques.

Les études conduites dans la population humaine sont beaucoup moins nombreuses que celles portées chez l'animal. Elles permettent néanmoins d'envisager une relation entre le Magnésium et l'immunité, en particulier dans les manifestations allergiques comme l'asthme. Un bénéfice des suppléments à doses nutritionnelles dans les crises d'asthme a été observé ( Chest, 2002 ; Silverman, 2002). Il existe cependant encore beaucoup d'incertitude.

## **2.2. Effets d'une carence en Magnésium observés sur des modèles expérimentaux animaux**

### **2.2.1. Influence du Magnésium sur l'immunité Non Spécifique**

- **2.2.1.1. Rôle dans la réponse inflammatoire**

Malpuech-Bruggere (2000) a étudié l'effet d'un déficit en magnésium sur la réponse inflammatoire chez des rats. Les résultats révèlent que le processus inflammatoire s'accompagne d'une augmentation du taux plasmatique de protéines pendant la phase aiguë. Les concentrations plasmatiques en  $\alpha 2$ -macroglobulines, en  $\alpha 1$ -acide glycoprotéine sont plus hautes que celles observées chez le rat-contrôle. Cette observation s'accompagne dans le foie, d'une augmentation du taux d'ARNm codant pour ces protéines. Les rats carencés en magnésium présentent une augmentation significative du fibrinogène plasmatique et d'une diminution de la concentration en albumine.

D'autres auteurs suggèrent que la réponse inflammatoire induite par une carence magnésienne contribuerait à l'athérosclérose en modifiant le métabolisme des lipoprotéines (Maier & al., 1997)

Les études de Galland (1988) montrent également que le Magnésium participe à la réponse immune non spécifique en s'impliquant dans la liaison Antigène-ARN de macrophages et dans la réponse des macrophages aux lymphokines ; Le magnésium est aussi un cofacteur de la C3 convertase, enzyme du système du complément.

Une carence en Magnésium semble également s'accompagner d'une activation de cellules, notamment des macrophages, des neutrophiles et des cellules endothéliales (Mak & al., 1997). Les macrophages sont plus nombreux et augmentent la production d'anions super oxydes.

De ces observations, il ressort que la réponse inflammatoire induite par une carence en Magnésium pourrait contribuer au recrutement des cellules de l'inflammation et à la sécrétion de facteurs de croissance qui induisent la migration cellulaire et la prolifération (Buissière & al., 1995)

- 2.2.1.2. Rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires

L'étude de Weglicki (1992) montre qu'une carence nutritionnelle en Magnésium de trois semaines chez des rongeurs se traduit par une augmentation significative du taux sérique des cytokines de l'inflammation IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$ . Cette observation se caractérise par une augmentation initiale au jour 12, suivie par une élévation majeure des trois cytokines le jour 21.

Parallèlement, cette même étude a détecté la présence plasmatique de la substance P (SP) seulement après cinq jours du régime carencé en Magnésium. Ces résultats sont en accord avec les observations de Tam (2003) qui note que la sécrétion de cytokines est associée à une augmentation du nombre de récepteurs SP à la surface des lymphocytes T durant la première semaine de carence en magnésium (études réalisées après incubation de lymphocytes T issus d'animaux nutritionnellement carencés en Magnésium). La substance P est un neuropeptide sécrété par les tissus neuronaux et connu pour stimuler la production de certaines cytokines dont IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$ .

La substance P (SP) semble donc jouer un rôle clé dans la régulation de la production (par les lymphocytes T) de cytokines inflammatoires. Lors d'une carence en Magnésium, la SP est sécrétée à un stade précoce d'un évènement physiopathologique induisant ainsi la stimulation de cytokines inflammatoires pouvant aboutir à un état immunopathologique.

Néanmoins, Tam (2003) note que la plupart des auteurs reconnaissent que le lien entre SP et sécrétion de cytokines reste encore à éclaircir. L'étude de Malpuech-Bruggère (2000) montre qu'une carence nutritionnelle en magnésium chez le rat entraîne une augmentation du taux d'IL-6 à J4 sans augmentation significative du taux circulant de SP et de TNF $\alpha$ . Cette étude conclut que la SP n'apparaît pas comme un initiateur de la réponse inflammatoire, ce qui vient infirmer les résultats des précédentes études.

En conclusion, Il apparaît malgré tout qu'une corrélation existe bien entre la carence en magnésium et la production de cytokines, le mécanisme d'activation restant encore mal défini (Tam, 2003).

- 2.2.1.3. Rôle dans la phagocytose

Les résultats des études in vitro de Mak (1997) puis de Buisnière (2002) s'accordent pour dire qu'une carence nutritionnelle en Magnésium chez le rat s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de macrophages. Tam (2003) suggère que les macrophages pourraient, du moins en partie, contribuer à l'augmentation de la production de cytokines inflammatoires.

Buisnière (2002) note également une augmentation de la phagocytose et de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les neutrophiles lors de carences en Magnésium : il est observé, chez des rats, une élévation de la concentration plasmatique d'IL-6, de NO ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique. Ces résultats suggèrent que les neutrophiles produits chez des rats carencés en Magnésium, subissent une activation endogène pour générer des radicaux libres susceptibles de médier in vivo à la peroxydation lipidique. De plus, il a été observé une diminution de l'activité des neutrophiles par inhibition de la NO-synthase, ce qui suggère que la surproduction d'oxyde nitrique (NO) pendant les carences en Magnésium participe au processus d'activation des neutrophiles.

L'étude de Ishiguro (2000) montre que des concentrations faibles en Magnésium extra-cellulaires suppriment in vitro la phagocytose des macrophages alvéolaires. Parallèlement, La concentration cytosolique de calcium libre est augmentée alors que la concentration en Mg libre cytosolique n'augmente pas.

Bussiere (2002) a étudié les effets in vitro de fortes concentrations en Magnésium (8mmol/l versus 0.8mmol/l) sur l'activation des leucocytes de rats. Les résultats montrent une diminution significative de la production d'anions super oxydes par les éosinophiles. Bussiere (2002) avance l'hypothèse que le Magnésium extra-cellulaire est capable de diminuer l'activation des leucocytes en antagonisant l'activité du calcium.

## **2.2.2. Influence du Magnésium sur l'immunité Spécifique**

- 2.2.2.1. Rôle dans l'apoptose

Afin d'étudier le rôle du Magnésium dans l'apoptose, l'étude de Chien & al. (1999) s'est intéressée au récepteur cellulaire Fas. L'activation du récepteur Fas exprimé à la surface de la cellule, initie une cascade de signaux conduisant à la mort de la cellule par apoptose. Mihiyawaki (1992) note que les lymphocytes B au repos expriment à leur surface des taux très faibles de Fas et ne sont pas enclins à l'apoptose induite par ces récepteurs.

Millie (1999) a étudié la mobilisation du Magnésium sur des lymphocytes B subissant une apoptose initiée par le récepteur Fas. Les résultats montrent que le taux de Magnésium libre (non complexé) et de calcium libre dans le cytosol augmente dans les cellules subissant l'apoptose. De plus, le pourcentage de cellules mobilisant le Magnésium, fragmentant l'ADN, ou externalisant la phosphatidylsérine augmente parallèlement à la concentration des anticorps monoclonaux anti-fas.

L'analyse cinétique suggère que la mobilisation du Magnésium se fait précocement dans l'apoptose, précédant clairement la fragmentation de l'ADN et l'externalisation de la phosphatidylsérine. La source de Magnésium qui produit l'augmentation du taux Mg libre est intracellulaire et plus particulièrement mitochondriale.

Toutes ces observations soulèvent l'hypothèse selon laquelle une concentration élevée en Magnésium libre cytosolique est nécessaire à l'apoptose. De plus, l'étude de Ginniakis (1991) montre que le Magnésium est un co facteur d'endonucléases Mg-dépendante impliquées dans la fragmentation de l'ADN qui accompagne l'apoptose. L'augmentation du magnésium facilite aussi la sécrétion de cytochrome C des mitochondries ce qui conduit à des événements d'apoptose dans la cellule (Ginniakis & al., 1991 ; Widlak & Garrad,, 2001).

- 2.2.2.2. Rôle du Magnésium dans l'atrophie du thymus

Une carence en Magnésium se traduit, chez le rat, par une réduction de la taille du thymus et par des changements histologiques de cet organe.(Tam, 2003)

L'étude menée par Malpuech-brugière (1999) montre que l'involution du thymus chez des rats carencés en Magnésium est liée à une augmentation de l'apoptose et du stress oxydatif dans les thymocytes.

Des gènes impliqués dans la génération du stress oxydatif, pourraient être la cible de cette carence en Magnésium ( Petrault & al., 2002). Des changements incluant la stimulation des gènes du récepteur du TNF et de l'IL-1 ainsi que la stimulation des gènes de la cytochrome c oxydase, de la glutathion transférase, de la Cu-Zn super oxyde dismutase ont été démontrés en présence de faibles taux de Magnésium(Tam, 2003 ; Petrault, 2002). Petrault remarque également que tous ces changements d'expression de gènes ont lieu très tôt durant la carence en magnésium, soit seulement deux jours après le début du régime carencé et toujours avant les symptômes de l'inflammation.

Ces résultats montrent l'importance du rôle du stress oxydatif dans l'atrophie du thymus observée durant les carences en Magnésium.

- 2.2.2.3. Rôle dans la production d'Immunoglobulines et dans la synthèse des lymphocytes

Différentes études s'accordent pour dire que le Magnésium, élément indispensable à la synthèse des protéines, intervient dans la genèse des Anticorps : l'étude in vitro d'une carence en Magnésium chez la souris montre une diminution des concentrations sériques des Immunoglobulines IgG1, IgG2, IgM, IgA. (Elin, 1975)

D'autres études rapportent que des déficits en Magnésium seraient associés au risque d'allergie chez certains patients en relation avec une augmentation significative des IgE (Durlach, 2000).

La participation des basophiles et des mastocytes sécrétant des médiateurs chimiques stimulant l'Antigène est maintenant bien connu (Ishizaka, 1970). Un des premiers évènements dans la sécrétion de médiateurs chimiques par les basophiles et les mastocytes est une augmentation des concentration de calcium (Yamamoto, 1999):

Le flux du calcium et du Magnésium à travers la membrane cellulaire est régulée par une pompe à calcium (Calcium-Magnésium ATPase) et par les canaux calciques. L'étude de Kisters (2004) montre une augmentation du calcium et une diminution du magnésium intracellulaires dans les lymphocytes activés.

L'étude de Rijkers (1993) démontre que l'activation des lymphocytes à travers la ligation du complexe antigène –récepteur initie l'activation de la phospholipase C-gamma (PLC). la PLC activée hydrolyse la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate en diacylglycerol (DAG) et en inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP3). InsP3 induit la sécrétion de  $Ca^{2+}$  depuis le stock intracellulaire dans le cytoplasme, tandis que l' InsP4 et l' InsP3 mobilisent le  $Ca^{2+}$  extracellulaire. Ces deux processus contribuent à l'augmentation temporaire de la concentration en calcium intracellulaire après activation des lymphocytes.

La mesure simultanée des concentrations en Ca et Mg intracellulaires dans les cellules montre que la réponse induite par le Mg n'a lieu que dans les cellules possédant un taux élevé de Calcium intracellulaire. L'auteur en conclut qu'un taux élevé de calcium intracellulaire induit la sécrétion dans le cytoplasme de Mg depuis les réserves intracellulaires. Le Magnésium est capable de moduler l'activité d'enzymes cellulaires, notamment les enzymes clés du mécanisme de signalisation transmembranaire (Rijkers, 1993).

### **2.3. Effets d'une carence en Magnésium dans la population humaine**

#### Asthme :

Plusieurs études démontrent l'existence d'une corrélation entre le Magnésium et l'asthme, tant au niveau de l'étiologie que de la thérapie de cette maladie (Tam, 2003 ; Fantidis, 1997) :

Fantidis & al. relate pour la première fois en 1997 une faible teneur en Magnésium dans les polynucléaires de patients asthmatiques.

L'étude de Mircetic (2001) note également une augmentation de la concentration plasmatique totale en Mg le premier jour d'une crise d'asthme chez des enfants. Parallèlement, il est aussi observé une diminution significative de la concentration intracellulaire en Mg des leucocytes le jour de la crise d'asthme. Après 5 jours de traitement par un Béta- bloquant (le Salbutamol), la concentration intracellulaire de Mg revenait à des taux normaux. Le jour de la crise asthmatique, la concentration en Mg des urines diminuait de 30%.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'augmentation de la concentration en Mg trouvée dans le plasma pourrait être le résultat d'une sécrétion par les leucocytes avec pour conséquence une augmentation de l'attaque dans les cellules cibles. En même temps, l'organisme pourrait récupérer le Mg à travers des mécanismes rénaux.

Hill (1997) rapporte qu'une nutrition appauvrie en Mg est associée dans la population générale à une altération de la fonction pulmonaire, à une hyper réactivité bronchique et à une respiration sifflante augmentée.

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par un placebo, a consisté à déterminer si un apport nutritionnel chez des asthmatiques carencés en Mg influence à court terme influe sur le contrôle de l'asthme stable : 17 sujets asthmatiques ont été soumis à un régime nutritionnel carencé en Mg pendant 3 semaines suivie d'une semaine de supplémentation en Mg (400mg/j). Les résultats montrent qu'une supplémentation en Mg chez des sujets carencés diminue significativement les symptômes de l'asthme (basés principalement sur le nombre d'utilisation nécessaire par jour de bronchodilatateur et sur la mesure du volume d'expiration forcé) (Hill, 1997)

L'effet thérapeutique du Mg dans l'asthme semble résulter de son implication dans la modulation de l'activité contractile du muscle lisse et dans la promotion de la sécrétion de médiateurs à travers son antagonisme pour le calcium (Hill, 1997). L'inhibition de la sécrétion d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses et de l'histamine par les mastocytes, la promotion de la synthèse d'oxyde nitrique (Kemp, 1994) et de prostacycline (Nadler, 1987), sont aussi les effets bénéfiques observés en présence de Magnésium.

Le Mg s'est montré être bénéfique lors de plusieurs études à la fois sur la phase aiguë et stable de l'asthme bien que toutes les études ne le confirment pas ( Bernstein, 1995 ; Chande, 1992).

En conclusion, Les études présentes ont démontré le rôle des polymorphonucléaires dans l'asthme, l'importance de l'augmentation des concentrations du calcium ionisé dans la sécrétion de médiateurs chimiques, le rôle du Mg en tant qu'inhibiteur des canaux calciques, et l'importance d'une carence en Mg dans la concentration plasmatique de l'histamine et de prostacycline (Fantidis, 1997 )

Tableau n° 5

**RESUME DES EFFETS D'UNE CARENCE EN MAGNESIUM SUR LE SYSTEME  
IMMUNITAIRE**

<b>Fonctions immunes lors de carence en Magnésium</b>	<b>Auteurs</b>
↘ nombre et fonction lymphocytes B	Scrimshaw 1997
↘ Immunoglobulines IgG, IgM, IgA	Elin 1975, Scrimshaw 1997
↘ nombre et fonction lymphocytes T	Scrimshaw 1997
↗ IgE	Durlach 2000
↗ fonction de phagocytose	Bussière 2002, Ishiguro 2000
↗ production et fonction de cytokines et de lymphokines pro-inflammatoires	Weglicki 1992, Malpuech-Brugère 2000, Tam 2003
↗ Apoptose	Chien&al 1999, Millie 1999, Ginniakis 1991, Widlak & Garrd 2001
↗ sécrétion Histamine	Kemp 1994

## 3. RÔLE DU CUIVRE

### 3.1. Introduction

De nombreuses précédentes études portant sur le Cuivre (Cu) permettent aujourd'hui d'affirmer que le Cuivre est un oligo élément vital au fonctionnement de l'organisme et notamment de la fonction immunitaire (Daniel KG, 2004). Une carence nutritionnelle en Cu se traduit par une altération de l'immunité innée (non spécifique) et acquise (spécifique). (Percival, 1998).

Daniel (2004) note que, comme d'autres métaux, l'homéostasie du Cu est soumise à un processus de régulation : Le Cu alimentaire est transporté, depuis son absorption, dans le plasma puis dans les cellules grâce à des transporteurs : dans le plasma, le cuivre est à plus de 90% présent dans la céruloplasmine le reste étant lié à l'albumine ou à des acides aminés comme l'histidine. Il existe également des molécules chaperonnant le Cu et dont la fonction est de préserver les membranes cellulaires, les protéines, ou l'ADN du Cu dont les propriétés pourraient causer des dommages oxydatifs.

Bien qu'il soit admis que le Cu joue un rôle important dans le développement et la maintenance du système immunitaire, le mode d'action spécifique du Cu dans l'activation des cellules de l'immunité est encore largement indéfini. (Zhixin, 2000)

## **3.2. Rôle du cuivre dans l'immunité non spécifique**

- 3.2.1. Rôle dans l'inflammation

Le processus d'adhésion et de migration des neutrophiles à travers l'endothélium vasculaire observé lors d'un processus inflammatoire a permis à des groupes d'études de démontrer l'effet d'une carence en Cu sur l'inflammation.

L'étude de Schuscke (2002) montre qu'une carence en Cu se traduit par :

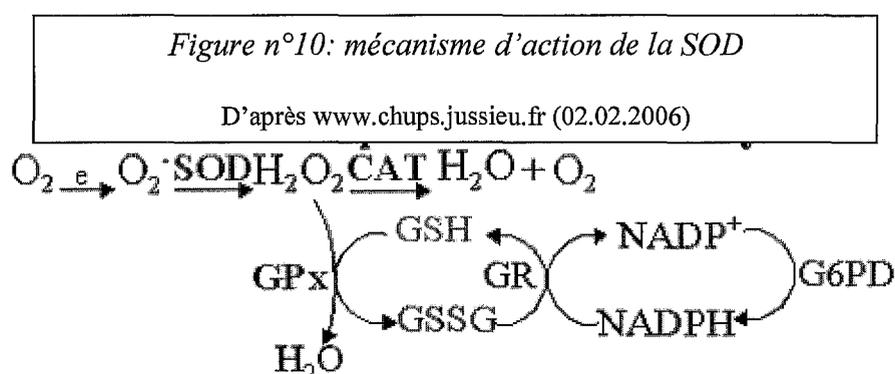
- une augmentation de l'expression de la myeloperoxydase au niveau des tissus pulmonaires de rats, signifiant une accumulation de neutrophiles dans les tissus
- une augmentation, dans le tissu pulmonaire de rats, de l'expression d'ICAM-1, une molécule d'adhésion à l'endothélium
- aucune augmentation de l'expression de ICAM-1 dans les tissus du cœur, du foie, des muscles

L'étude de Lominadze (2004) complète celle de Schuscke et démontre qu'une carence en Cu entraîne :

- une augmentation de l'expression de CD11b, une molécule d'adhésion à l'endothélium
- une augmentation de l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium
- une réorganisation du cytosquelette de l'endothélium lors de la migration des neutrophiles à travers la paroi vasculaire.

Les résultats des études de Schuscke (2002) et de Lominadze (2004) suggèrent qu'une carence nutritionnelle en Cu a des effets pro-inflammatoires affectant à la fois les neutrophiles et l'endothélium microvasculaire favorisant l'interaction neutrophiles/endothélium. De plus, il apparaît que le mécanisme d'inflammation des poumons est particulièrement sensible à la carence cuivrique.

Les perturbations liées à la carence en Cu sont attribuées à la baisse d'activités enzymatiques impliquées dans la réaction inflammatoire (Favier, 1995). Le Cu participe à la métabolisation de l'oxygène en faisant partie du site actif des oxydases (NADPH-oxydase, Cytochrome C oxydase, dopamine beta-mono-oxygénase, lysyl oxydase, peptidyl-glycine- $\alpha$ -hydroxylante mono-oxygénase) et de la Superoxyde Dismutase (SOD) (Regnault, 2000). Le Cu assure une fonction catalytique à l'enzyme (Prohaska, 1990). La SOD est une enzyme qui a la fonction d'éliminer l'anion Superoxyde qui est une forme toxique de l'oxygène.



Favier (1995) note également que dans le plasma, le Cu est lié à la céruloplasmine, qui possède en outre des propriétés anti oxydantes. Elle se comporte comme une oxydase vis à vis du Fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) qu'elle transforme en Fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ). Sous cette forme  $Fe^{3+}$ , le fer n'est pas susceptible à la réaction de Fenton génératrice de radicaux libres. La céruloplasmine contrôle ainsi la concentration de cette forme libre susceptible d'induire une peroxydation lipidique en favorisant la liaison du fer à la transferrine.

- 3.2.2. Rôle dans la phagocytose

Différentes études s'accordent pour dire qu'il existe une corrélation entre le statut en Cuivre d'un organisme et la fonction phagocytaire des macrophages et des neutrophiles (Percival, 1998)

L'étude de Babu (1990) chez des rats démontre qu'une carence en Cu **altère la fonction des macrophages** en diminuant l'activité de la SOD.

Zhixin (2000) a étudié l'effet du Cu sur l'activité des monocytes afin d'élucider la fonction spécifique du Cu dans la phagocytose. L'exposition in vitro de macrophages humains en présence d'un chélateur du Cu pendant 4 jours entraîne une diminution du Cu cellulaire de 78% et altère de 15% l'activité de la SOD Cu/Zn (résultat confirmé par l'étude de Babu, 1990). Par ailleurs, en présence de bactéries Salmonella, le taux de bactéries survivantes augmente de 180% par rapport au groupe contrôle de macrophages non déficient en Cu. L'étude montre aussi une diminution de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation TNF $\alpha$ , IL1, IL-6 et PGE2. Ces résultats semblent donc indiquer qu'une carence en Cu entraîne une diminution de la fonction phagocytaire des macrophages.

La **Neutropénie** constitue aussi un signe clinique de carence en Cuivre (Percival, 1998). L'étude de Hirase (1992) montre qu'une analyse de la moelle osseuse chez des humains carencés en Cu présentait un arrêt de la maturation des granulocytes. Ce résultat est en accord avec l'étude de Karimbakas (1998) qui démontre qu'une carence nutritionnelle en Cu (1.05 $\mu$ g/j pendant 6 semaines) diminuait de 50% le taux de Ly-6G, un marqueur de la maturation des granulocytes.

Ces résultats suggèrent qu'une carence en Cuivre agirait sur des cellules neutrophiles jeunes arrêtant leur maturation (Karimbakas, 1998)

Higuchi & al. (1991) avancent trois hypothèses pour expliquer le mécanisme d'action potentiel résultant de la neutropénie :

- un arrêt de la sécrétion par la moelle osseuse des granulocytes
- une mort cellulaire des précurseurs dans la moelle osseuse
- une diminution du taux de cellules circulantes avec redistribution dans les tissus ou les organes.

Higuchi a également détecté des Anticorps anti neutrophiles dans le sérum de patients carencés en Cu ce qui pourrait encore expliquer le mécanisme conduisant à la neutropénie.

Percival (1998) montre qu'en plus d'une diminution du nombre de neutrophiles, une carence en Cuivre entraîne également **une diminution de la fonction des neutrophiles**. Ce résultat provient d'une étude effectuée sur des cellules HL-60 qui sont l'équivalent en culture des neutrophiles et dont la lignée se différencie sous l'effet de l'acide rétinoïque. Les cellules HL-60 avec l'acide rétinoïque, ont été mises en présence de Cuivre ce qui a entraîné :

- une augmentation de la concentration cellulaire en Cu
- une augmentation de la différenciation de la lignée cellulaire par rapport aux cellules HL-60 avec acide rétinoïque seul
- une diminution de l'activité de la SOD Cu/Zn
- une diminution de la concentration en SOD Cu/Zn

Les auteurs concluent que les neutrophiles accumulent le Cu ce qui leur permet d'augmenter la différenciation de la lignée mais ce Cu ne serait pas utilisé par la SOD Cu/Zn. L'hypothèse est avancée que ce Cu se fixerait à des protéines cellulaires dont l'identité doit encore être déterminée.

Tableau n°6: Résultats d'une carence en Cuivre observés chez la souris  
(d'après l'étude de Percival 1998)

	Taux normal en Cuivre	Carence en Cuivre	Valeur P
Cuivre plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )	12.0 $\pm$ 4.2	1.22 $\pm$ 0.71	< 0.0001
Activité céruloplasmine (u/L)	17.08 $\pm$ 4.52	0.16 $\pm$ 0.31	< 0.0001
SOD Cu/Zn de la moelle épinière <sup>1</sup>	1533.4 $\pm$ 384.1	934.7 $\pm$ 271.5	0.022
SOD Cu/Zn des leucocytes <sup>1</sup>	122.7 $\pm$ 29.8	44.5 $\pm$ 17.7	0.005

<sup>1</sup> l'activité de la SOD Cu/Zn est exprimée en u/mg de protéine cellulaire ou 1 unité = 50% inhibition du taux d'oxydation de pyragallol.

Percival (1998) a aussi tenter de déterminer la capacité des neutrophiles à produire l'anion superoxyde. Les résultats montrent que l'incubation des cellules HL-60 et de l'acide rétinolique en présence de Cu ou de Céruloplasmine durant la différenciation cellulaire, conduit à une augmentation de la capacité des cellules à produire l'anion superoxyde.

L'étude de Sergeant (1995) a consisté à étudier l'effet d'une carence en Cu sur la production d'anion super oxyde. Les résultats montrent que les cellules HL-60 et l'acide rétinolique, en présence d'un chélateur du Cu diminuait le taux cellulaire de Cu de 40 à 70% et l'activité de la SOD Cu/Zn de 80% mais le taux de production d'anion super oxyde restait le même qu'en présence de Cu.

Cet auteur émet deux hypothèses justifiant la stabilité du taux de production d'anion super oxydes avec ou sans supplémentation de Cu :

- soit le Cu restant dans la cellule était suffisant pour produire la différenciation et la production d'anions super oxydes
- soit les cellules étaient déjà suffisamment différenciées pour que les restes de Cu soient suffisants à la production d'anions super oxydes.

- 3.2.3. Rôle dans la sécrétion de Cytokines

L'étude de Huang (2000) démontre qu'une carence en Cu supprime la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6. Gengelbach (1997) avait déjà démontré une diminution de la sécrétion de TNF lors de carence cuivrique.

Iwakiri (1998) démontre qu'une diminution de la SOD par carence cuivrique entraîne une augmentation de la production de prostaglandines PGE2 et d'oxide nitrique dans les macrophages de rats.

Les travaux de Sorli & al. (1998) montrent que les gènes des cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ainsi que le gène induisant la production de PGE2 (PGE2 synthase) contiennent la séquence correspondant au facteur de transcription NF $\kappa$ B dans leur régions promotrices. Hopkins & Failla (1997) ont notamment observé une diminution de l'activité de la liaison de NF $\kappa$ B à l'ADN chez des rats carencé en Cu. Les auteurs de cette étude concluent que la suppression de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires pourrait être associé à une diminution de l'activité du facteur de transcription NF $\kappa$ B suite à la carence en Cu.

### **3.3. Rôle dans l'immunité spécifique**

- **3.3.1. Lymphocyte T**

Les premières études concernant la carence en Cu démontrent une corrélation positive avec l'altération de la réponse immunitaire.(Regnault, 2000). Une carence en Cuivre se traduit par une atrophie significative du thymus, une altération du nombre et de l'activité de cellules lymphoïdes de la rate et une diminution de la production d'IL-2 par les cellules mononucléaires de la rate chez les rats (Lukasewycz, 1990) (Bala & al., 1991).

Bala & al (1992) ont démontré que la suppression de la réponse mitogène des cellules mononucléaires de la rate issues de rats carencés en Cu était hautement corrélée à une réduction de l'activité de l'IL-2. Cette cytokine, sécrétée par les lymphocytes T est connue pour jouer un rôle central dans la réponse immune acquise.

Plus récemment, Hopkins & al.(1997) a proposé un mécanisme d'action à l'origine de l'altération de la réponse proliférative des lymphocytes T. Les résultats démontrent que le traitement in vitro de cellules Jurkat (lignée cellulaire de lymphocytes T) en présence d'un agent mitogène et d'un chélateur du Cu pour simuler la carence en Cu, diminue sélectivement la concentration en Cu, l'activité de la SOD Cu/Zn, la production d'IL-2 et la quantité d'ARNm de l'IL-2, tout ceci sans altération générale significative de l'activité cellulaire.

Les travaux de Failla (1993) montrent qu'une supplémentation adéquate en Cu chez des rats carencés restaurait le nombre et la fonction des lymphocytes T CD4 de la rate et constatait une augmentation significative de la concentration en IL-2.

Ces résultats indiquent qu'une carence en Cu diminue la production d'IL-2 par les lymphocytes T humains activés, ce phénomène étant probablement dû à une diminution de la synthèse des ARNm de l'IL-2.

L'étude de Pan (2000) émet une autre hypothèse et suggère qu'une carence en Cu compromettrait le système de défense antioxydant des lymphocytes T en augmentant leur susceptibilité aux dommages oxydatifs envers l'ADN des cellules T. L'augmentation du stress oxydatif serait due à une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes Cu dépendantes comme la SOD Cu/Zn.

Regnault (2000) note que les lymphocytes B sont moins susceptibles à l'effet d'une carence en Cu mais remarque cependant une perturbation de la production des Immunoglobulines.

Tableau n°7

## RESUME DES EFFETS D'UNE CARENCE EN CUIVRE SUR L'IMMUNITE

Effets d'une carence en Cu sur l'Immunité	AUTEURS
↘ nombre, maturation et fonction des neutrophiles	Percival (1998) ; Hirase (1992) Karimbakas (1998)
↘ fonction macrophages	de Babu (1990)
↘ sécrétion cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 et des prostaglandines PGE2.	Huang (2000) ; Hopkins & Failla (1997) ; Iwakiri (1998)
↘ nombre et activité SOD Cu/Zn	Percival (1998)
↘ prolifération lymphocytes T	Bala & al (1992) ; Hopkins & al. (1997)
↗ Atrophie thymique	Lukasewycz (1990)
↘ nombre et fonction des SOD Cu/Zn	Favier 1995 ; Sergeant (1995) ; Percival (1998)
↗ production d'anions superoxyde	Percival (1998)
Effet pro-inflammatoire en favorisant la migration des neutrophiles vers les tissus pulmonaires à travers la paroi vasculaire	Schuscke (2002) ; Lominadze (2004)

## 4. RÔLE DU SELENIUM

### 4.1. Introduction

Le Sélénium (Se) est reconnu comme oligo-élément essentiel en santé humaine, notamment pour son rôle dans la réponse immune, la maladie virale et la prévention du cancer (Rayman,2000).

Le Se est distribué dans tous les organes mais s'accumule principalement dans le foie, les reins, le sang, le cerveau, les muscles cardiaques, la peau, les testicules.

Les travaux de Johnson (2000), montrent que la forme sous laquelle le Se est ingéré influence sa rétention dans les organes : le Se organique, tel qu'il se trouve naturellement dans les aliments est plus efficace que le Se inorganique, ce dernier montrant même des signes de toxicité par augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages de souris.

Différents travaux, dont ceux nombreux de Beck (2001) montrent qu'une carence en Se n'affecte pas seulement la réponse immune (spécifique et non spécifique) mais joue également un rôle dans la virulence de certains virus dont le Coxsackie-virus et Influenza-virus.

## 4.2. Immunité non spécifique

### 4.2.1. Sélénium et inflammation

Il est maintenant connu que le Sélénium (Se) joue un rôle essentiel dans l'inflammation en tant que protecteur anti-oxydant grâce à son implication dans l'activité d'enzymes anti-oxydantes (Beck, 2001).

Le Se est un cofacteur de l'enzyme anti-oxydante Glutathion peroxydase (GPx) qui protège la cellule contre les effets néfastes des peroxydes organiques et inorganiques au cours de l'inflammation (Favier, 1995 ; Chu, 2004). Il existe 4 sortes de GPx : GPx1, GPx2 gastro-intestinale, GPx3 plasmatique, GPx4 phospholipid hydroperoxide (Brown, 2001). La GPX-1, première sélénoprotéine identifiée chez les mammifères, est présente dans le cytosol et la mitochondrie. Cette enzyme exerce son activité partout dans l'organisme mais est présente à des taux plus importants dans le foie, les reins, le cœur. (Beck, 1998)

Au cours de la flambée respiratoire, le Se est indirectement impliqué dans la production de la NADP<sup>+</sup> à travers le système enzymatique GPX-Glutathion réductase. La production accrue de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sous l'effet de la SOD nécessite une métabolisation en dérivé peu actif afin d'éviter la synthèse de radical hydroxyle. La GPX transforme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O. Cette réaction consomme le Glutathion intracellulaire qui sera régénéré grâce au NADPH (Favier, 1995).

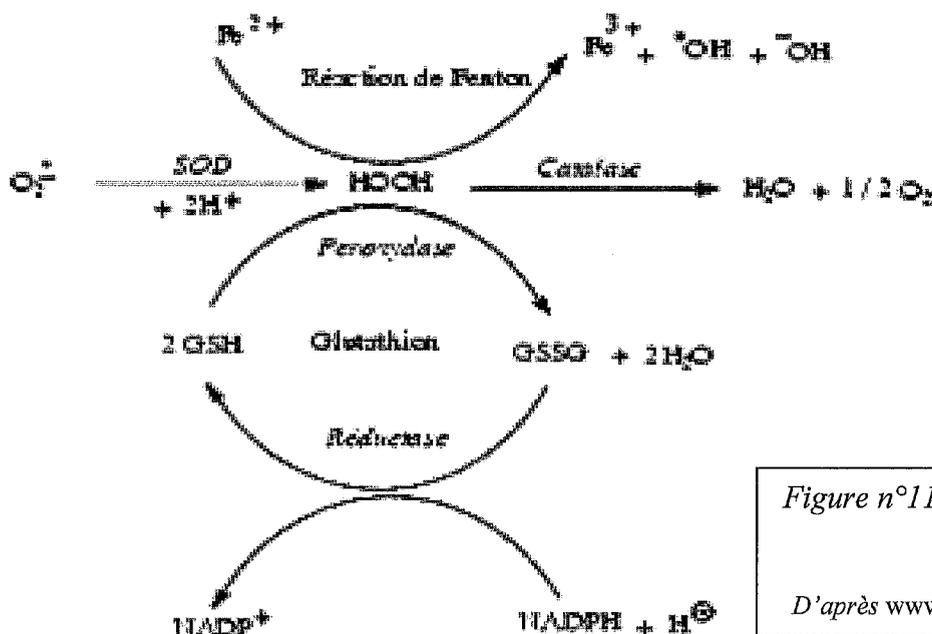


Figure n°11: rôle de la Glutathion peroxydase

D'après [www.kb.u-psud.fr](http://www.kb.u-psud.fr) (02.02.2006)

Les travaux de Ebert-Dumig (1999) montrent que l'activité de la GPx dans les monocytes est régulée par l'addition de Sélénium in vitro et ex vivo : une diminution de l'activité d'enzymes anti oxydantes Se dépendantes altère la fonction des macrophages. Safir (2003) a étudié in vitro l'influence d'une supplémentation en Se sur la fonction des macrophages. Les résultats de cette étude montrent une augmentation de la phagocytose et de la dégranulation en présence de Se.

Par ailleurs, le Se serait impliqué dans la production d'eicosanoïdes et les réactions métaboliques intervenant lors de la poussée respiratoire des cellules phagocytaires (Regnault, 2002). De plus, Favier (1995) et Rayman (1997) notent que le Se module la production de PGE<sub>2</sub>(pro-inflammatoire), du thromboxane (pro-agrégant) et de la PGI<sub>2</sub> (anti-agrégante).

En résumé, le Se apparaît d'une part comme un agent protecteur des altérations des cellules résultant des radicaux libres, et d'autre part comme un agent nécessaire au bon fonctionnement des cellules phagocytaires dans les phénomènes inflammatoires (Favier, 1995)

#### **4.2.2. Sélénium et cytokines**

Les travaux de Johnson (2000) montrent qu'une carence nutritionnelle en Se chez des souris se traduit par une augmentation significative de la production de cytokines pro-inflammatoires par des macrophages stimulés par les lipopolysaccharides(LPS). Les taux d'ARNm codant pour les cytokines IL-2 et l'IFN $\alpha$  sont augmentés tandis que ceux codant pour l' IL-4, IL-5,IL-10 et IL-13 sont diminués (Beck, 2003) Ces résultats suggèrent qu'une carence en Sélénium augmente la production de cytokines pro-inflammatoires orientant la réponse immune vers la voie des Lymphocytes TH2

### **4.3. Immunité spécifique**

L'étude de Kiremidjian (1994) montre qu'une supplémentation de 200 µg/j de Sélénium pendant 8 semaines chez des patients volontaires résulte en une augmentation significative de 118% de l'activité cytotoxique des lymphocytes T stimulés par un agent mitogène ou un antigène. L'étude montre aussi qu'une carence en Sélénium produit les effets contraires.

Ces résultats sont renforcés par l'étude de Broome (2004) qui démontre qu'une supplémentation en Se de 50 à 100 µg/j pendant 15 jours chez des volontaires conduit à une augmentation de la prolifération de lymphocytes T et à une augmentation du nombre de Lymphocytes T CD4+.

L'étude de Johnson (2000) montre qu'une carence en Sélénium chez des souris diminue le poids du thymus, organe de maturation des lymphocytes. Beck(1998) note dans son étude une diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au nombre de lymphocytes T CD8+ lors de carence en Se. L'auteur pense qu'il est probable que la réponse TH2, qui conduit à la production d'anticorps par les lymphocytes B soit favorisée dans la carence en Sélénium.

Regnault. (2000) note également qu'en plus d'être un activateur puissant de la prolifération des lymphocytes T, le Sélénium est aussi impliqué dans la cytotoxicité des cellules NK :

Kirimidjian (1996) a étudié l'effet d'une supplémentation en Sélénium (2ppm pendant 8 jours) et in vitro (10<sup>-7</sup>M) sur l'activité des cellules NK de souris. Les résultats montrent une augmentation significative de l'activité lytique des cellules NK. Les lymphocytes NK expriment également un nombre significativement plus important de récepteur de l' IL-2 à leur surface.

Face à tous ces résultats, Kiremidjian (1994) suggère qu'une carence en Sélénium altère la cinétique d'expression du récepteur de haute affinité pour l'IL-2 à la surface des lymphocytes et par conséquent, diminue le taux de prolifération et de différenciation des lymphocytes.

#### **4.4. Sélénium et infections virales**

C'est au début des années trente que fut décrit pour la première fois en Chine une maladie liée à une carence nutritionnelle en Sélénium: la maladie de Keshan: cette maladie se caractérise par des lésions nécrotiques du myocarde associées à un processus inflammatoire et à une calcification.(Beck, 2003)

La maladie de Keshan a deux étiologies impliquant à la fois la carence en Sélénium et une infection virale notamment l'infection par le virus coxsackie qui est le plus souvent associé à la maladie (Beck, 2003). Le Coxsackie-virus est un virus à ARN, un entérovirus de la famille des Picornaviridae connu pour provoquer des inflammations du cœur et des myocardites.

Beck a effectué de nombreux travaux permettant de déterminer la relation entre carence en Se et infection virale à coxsackie-virus : des souris ont été soumises à un régime carencé en Se pendant 4 semaines avant de leur inoculer en intra-péritonéal une souche de Coxsackie-virus B (CVB3/0). Cette souche a la particularité de se répliquer dans les cellules du cœur sans induire d'inflammation cardiaque ni de myocardite.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- L'analyse des tissus montre que les souris carencées en Se ont développé une myocardite à partir de la souche CVB3/0 alors que, comme attendu, les souris non carencées n'ont pas développé d'inflammation cardiaque. La souche avirulente est ainsi devenue virulente chez les souris déficiente en Se.(Beck, 2001)
- La titration du virus révèle que les souris carencées en Se ont un taux viral 10 à 100 fois plus élevé au niveau du cœur par rapport aux souris non carencées.(Beck, 2001)
- Le génome viral extrait des cellules de souris carencées en Se a été séquencé puis comparé à celui provenant de souris non carencées en Se. Les résultats montrent que la souche CVB3/0 issue des souris carencées a muté avec un changement de 6 nucléotides par rapport à la souche initiale. La souche virale issue des souris non carencées ne présente aucune modification du génome.(Beck, 2003)
- L'étude des échantillons sanguins de souris carencées en Se pendant 40 semaines montre une diminution de 4/5 de l'activité de la Glutathion peroxydase, une enzyme séléno-dépendante impliquée dans la protection anti-oxydante. Les échantillons sanguins de souris nourries avec une dose adéquate en Se ne présentent pas de diminution d'activité de la GPx. (Beck, 2003)
- L'incubation de la souche CVB3/0 avirulente chez des souris GPx Knock-out induit une myocardite alors que les souris pourvues de GPx ne développent pas de myocardite.(Beck, 1998)
- La réponse immunitaire est altérée chez les souris carencées en Se avec diminution de la prolifération des lymphocytes T aux agents mitogènes ou à l'antigène et augmentation de l'expression des cytokines de l'inflammation (Beck, 2001)

Tous ces résultats démontrent que non seulement la carence en Sélénium altère la réponse immune mais elle est aussi capable d'augmenter la pathogénicité d'une souche virale.

L'augmentation de la virulence est probablement due à une mutation du génome viral sous l'effet de dommages oxydatifs induits par une carence en GPx.

Les auteurs de ces travaux avancent deux mécanismes à l'origine du changement de génome viral qui a lieu durant la carence en Se :

- 1) L'augmentation du stress oxydant de l'hôte pourrait causer des dommages directs à l'ARN viral lui-même résultant en des mutations qui augmentent la virulence du virus. L'augmentation du stress oxydant qui a lieu chez les souris carencées en Se serait liée à la diminution de l'activité de la Gpx (Beck, 2003).
  
- 2) Les taux de mutations des ARN viraux sont connus pour être 1000 fois plus importants que les taux de mutations des ADN (Domingo, 1994). Ceci est dû à un manque d'enzymes réparatrices durant la réplication. Ainsi, des virus mutants sont générés à chaque réplication créant ainsi, dans une même population virale, des génomes individuels qui diffèrent de quelques nucléotides. La carence en Se conduirait à une altération de la réponse immune de l'hôte, ce qui permettrait une sélection de nouveaux variants viraux avec plus de propriétés pathogéniques.

Tableau n°8:

## RESUME DU ROLE DU SELENIUM DANS LA REPONSE IMMUNITAIRE

EFFET D'UNE CARENCE EN SELENIUM	AUTEURS
Atrophie du thymus	Johnson (2000)
↘ activité de la Glutathion peroxidase GPx	Ebert-Dumig (1999)
↗ cytokines pro-inflammatoires	Johnson (2000); Beck (2003)
↘ nombre et activité des lymphocytes T	Regnaul(2000) ; Beck(1998) ; Kiremidjian (1992)
↘ nombre et de la cytotoxicité des cellules NK	Kiremidjian (1994)
↘ nombre de récepteur de IL-2 à surface des lymphocytes	Kiremidjian (1996)
↗ pathogénicité d'une souche virale	Beck (2003)

## 5. RÔLE DU FER

### 5.1. Introduction

Même si l'on ne peut encore expliquer son rôle dans le fonctionnement du système immunitaire de manière satisfaisante, il est maintenant largement admis et démontré que le Fer (Fe) est un des micro nutriments les plus importants en terme d'influence sur le fonctionnement du Système immunitaire (Regnault, 2002).

- **La carence en Fer**, est aujourd'hui la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde et s'associe à une augmentation de la morbidité des maladies infectieuses (Scrimshaw, 1997).
- L'hypo-ferrémie concerne 30% de la population mondiale (Staubli, 2001) dont 40% des enfants (Jason 2001) et n'affecte pas seulement les pays en voie de développement mais aussi les pays développés : en Europe une large fraction de la population est concernée, en particulier les enfants et les femmes enceintes ou en période de menstruation (Galan, 2001).
- Bien que de nombreuses études expérimentales suggèrent que la carence en Fer est associée à une augmentation du risque infectieux, Beard (2001) note la difficulté d'interprétation de ces études car la malnutrition et les déficiences en multi-micro nutriments sont souvent présents dans ces études. Les effets cellulaires et moléculaires responsables de la déficience immunitaire sont donc complexes.
- Néanmoins, de nombreuses études s'accordent et montrent que la carence en Fer altère fortement l'immunité à médiation cellulaire alors qu'elle semble épargner l'immunité à médiation humorale (production d'Anticorps) (Regnault, 2002).

- **Une supplémentation en Fer** à de larges doses peut également conduire à une exacerbation de l'infection et à la mort (Scrimshaw, 1997). Des études animales montrent en effet qu'une injection ou une supplémentation orale à fortes doses en Fer conduit à une augmentation de la susceptibilité aux infections bactériennes (Fishbane, 1999).

Cette augmentation du risque infectieux lors de supplémentation en Fer s'explique par le fait que les bactéries utilisent ces quantités de Fer pour acquérir un potentiel de croissance et de réplication (Oppenheimer, 2001).

Il apparaît alors que la susceptibilité aux infections augmente en raison :

- d'une part, de l'incapacité de l'organisme à assurer un fonctionnement correct de ses défenses immunitaires lors de carence en Fer
- d'autre part de l'influence de la disponibilité du Fer sur la croissance bactérienne (Regnault, 2002) :

## **5.2. Influence du fer dans les infections bactériennes**

Des transporteurs de métal divalent ont été identifiés et clonés **à la fois chez les bactéries et chez l'homme** et sont utilisés pour internaliser le fer depuis l'espace extra cellulaire jusque dans les cellules. Ceci suggère que le Fer est utilisé à la fois pour la survie des bactéries et à la fois pour les fonctions biochimiques chez l'homme (Scrimshaw, 1997).

- 5.2.1. Importance de la bio disponibilité du Fer pour le métabolisme bactérien

Le Fer est un élément essentiel pour la croissance des bactéries (Oppenheimer, 2001). Or, l'environnement de la bactérie est souvent pauvre en Fer puisque la forme oxydée est insoluble et la forme réduite hautement toxique ; De plus, dans les systèmes biologiques, le Fer est séquestré dans des protéines (Wandersman, 2004).

Afin d'assurer ses besoins en Fer, la bactérie a développé deux principaux systèmes d'acquisition du Fer :

- un système de contact direct entre la bactérie et la source exogène de Fer, qui n'est efficace que pour de fortes concentrations en Fer dans le milieu, ce qui est rare la plupart du temps.
- un système permettant la sécrétion de protéines de forte affinité pour le Fer, les Sidérophores (Wandersman, 2004).

Sidérophores : La bactérie sécrète dans le milieu extérieur, le sidérophore, qui chélate le fer  $Fe^{3+}$  présent dans l'environnement. Le sidérophore se fixe à une protéine réceptrice de la paroi bactérienne, pénètre par internalisation des récepteurs puis relâche le Fer à l'intérieur de la bactérie ou il est récupéré par des ferro-enzymes. Ce mécanisme permet ainsi à la bactérie de capter le Fer, facteur de croissance indispensable à la bactérie (Hoegy, 2005).

- 5.2.2. Rôle bactériostatique des transporteurs du Fer dans les infections bactériennes

Oppenheimer (2001) note que de nombreuses études concordent et démontrent que la croissance des bactéries est inhibée in vitro en présence de Transferrine et de Lactoferrine. Ces dernières ne sont généralement pas saturées en Fer et cette insaturation est responsable de l'activité bactériostatique. La propriété de séquestration du Fer de ces ferro-protéines empêche les bactéries de disposer du fer pour leur croissance (Orsi, 2004).

Scrimshaw (1997) note que chez des patients dont la résistance à l'infection est compromise par une carence en Fer, une supplémentation orale de Fer à des doses supérieures aux doses normales physiologiques, conduit à une exacerbation de l'infection.

L'excès de Fer a débordé les capacités de saturation des ferro-protéines, ce qui a supprimé l'effet bactériostatique.

Oppenheimer (2001) en conclut que plus le taux de saturation en Fer de la Transferrine et de la Lactoferrine est faible, plus l'effet bactériostatique de ces ferro-protéines est important.

Ces propriétés bactériostatiques expliqueraient les raisons de la sécrétion de Lactoferrine au niveau des sites inflammatoires lors de la dégranulation des neutrophiles. Cette sécrétion correspondrait à un mécanisme de lutte contre l'infection et non d'un mécanisme facilitant l'absorption du fer (Ward, 2002).

### **5.3 Influence d'un excès en Fer sur le système immunitaire**

Les travaux de Walker (2000) montrent qu'un excès en Fer peut conduire à des effets délétères sur l'Immunité. Ces effets se traduisent par une diminution de la réponse phagocytaire lors d'une stimulation par des agents mitogènes, à une altération du nombre de lymphocytes et à une modification de la distribution des lymphocytes dans les compartiments du système immunitaire. La faible capacité des lymphocytes à séquestrer le Fer dans la ferritine pourrait expliquer les anomalies du système immunitaire observées. Un excès en Fer augmente le nombre et l'activité des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et diminue le nombre et l'activité des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> avec une altération de la sécrétion d'Immunoglobulines.

## **5.4. Influence d'une carence en Fer sur le système immunitaire**

### **5.4.1. Immunité non spécifique**

- 5.4.1.1. Effet de la carence sur la phagocytose :

Les différentes études menées chez l'Homme et chez l'animal montrent que la déficience en Fer n'affecte pas la capacité de phagocytose des macrophages (Beard, 2001, Ahluwalia, 2004). Cependant, l'étude de Ahluwalia (2004) effectuée sur 225 personnes âgées carencées en Fer met en évidence une diminution significative de l'activité bactéricide par rapport à des femmes non carencées en Fer. L'auteur note que des résultats similaires ont été observés chez des enfants au Sri Lanka.

Les études de Hallquist (1992), de Spear (1992) et d'Oppenheimer (2001) notent également une diminution de la cytotoxicité des cellules NK observées chez des rongeurs carencés en Fer.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le Fer est nécessaire à l'activité de la Myéloperoxidase, une enzyme contenue dans les neutrophiles et impliquée dans la production d'espèces réactives de l'oxygène entraînant la bactéricidie intra cellulaire des pathogènes (Beard, 2001).

- 5.4.1.2. Effet sur la production de cytokines :

Galan (1992) a étudié la relation entre statut en Fer et capacité de production d'IL-2 par les lymphocytes chez des enfants issus d'une population socioéconomique défavorisée de Paris. Les résultats de cette étude rendent compte d'une diminution significative de la production d'IL-2 par les lymphocytes suite à la stimulation par la phytohématoglutinine chez les enfants carencés en Fer.

Plus récemment, Kuvibidila (2003) a étudié, chez des souris, les effets d'une carence en Fer sur la sécrétion de l'IL-10, qui est un régulateur de la réponse immune par inhibition de la sécrétion de cytokines (IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ ) et de la prolifération lymphocytaire. Les résultats montrent que le taux d'IL-10 est significativement plus élevé chez les souris carencées en Fer par rapport au groupe de souris non carencées. Il est également observé une diminution de la prolifération des lymphocytes et le taux d'IL-10 est positivement corrélé au taux d'IFN $\gamma$ . Par ailleurs, Scrimshaw (1997) note une diminution du taux d'IFN $\gamma$  lors de carence en Fer.

La relation entre Statut en Fer et modification de la transcription de gènes de certaines cytokines est encore mal connue (Beard, 2001). Néanmoins, il apparaît, d'après Beard (2001), que les cytokines IL-1, TNF et IFN $\gamma$  opèrent de façon coordonnée pour réduire la taille du pool labile de Fer intra cellulaire, en diminuant le taux de récepteur de la transferrine à la surface des cellules et en augmentant la synthèse de Ferritine pour stocker le Fer et activer les systèmes de formation d'oxyde nitrique.

- 5.4.2. Immunité spécifique

De nombreux auteurs s'accordent pour dire que la carence en Fer entraîne une diminution de la prolifération des lymphocytes T (Scrimshaw, 1997 ; Oppenheimer, 2001 ; Jason, 2001).

Kuvibidilla (1999) a étudié, chez des souris, les effets in vivo et in vitro d'une carence en Fer sur l'activité de la Protéine Kinase C (PKC), connue pour jouer un rôle crucial dans la prolifération des lymphocytes T par phosphorylation de facteurs régulant la prolifération cellulaire. ( Ahluwalia, 2004) :

- In vivo, les résultats montrent que la prolifération des lymphocytes T a diminué significativement chez les souris carencées par rapport aux souris non carencées. L'activité de la PKC est également significativement réduite chez les souris déficitaires en Fer. Une supplémentation en Fer restaure l'activité de la PKC.

- In vitro, les résultats montrent que la chélation du Fer par la deferoxamine (chélateur du Fer) pendant 120min conduisait à une diminution de 46 à 60% de l'activité de la PKC chez les souris carencées par rapport aux souris non carencées.

Ces résultats suggèrent que le Fer est impliqué dans l'activation de la protéine Kinase C : une carence en Fer est à l'origine de la diminution d'activité de la PKC et cette diminution est responsable de l'altération de la prolifération des lymphocytes T.

Il est également observé une diminution de la réponse des lymphocytes T à la stimulation par des agents mitogènes lors d'une carence en Fer (Beard, 2001 ; Kuvibidila, 1999), cette altération étant corrigée par une supplémentation en Fer (Kuvibidila, 1999).

### **5.5. Mécanismes d'actions possibles du Fer sur l'Immunité**

Beard (2001) propose différents mécanismes qui pourraient expliquer les effets d'une carence en Fer sur l'Immunité :

- la synthèse d'ADN est initiée par les enzymes ribonucléotides réductases renfermant du Fer. Une carence en Fer entraînerait alors une diminution de la réplication cellulaire

- le contrôle de la différenciation cellulaire est influencé par la capacité du Fer et de ses transporteurs à rentrer dans les cellules via les récepteurs de la Transferrine

- La diminution de la sécrétion d'IL-2 par les macrophages activés pourrait être en cause car l'IL-2 est fondamental pour la communication entre les lymphocytes et les cellules NK, même si l'IL-2 n'est pas la seule cytokine à être altérée par le statut en Fer.

Tableau n°9

## RESUME DES EFFETS D'UNE CARENCE EN FER SUR L'IMMUNITE

EFFETS D'UNE CARENCE EN FER	AUTEURS
↘ activité bactéricide des macrophages	Beard (2001) ; Ahluwalia (2004)
↘ activité des cellules NK	Hallquist (1992) ; Spear (1992) ; Oppenheimer (2001)
↘ activité de la protéine kinase C	Kuvibidila (1999)
↘ production d'interleukine 2 (IL-2) et IFN $\gamma$	Galan (1992) ; Scrimshaw (1997)
↘ nombre et activité des lymphocytes T	.Scrimshaw (1997) ; Oppenheimer (2001) ; Jason (2001)
↘ activité de la myéloperoxydase	Beard (2001)
Aucune influence sur l'Immunité à médiation humorale	Regnault (2002)

## 6. RÔLE DE LA VITAMINE A

### 6.1. Introduction

La relation entre Vitamine A (Vit A) et Immunité a été établie grâce à Ellison (1932) qui démontra que l'administration d'huile de foie de morue, riche en Vit A réduisait de 50% la mortalité par la rougeole dans le groupe d'enfants supplémentés.

Les travaux effectués depuis lors ont montré le rôle primordial de la vitamine A dans de nombreux processus biologiques essentiels : vision, kératinisation, épidermique, différenciation cellulaire (Le Moel, 1998 ; Semba, 1999)

Il s'avère également que la carence en Vitamine A s'associe à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des infections durant l'enfance ainsi qu'à une augmentation de la mortalité (Villamor, 2000 ; Scrimshaw, 1997 ; Ross, 1996). Cette carence concerne plus de 100 millions d'enfants dans le monde et entraîne chaque année 2 millions de mort par diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans et 1 million de morts par rougeole (UNICEF, 1998)

Bien que le mode d'action moléculaire de la vitamine A et de ses métabolites ne soient encore clairement élucidé (Semba, 1994), la grande majorité des études d'observations démontrent l'importance de la vit A comme immunomodulateur. Son rôle dans la réponse immunitaire à la fois cellulaire et humorale est devenue incontestable (Ross, 1992).

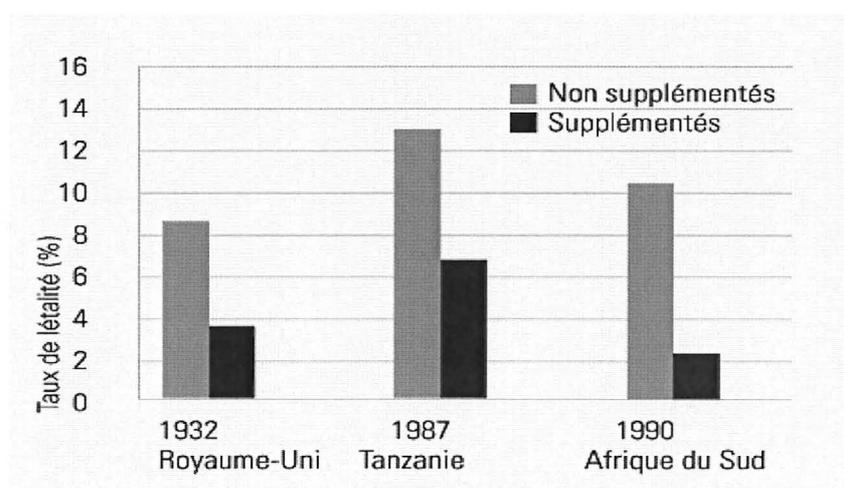
Il s'avère également que la supplémentation en Vitamine A chez des hôtes carencés stimule la fonction immunitaire et contribue à augmenter la résistance aux infections (Meydani, 2001).

Une étude de l'UNICEF (1998) rapporte qu'une douzaine d'essais menés sur le terrain au Brésil, au Ghana, en Inde, au Népal et ailleurs ont montré l'importance de la supplémentation en Vitamine A de l'alimentation des enfants :

1. le nombre de décès par diarrhée a significativement diminué: dans quatre de ces études, cette diminution se situe entre 35 et 50%.
2. L'administration de Vitamine A a diminué également de 50% la mortalité imputable à la rougeole.
3. La mortalité globale a diminué de 25%.

La Vitamine A semble donc jouer un rôle primordial sur la compétence immunitaire (Rahman, 1997) puisque sa supplémentation chez les enfants carencés montre le bénéfice à réduire la mortalité toutes causes confondues (Semba, 1999). Il faut cependant noter que l'association la plus forte du bénéfice, selon la plupart des auteurs, se révèle être pour les cas de diarrhées et de rougeole

*Tableau n°10: Résultats de 3 études portant sur l'effet d'une supplémentation en Vitamine A sur la mortalité de jeunes enfants*



Source: Alfred Sommer and Keith P. West, Jr., *Vitamin A Deficiency: Health, survival and vision*, Oxford University Press, New York, 1996

Tableau n°11 : Effets d'une supplémentation en Vitamine A sur la mortalité des jeunes enfants (d'après Scrimshaw, 1997)

Etudes réalisées	Effet sur la mortalité %
Aceh, Indonésie (Sommer, 1986)	- 27
Soudan (Herrera, 1992)	4
Hyderabad, Inde (Vijayaraghavan, 1990, 1993)	-6
Jumla, Nepal (Daulaire, 1992)	-26
Sarlahi, Nepal (West, 1991)	-29
Ghana (VAST Study, 1993)	-20
Bogor, Indonésie (Muhilal, 1988)	-30
Tamil Nadu, Inde (Rahmathulah, 1990)	-50

Risque relatif :0.77 ; 95% CI : 0.68, 0.84 d'après Beaton & al. (1993)

## **6.2. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité non spécifique**

L'étude de Stephenson (2001) note que l'altération de la réponse immune non spécifique lors d'une carence en Vitamine A se traduit par des dommages de la barrière muqueuse et épithéliale ainsi que par une diminution de la fonction des neutrophiles, des macrophages et des cellules NK.

### **6.2.1 Barrière muqueuse**

De nombreuses études permettent aujourd'hui d'affirmer que la vitamine A maintient l'intégrité de la peau et des muqueuses réduisant ainsi le risque que des agresseurs microbiens ne s'introduisent dans les tissus profonds par suite de la rupture des barrières mécaniques au niveau des muqueuses (Regnault, 2002).

Il a été démontré que la Vitamine A intervient également dans la synthèse du mucus qui protège la surface des voies respiratoires, digestives et génito-urinaires.

De plus, une carence en Vitamine A s'accompagne de la formation de cellules épithéliales anormales qui sécrètent d'importantes quantités de kératine dont l'accumulation entraîne la formation de crevasses à la surface des muqueuses. Ces crevasses pourraient être éventuellement une porte d'entrée aux agents infectieux. (Regnault, 2002)

### 6.2.2 Rôle dans la phagocytose

Les travaux de Twining (1997) concernant l'effet d'une carence en Vitamine A sur la fonction des neutrophiles de rats montrent que :

- en présence de *P.aeruginosa*, la capacité chimiotactique des neutrophiles issus de rats carencés est significativement moins importante que celle des neutrophiles issus de rats non carencés en Vitamine A.
- la capacité d'adhésion, de phagocytose et de génération d'espèces réactives de l'oxygène est significativement inférieure à celle des rats supplémentés en Vitamine A.
- 8 jours après l'administration de Vitamine A chez les rats carencés, il est observé une restauration de la capacité des neutrophiles à phagocyter et à générer des espèces réactives de l'Oxygène.
- Cette restauration a atteint le même niveau que celui observé chez les rats n'ayant pas été carencés.

Il apparaît donc que la carence en Vitamine A altère l'activité phagocytaire des neutrophiles par diminution de chimiotactisme, d'adhésion et de capacité à produire des espèces réactives de l'oxygène.(Lopez, 2002)

Cette altération de la fonction des neutrophiles apparaît comme une des conséquences probables de la moindre capacité à lutter contre les infections lors des carences en Vitamine A. (Twining, 1997)

### **6.2.3. Carence en Vitamine A et fonction des cellules NK**

Le rôle de la Vitamine A dans le nombre, l'activation et la cytotoxicité des cellules NK a été étudié par Zhao et Ross en 1994 chez des rongeurs. L'étude montre, in vitro, qu'une carence en Vitamine A n'altère pas l'activation des cellules NK par IFN $\alpha$  et IL-2. (pas de différences significatives avec l'activation des cellules NK de souris non carencées).

Cependant, il est observé une diminution significative du nombre et de l'activité cytotoxique des cellules NK. La Vitamine A semble donc jouer un rôle important dans le nombre et la fonction des cellules NK. (Scrimshaw, 1997)

## **6.3. Rôle de la Vitamine A dans l'immunité spécifique**

La Vitamine A joue un rôle primordial dans l'Immunité spécifique (Stephenson, 2001), affectant non seulement à la fois le développement des lymphocytes B et des Lymphocytes T (Stephenson, 2004) mais modifiant aussi la sécrétion de cytokines (Aukrust, 2000)

### **6.3.1. Rôle de la vitamine A dans la production de cytokines**

Récemment, Aukrust (2000) a étudié l'effet d'une supplémentation en Vitamine A chez des patients immuno déprimés et carencés en Vitamine A. Les résultats montrent qu'une supplémentation en Vitamine A se traduit par :

- une augmentation de la production d'IL-10 et des IgA plasmatiques
- une augmentation in vitro des IgG3
- une diminution de la production de TNF $\alpha$  plasmatique

Les travaux de Frankenburg (1998) démontrent eux que la Vitamine A inhibe la production de IFN $\alpha$ , GM-CSF et d'IL-2. Par ailleurs, l'auteur montre que l'incubation de lymphocytes et d'Antigène en présence de Vitamine A se traduit par un effet inhibiteur de la PKC. Ces résultats suggèrent que l'inhibition des cytokines IFN $\alpha$ , GM-CSF et d'IL-2 est probablement due à l'inhibition de l'activité de la PKC.

En 2001, Jason a étudié la relation entre le taux de Vitamine A sérique et le type de cytokines sécrétées chez des enfants hospitalisés en Afrique. Les résultats montrent que plus le taux de Vitamine A est bas, plus le rapport IL-10/TNF $\alpha$  est bas. Jason note que ces résultats sont similaires à ceux issus d'expérimentations sur modèles animaux et qui montrent une diminution de la sécrétion des cytokines IL-4, IL-5, IL-10 et une augmentation de la sécrétion des cytokines IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-12 lors de carence en Vitamine A.

Jason interprète donc ces résultats en avançant l'hypothèse qu'une carence en Vitamine A se traduit par une diminution de la production des cytokines impliquées dans le développement de l'immunité humorale, de la production d'Anticorps et de la maturation des Ig (IL-4, IL-5, IL-10). En même temps il apparaît une augmentation de la production des cytokines nécessaires à l'immunité cellulaire et à la cytotoxicité (IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-12) (Jason, 2001).

Tableau n°12: résumé des effets de la vitamine A sur la production de cytokines

TRAVAUX	RESULTATS	
	Cytokines impliquées dans l'Immunité Humorale	Cytokines impliquées dans l'Immunité Cellulaire
<b>Carence</b> en Vitamine A (expérimentations sur modèles animaux) Jason 2001	↘ production IL-4, IL-5, IL-10	↗ IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-12
<b>Supplémentation</b> en Vitamine A chez l'Homme Aukrust 2000	↗ IL-10	↘ TNF $\alpha$
<b>Supplémentation</b> en Vitamine A chez des enfants Frankenburg 1998	—	↘ IFN $\alpha$ , GM-CSF, IL-2

### 6.3.2. Rôle de la Vitamine A dans le développement des lymphocytes T et B

Il est maintenant démontré qu'une carence en Vitamine A se traduit par une diminution de la réponse des lymphocytes T et B à leur stimulation par des agents mitogènes (Ross, 1992 ; Lopez, 2002).

La carence en Vitamine A altère à la fois la réponse des lymphocytes TH1 (nécessaires à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques) et la réponse des lymphocytes TH2 (orientant vers une réponse Anticorps). Cependant, il apparaît que ce soit principalement la réponse des Lymphocytes TH2 la plus affectée par la carence en Vitamine A (Stephenson, 2004 ; Ross, 1996).

Les résultats de l'étude de Hoag (2002), qui a étudié l'effet de l'acide rétinoïque, un métabolite de la Vitamine A, sur le développement des Lymphocytes TH2 montrent que :

- en l'absence de cytokines orientant vers un développement des TH1 ou TH2, l'acide rétinoïque inhibe la réponse IFN $\gamma$ , mais n'altère pas la réponse à l'IL-4
- en présence de cytokines orientant vers le développement des TH1, l'acide rétinoïque augmente la réponse IFN $\gamma$  mais n'affecte pas la réponse à l'IL-4
- en présence de cytokines IL-4, orientant vers le développement des TH2, l'acide rétinoïque augmente la sécrétion d'IL-4 et le nombre de TH2.

Ces résultats montrent que l'acide rétinoïque majore le développement des lymphocytes TH2 par la sécrétion de cytokines IL-4 augmentant la sécrétion des Anticorps.

Par ailleurs, Ross & al. (1996) ont démontré que chez des rats carencés en vitamine A, la réponse anticorps qui suit une immunisation par des antigènes est significativement moins importante que la réponse anticorps obtenue chez des rats non carencés. L'auteur note également qu'une supplémentation en rétinol chez ces rats carencés restaure la production d'anticorps pour arriver au même taux de production du groupe contrôle.

La vitamine A joue donc un rôle primordial dans l'immunité spécifique à médiation cellulaire et humorale (Ross, 1992).

Tableau n°13 :

**RESUME DES EFFETS D'UNE CARENCE EN VITAMINE A SUR L'IMMUNITE**

EFFETS D'UNE CARENCE EN VITAMINE A	AUTEURS
Altération de la barrière muqueuse	Regnault (2002)
↘ fonction cellules NK	Stephenson (2001)
↘ fonction macrophages	Stephenson (2001)
Altération de la phagocytose par les neutrophiles	Scrimshaw (1997), Stephenson(2004)
↘ fonction lymphocytes T et B	Lopez (2002)
↘ production Anticorps	Ross (1996)
↘ production IL-4, IL-5, IL-10 (cytokines de l'Immunité à médiation Humorale)	Jason (2001)
↗IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-12 (cytokines de l'immunité à médiation cellulaire)	Jason (2001)

## 7. RÔLE DE LA VITAMINE C

### 7.1. Introduction

Le rôle de la vitamine C dans la prévention et le traitement du rhume a été un sujet de controverse pendant plus de 60 ans.

Trois méta-analyses, menées par l'équipe de Douglas (2000), ont cherché à étudier l'effet d'une administration quotidienne de 200 mg de vitamine C sur l'incidence, la sévérité et la durée de l'infection. Cette recherche incorpore 55 études comparatives effectuées ces 65 dernières années.

L'étude conclut que les preuves de **l'efficacité de la vitamine C dans la prévention des infections ne sont pas établies**. Seules les personnes exposées au froid extrême ou au stress physique intense comme les soldats en antarctique ou les coureurs du marathon (comparativement aux personnes confinées à la maison) semblent bénéficier d'un traitement prophylactique.

En revanche, il apparaît un **effet bénéfique** de la vitamine C **sur la sévérité et la durée des symptômes**. Ces effets ont été observés à la fois chez les adultes et chez les enfants. Lopez Varela (2002) note cependant que ce bénéfice reste modeste malgré de relatives hautes doses de vitamine C administrées. La relation entre dose thérapeutique et bénéfice nécessite donc encore d'autres explorations (Douglas, 2000).

L'étude de Weber (1996) chez des fumeurs met également en évidence l'importance d'une supplémentation en vitamine C qui, à la dose de 200 mg/jour augmente la réponse immune, la fonction pulmonaire et l'absorption du Fer.

Les explications biochimiques de ces bénéfices pourraient se baser sur les propriétés anti oxydantes de la vitamine C qui limiterait l'inflammation provoquée lors d'une infection. (Hemila, 2005, Lopez-Varela, 2002).

## **7.2. Vitamine C et inflammation**

Khassaf (2003) a étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine C sur les dommages tissulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène générées par les phagocytes et les lymphocytes lors d'une inflammation.

Les résultats montrent qu'une supplémentation de 500 mg/jour de vitamine C pendant 8 semaines se traduit par une atténuation des dommages tissulaires et par une augmentation de l'expression de la SOD, de la Catalase et de la glutathion reductase qui sont des systèmes de défense anti oxydant. Erikson (2000) note également que la vitamine C supprime la production de radicaux libres de l'oxygène.

Ces résultats semblent conduire à un rôle immunomodulateur de la vitamine C (Hartel, 2004). Cependant, les mécanismes à l'origine de l'augmentation de l'activité des SOD et de la Catalase sont encore à l'étude. La vitamine C réduirait le facteurs de transcription NFκB (Lenton, 2003). La vitamine C pourrait aussi réduire elle même les radicaux libres issus de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. (Lenton, 2003).

De par ses fonction anti- oxydantes, la vitamine C module la mobilité des macrophages ainsi que leur pouvoir phagocytaire vis-à-vis des micro-organismes (Regnault, 2002 ; Erikson, 2000).

## **7.3. Implication de la vitamine C dans la fonction des neutrophiles**

- Des études in vivo et in vitro comme celle de Vohra (1990), effectuées chez des nouveaux nés à risque de septicémie, se traduisent par une augmentation significative du chimiotactisme des neutrophiles et de leur migration lors d'une supplémentation en vitamine C .Erikson, 2000).

- Un apport en vitamine C se traduit également par une augmentation significative de la capacité de phagocytose des neutrophiles (Erikson, 2000).
- Parallèlement, les études de De La Fuente (1998) démontrent qu'une supplémentation en vitamine C chez des personnes en bonne santé supprime la production d'espèces réactives de l'oxygène par les neutrophiles.

Ces trois études permettent de suggérer que les propriétés anti oxydantes de la vitamine C réduisent les dommages causés par les médiateurs de l'inflammation tout en favorisant la phagocytose de l'agent infectieux.(Erikson, 2000 ; Hemila, 2005)

Erikson (2000) s'interroge cependant de l'effet de la diminution de la production d'anions superoxydes sur la capacité à tuer les agents infectieux par les neutrophiles :

Meydani (1998) montre, en effet, qu'une supplémentation chronique en vitamine C à forte dose ( pour des taux atteignant dix fois ceux des neutrophiles normaux) se traduit par une incapacité des neutrophiles à phagocyter *Candida albicans*

#### **7.4. vitamine C et lymphocytes**

Chez des sujets volontaires, la supplémentation en acide ascorbique (1 à 3g/j) augmente la réactivité des lymphocytes et l'arrêt de la prise entraîne un retour à une activité normale (Anderson,1985) suggérant une optimisation de la réponse immunitaire en cas d'agression.

L'étude de De la Fuente (1997) sur des femmes âgées, montrent que l'administration de 1g de vitamine C pendant 16 semaines résulte en une augmentation significative de la capacité lymphoproliférative face à un agent mitogène (20 mg/L phytohematoglutinine). Une carence en vitamine C se traduit également par une diminution de la fonction des lymphocytes T (Scrimshaw, 1997)

L'équipe de Lenton (2003) s'est intéressée au glutathion, un anti oxydant endogène essentiel au fonctionnement normal du système immunitaire, notamment de la réplication des lymphocytes (Regnault, 2002 ; Grimble, 1997). Le glutathion est aussi connu pour jouer un rôle central très actif dans la défense de l'organisme contre les radicaux libres (Regnault, 2002).

Lenton (2003) a supplémenté pendant 13 semaines un groupe carencé en vitamines C (<33mmol/l) à la dose de 500 mg à 1g par jour et l'a comparé à un groupe placebo.

Les résultats montrent une augmentation significative de la quantité de glutathion des lymphocytes chez les sujets carencés en acide ascorbique. La vitamine C semble donc impliquer dans la croissance des lymphocytes en stimulant la production du glutathion.

### **7.5. vitamine C et production de cytokines**

Selon Hartel (2004), la vitamine C inhiberait la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les lymphocytes humains en présence de lipopolysaccharides (LPS) :

Les résultats montrent une inhibition significative de la production des interleukines IL-6 et du TNF $\alpha$  par les monocytes en présence de 20mMol de vitamine C. Il est également observé une diminution de la production de l'IL-2 par les lymphocytes.

La production d'IL-1, IL-8, de TNF $\alpha$  et de l'IFN $\gamma$  par les lymphocytes ne semble pas significativement affectée en présence de 20mMol de vitamine C.

Grimble (1997), quant à lui, note que la vitamine C prévient l'augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires (TNF  $\alpha$ ), conséquence d'une activation excessive du facteur NF kappa B (Hartel, 2004). La vitamine C agirait en inhibant l'activation du facteur de transcription.

Ces résultats suggèrent que **la vitamine C est impliquée dans un mécanisme d'immunomodulation**, notamment par sa capacité à influencer significativement les production de cytokines pro-inflammatoires .

**Tableau n°14**

**RESUME DES EFFETS DE LA VITAMINE C SUR LA FONCTION IMMUNE**

EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE C	AUTEURS
↘ inflammation	Lopez Varela , 2002 ; Hemila,2005
↗ chimiotactisme et phagocytose des neutrophiles	Erikson,2000 ;Vohra ; 1990.
↗ phagocytose des macrophages	Regnault,2002
↗ systèmes défense anti oxydant (SOD , Catalase, glutathion reductase )	Khassaf , 2003
↘ production radicaux libres oxygène	Conner, 1996
↗ réactivité des lymphocytes	Anderson, 1985
↗ glutathion et prolifération des lymphocytes	Lenton , 2003
↘ cytokines pro inflammatoire (TNF $\alpha$ )	Hartel , 2004

## 8. RÔLE DE LA VITAMINE E

### 8.1. Introduction

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 (Meydani, 2005). Il semblerait que la vitamine E soit en effet capable de moduler les fonctions immunes de l'hôte (Lopez Varela, 2002 ).

La vitamine E est un puissant anti-oxydant liposoluble (Lopez Varela, 2002 ). Elle est capable d'agir au niveau de la membrane biologique en inhibant l'initiation et la propagation en chaîne de la peroxydation lipidique des acides gras insaturés protégeant ainsi les structures cellulaires contre le stress oxydant (Serafini, 2000) et contribuant à la stabilité membranaire (Adolfsson, 2001)

La vitamine E aiderait ainsi à prévenir l'oxydation des lipides membranaires des cellules immunitaires, cellules qui seraient particulièrement vulnérables à l'action des radicaux libres (Regnault, 2002 ; Meydani, 2005). Cela se traduit par une action de la vitamine E sur la prolifération des cellules de l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T) mais aussi sur l'activité des macrophages, des cellules NK et sur la production de cytokines et d'anticorps.

- Une carence en vitamine E est associée à une augmentation des maladies infectieuses et à une diminution de la réponse immunitaire (Moriguchi, 2000)

- Une supplémentation en vitamine E **stimule l'immunité à médiation cellulaire et humorale** (Meydani, 2004, Beharka, 1997).

## **8.2. Effet de la vitamine E sur l'Immunité à médiation cellulaire**

Différentes études cliniques effectuées chez l'homme et chez l'animal démontrent l'implication de la vitamine E dans l'immunité à médiation cellulaire, notamment dans l'augmentation de la prolifération des lymphocytes T (Han, 2004). La plupart de ces études sont réalisées chez des souris ou des personnes âgées car l'âge est lié à un déclin de la réponse immunitaire qui se caractérise notamment par une diminution du nombre de lymphocytes T et de cytokines Il-2. (Pallast, 1999 ; Beharka, 1997)

Plusieurs mécanismes d'action de la vitamine E sur l'augmentation de la prolifération des lymphocytes T au niveau thymique sont proposés :

- Il semblerait que la Vitamine E agisse sur le fonctionnement des cellules T en modifiant les récepteurs membranaires des cellules T impliqués dans la réponse immunitaire (Pallast, 1999). La vitamine E augmenterait l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1, ce qui augmenterait la capacité de liaison des lymphocytes T immatures aux cellules épithéliales du thymus favorisant ainsi leur maturation. (Moriguchi, 1998)
- La vitamine E augmente la synthèse de l'IL-2 qui est une cytokine responsable de l'expansion clonale des lymphocytes T activés. Il a été démontré que IL-2 favorise la maturation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T activés (Adolfsson, 2001).
- La vitamine E agirait sur la production de l'IL-4, une cytokine responsable de la différenciation des lymphocytes T en TH2 et de l'inflammation allergique par augmentation de la production des IgE. Li-Weber (2002) montre que la vitamine E inhibe la production de IL-4 par les lymphocytes T. Le mécanisme serait du à l'implication de la vitamine E dans l'inhibition de la liaison du facteur de transcription NF $\kappa$ B à l'ADN, empêchant ainsi l'expression du gène IL-4 (Li-Weber, 2002)

- La fonction anti oxydante de la vitamine E diminuerait la production d'agents immunosuppresseurs comme PGE2 et H2O2 (Pallast, 1999). Beharka (1997) démontre en effet que l'augmentation de la synthèse des PGE2 par les macrophages contribue au déclin de la fonction des lymphocyte T chez les personnes âgées. Ce même auteur démontre aussi qu'une supplémentation en vitamine E restaure la fonction de ces lymphocytes T en diminuant la synthèse de PGE2 par les macrophages.
- Pallast (1999) note qu'en plus d'être immunosuppressive, la PGE2 régule aussi la balance entre l'activité des TH1 et des TH2 en faveur de ces derniers. Il est donc possible de spéculer qu'à travers son action sur la synthèse de PGE2, la vitamine E stimule la réponse TH1

### **8.3. Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation humorale**

Scrimshaw (1997) note que plusieurs études s'accordent pour dire qu'une carence en vitamine E se traduit par une diminution de la réponse humorale et de la fonction des lymphocytes B.

L'étude de Meydani (2005) montre qu'une supplémentation de 200 mg/j de Vitamine E pendant 4 mois est associée à une augmentation du titre d'anticorps anti-tétanique après vaccination.

#### **8.4. Effet de la vitamine E sur l'activité des cellules NK**

L'étude de Adachi (1997) montre qu'après 8 semaines de supplémentation orale à 100 mg/j d'alpha tocophérol (vitamine E) chez des enfants carencés atteints du syndrome de shwachman (altération importante de l'activité des cellules NK (Erikson, 2000) ), il est observé une normalisation de l'activité des cellules NK.

Cette même étude montre qu' une interruption de la supplémentation en vitamine E pendant 16 semaines est associée à une re-diminution de l'activité des cellules NK.

Adachi (1997) conclue qu'une carence en vitamine E est associée à l'altération de l'activité des cellules NK et que cet effet est réversible par la supplémentation.(Adachi,1997)

**Tableau n°15:**  
**RESUME DES EFFETS DE LA VITAMINE E SUR L'IMMUNITE**

<b>EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE E</b>	<b>AUTEURS</b>
↗ prolifération et maturation des lymphocytes T	Han (2004) ; Meydani (1990); Moriguchi (1998)
↗ production IL- 2 par les lymphocytes T	Adolfsson (2001)
↘ des agents immunosuppresseurs PGE2 et H2O2	Pallast (1999).
↗ réponse des lymphocytes Th1	Pallast (1999)
↗ taux anticorps en réponse au vaccin tétanique et hépatique B	Meydani (1997)
normalisation de l'activité des cellules NK	Adachi (1997) ; .Erikson (2000)
↘ peroxydation lipidique des acides gras saturés des membranes des cellules immunes	Serafini (2000)
↘ production des radicaux libres de l'oxygène	Erikson (2000)

### **PARTIE 3 :**

## **INTERET D'UNE SUPPLEMENTATION EN MICRO - NUTRIMENTS POUR LE FONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE DE LA PERSONNE AGEE : CONSEQUENCES CLINIQUES**

## 1. INTRODUCTION :

La situation nutritionnelle du patient apparaît comme un élément clé du vieillissement immunitaire permettant d'expliquer en partie les anomalies observées chez les patients malades (De Wazieres, 2001).

La nutrition et les maladies constituent en effet deux facteurs qui s'influencent mutuellement. D'une part, plusieurs états pathologiques perturbent l'état nutritionnel, ce qui n'est pas sans effet sur l'état général du sujet, et, d'autre part, l'état nutritionnel influe sur l'évolution de ces états pathologiques (Regnault, 2002)

De plus, même les personnes âgées en bonne santé présentent un déclin de la fonction immunitaire, déclin qui selon Ahluwalia (2004) est du à une carence en micro nutriments et non à une maladie.

La **carence nutritionnelle** est fréquente puisqu'elle concerne un tiers des personnes âgées issues des pays industrialisés (Chandra, 1997) avec notamment une forte prévalence de carences en micro nutriments (Marcos, 2003). Ces carences entraînent un déficit immunitaire, déficit qui est proportionnel à l'intensité de la carence et qui s'additionne au déficit immunitaire lié au vieillissement. Cet effet cumulatif peut aboutir à une profonde insuffisance fonctionnelle du Système immunitaire (Chandra, 2002).

Les personnes âgées constituent donc un groupe de population spécifique pour lequel les micro nutriments semblent jouer un rôle déterminant dans le fonctionnement du système immunitaire. Il n'en fallait pas plus pour se demander si des interventions nutritionnelles ciblées ne pourraient pas contribuer à moduler le système immunitaire de façon à prévenir les états inflammatoires, à ralentir l'évolution de certaines maladies ou à favoriser le rétablissement plus rapide des malades chez les personnes âgées (Regnault, 2002 ; Pahlavani, 2004)

## **2. CARACTERISTIQUES ET IMPORTANCE DU STATUT EN MICRO - NUTRIMENTS DES PERSONNES AGEES**

Des études conduites en Inde, en Europe, au Canada et aux USA estiment que 35% des personnes de plus de 50 ans présentent une carence nutritionnelle notable de un ou plusieurs micro-nutriments (Chandra, 2002).

En France, la carence nutritionnelle atteint particulièrement les sujets institutionnalisés : près de 20% d'entre eux en service aigu, 50 à 70% des patients hospitalisés en moyen séjour et plus de 30% des patients hospitalisés de façon chronique en maison de retraite ou en long séjour.

Pour les personnes âgées vivant à domicile, le taux de prévalence est estimé seulement entre 1.6 et 7.4% (Etude INSEE, étude Sullivan 1995, expertise collective INSERM 1999).

Le risque de carence nutritionnelle concerne les personnes âgées qui présentent des facteurs physiologiques et socio-économiques bien établis: il s'agit essentiellement des personnes de plus de 70 ans, dépendantes, vivant seules, isolées socialement, atteints de poly pathologies chroniques, dépressives et souvent pauvres (Chandra, 1997).

### **2.1. Les causes de la carence nutritionnelle de la personne âgée**

Les modifications physiologiques observées au cours de la vieillesse ainsi que les modifications du mode de vie contribuent à perturber le statut en micro-nutriments des personnes âgées.



Cependant, le vieillissement apparaît plus comme un facteur aggravant que déclenchant de la carence en micro nutriments. Les étiologies de ces carences sont multiples et pour la plupart non spécifiquement liées au vieillissement. Ces étiologies peuvent tenir à des facteurs géographiques, culturels, nutritionnels ou à des facteurs purement individuels comme l'existence de pathologies associées (Ahluwalia, 2004).

Les principales causes de carences en micro nutriments des personnes âgées sont dues essentiellement à :

- une baisse des apports : modification du goût, problème de mastication, diminution de l'appétit, solitude, dépression, impotence (Lesourd, 1990 ; Chandra, 2002).
- une baisse de la bio disponibilité : vieillissement des entérocytes, malabsorptions intestinales dues aux maladies inflammatoires (Lesourd, 1990 ; Chandra, 2002).
- une augmentation des pertes : pathologies digestives, abus de médicaments notamment diurétiques et laxatifs entraînant une fuite rénale ou digestive des micro nutriments (Lesourd, 1990 ; Chandra, 2002).
- des pathologies associées : maladies infectieuses ou inflammatoires responsables d'une dénutrition exogène (diminution de l'apport alimentaire) et endogène (diminution des réserves nutritionnelles de l'organisme) (Lesourd, 2004).

## **2.2. Conséquences de la dénutrition sur le statut en micro nutriments des personnes âgées**

Le statut en micro-nutriments des personnes âgées se trouve particulièrement modifié par la dénutrition. La plupart des études observent en effet une carence qui concerne à la fois les oligo-éléments et les vitamines (Lesourd, 2004).

Les carences vitaminiques sont fréquentes et la plupart du temps associées à une carence protéique (Tucker, 1995). C'est le cas en particulier des carences en vitamines B et en folates. Les carences en oligo-éléments, notamment en Fer et en Zinc sont également fréquentes en gériatrie. Par ailleurs, les déficits globaux en anti oxydants sont nets pour la vitamine E et la vitamine C en sus du Zinc déjà cité.

La prévalence de la carence en micro nutriments des personnes âgées est résumé dans le tableau ci-dessous :

*Tableau n°16 : prévalence de la carence nutritionnelle chez les personnes âgées en apparence bonne santé  
(d'après Chandra, 2002)*

<b>Micro-nutriments</b>	<b>Prévalence %</b>
Vitamine A	8
Beta-carotène	11
Vitamine B1	3
Vitamine B2	4
Vitamine B6	7
Acide folique	8
Vitamine B12	11
Vitamine C	16
Vitamine D	12
Vitamine E	10
Fer	14
Zinc	19
Sélénium	7
Cuivre	3
Iode	3

### 2.3 Impact de la carence en micro nutriments sur l'Immunité des personnes âgées

De nombreuses études s'accordent pour dire que les carences nutritionnelles si fréquentes chez les sujets âgés entraînent un déficit immunitaire, déficit qui est proportionnel à l'intensité de la carence et qui s'additionne au déficit immunitaire lié au vieillissement. Cet effet cumulatif peut aboutir à une profonde insuffisance fonctionnelle du Système immunitaire (Chandra, 2002).

L'étude de Lesourd (2004) observe une diminution significative des fonctions de l'Immunité spécifique à médiation cellulaire chez les personnes âgées qui présentent une altération du statut nutritionnel.

- Chez la personne âgée, une carence en acide folique conduit à une diminution du nombre de lymphocytes T (Ahluwalia, 2004) alors que chez des individus jeunes, cette carence n'altère pas la réponse immunitaire par rapport à d'autres individus jeunes et non-carencés (Lesourd, 2004).  
Ces résultats montrent que la réponse immunitaire des personnes âgées présente une sensibilité particulière à l'influence des micro-nutriments.(Lesourd, 2004)
- Une étude récente, effectuée en Pennsylvanie par Ahluwalia (2004) chez des femmes âgées sans maladie affectant les fonctions immunes, montre que la carence en Fer est associée à une altération significative de la réponse proliférative des lymphocytes (40 à 50% de diminution) et de la respiration oxydative contre la bactérie *Escherichia coli* (25% de réduction)

- Parmi les carences en oligo éléments, celle touchant le Zinc est celle qui a le retentissement immunitaire le plus important (Lesourd, 1990). Des études chez le sujet âgé ont démontré :
  - une diminution du nombre et de la prolifération des lymphocytes T en présence d'agents mitogènes (Bogden, 2004)
  - une diminution de la fonction des lymphocytes T helper et de la génération des lymphocytes T cytotoxiques (Lesourd, 1990).
  - Une diminution des réponses anticorps lors de stimulation par des antigènes T dépendants (Lesourd, 1990)
  - Une diminution de la fonction phagocytaires des polynucléaires et des macrophages (Lesourd, 1990)
  - Une corrélation positive entre le pourcentage de cellules NK et la concentration sérique en Zinc chez des sujets âgés de 90 ans et plus. (Ravaglia, 2000)
  
- Fülöp & al. (1999) ont étudié la relation entre la vaccination contre le virus influenza et le statut nutritionnel des sujets âgés en institution. Les résultats montrent que 50% des sujets n'ont pas été réceptifs à la vaccination. Ces sujets présentaient des taux en vitamine E et en Fer plus faibles que ceux des sujets ayant répondu à la vaccination.
  
- Les carences en vitamines modifient peu l'immunité à médiation cellulaire sauf la carence en vitamine B. Celle-ci entraîne une diminution de la maturation des lymphocytes T et une lymphopénie avec diminution de la capacité proliférative. (Lesourd, 1990)

En résumé,

La réponse immunitaire et en particulier la réponse à médiation cellulaire est influencée par le statut nutritionnel du sujet âgé. Ainsi, une carence en micro nutriments entraîne essentiellement une diminution de la fonction des lymphocytes T ce qui résulte en un déséquilibre entre la fonction des macrophages et des lymphocytes T (Lesourd, 2004). Ce déséquilibre est une étape majeure dans le processus de vieillissement.

En effet, la diminution de la fonction des lymphocytes T entraîne une augmentation de la sécrétion de cytokines par les macrophages dans le but de stimuler la production de ces lymphocytes déficients (Lesourd, 2004). Or, ces cytokines (IL-1, IL-6, TNF, IL-10, IL-12), qui sont pro-inflammatoires, n'induisent pas seulement la stimulation de la réponse immunitaire ; elles modifient également l'état d'équilibre entre l'activité pro et anti-inflammatoire de l'organisme. C'est pourquoi il est observé une augmentation de la sécrétion de cytokines pro inflammatoires chez les personnes âgées se traduisant par une augmentation des pathologies infectieuses ou inflammatoires.

Au cours de telles pathologies, la sécrétion permanente de cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) entraîne une réorganisation générale des processus d'anabolisme et de catabolisme au niveau de l'organisme afin de permettre la synthèse de protéines de phase aigüe (Lesourd, 2004). Ces cytokines sont aussi anorexigènes et ainsi sont responsables d'une dénutrition exogène (diminution de l'apport alimentaire) et endogène (diminution des réserves nutritionnelles de l'organisme) (Lesourd, 2004)

### **3. INTERET D'UNE SUPPLEMENTATION EN MICRO – NUTRIMENTS CHEZ LA PERSONNE AGEE**

L'ensemble des études sur les relations entre nutrition et immunité est en faveur d'un rôle important des micro nutriments dans l'optimisation des réponses immunes. Par ailleurs, les sujets âgés présentant un risque de carence en micro nutriments et de déficience immunitaire, il est intéressant d'évaluer le bénéfice potentiel d'une supplémentation en micro nutriments sur la fonction immune des personnes âgées (Ahluwalia, 2004).

#### **3.1. Etude de l'effet d'une mono- supplémentation**

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet d'une supplémentation en Zinc, en vitamine B6 ou en vitamine E pour étudier leurs effets sur l'immuno-compétence des personnes âgées (Lesourd, 2004).

##### **3.1.1. Supplémentation en Vitamine B6**

Talbott & al.(1987) ont été les premiers à étudier l'effet d'une supplémentation en vitamine B6 à la dose de 50 mg/j pendant deux mois chez des personnes âgées de 65 à 81 ans. Leurs résultats montrent une augmentation significative de la prolifération des lymphocytes T des sujets supplémentés. Ces résultats seront confirmés plus tard par une autre étude qui montre qu'une carence en vitamine B6 entraîne une diminution de l'immunité à médiation cellulaire ou IMC -(diminution de la prolifération des lymphocytes et de la production d'IL-2) et qu'une supplémentation chez ces même sujets carencés rétablit l'IMC (Lesourd, 2004). Ceci confirme l'importance de ce micro nutriment dans le maintien de la réponse immune des personnes âgées : Selon l'étude EURONUT, 6 à 26% des personnes âgées européennes autonomes et en apparente bonne santé ont un taux faible en pyridoxal-5-phosphate (PLP) qui est le marqueur de la vitamine B6.

### 3.1.2. supplémentation en Zinc

Il est maintenant admis que la carence en Zinc induit une immunodéficience chez les personnes âgées. C'est pourquoi différentes études ont étudié l'efficacité d'une supplémentation en Zinc sur la restauration de l'immunodéficience liée à l'âge.

Certaines de ces études sont résumées dans le tableau ci dessous :

Sujets	Supplément	dose	Durée	Effets	Auteurs
n = 118 > 80 ans	Zinc	25mg/j	3 mois	↗ nombre et activité des lymphocytes T helper (+39%) et des lymphocytes T cytotoxiques (+ 49%)	Fortes, 1998
n = 11	Zinc	300 mg/j	6 semaines	↘ chimiotactisme et phagocytose des leucocytes	Chandra, 1992
n = 63 60 à 89 ans	Zinc + Cuivre + vitamines + minéraux	15mg/j 2mg/j	1 an	aucune ↗ zinc plasmatique	Bogden, 2004
	Zinc + Cuivre + vitamines + minéraux	100mg/j 2mg/j	1 an	↗ concentration plasmatique en Zinc ↗ activité cellules NK après 3 mois, mais pas après 6 et 12 mois de supplémentation	

Tableau n° 17 : Effet du Zinc sur l'immunité

Les résultats de ces études montrent que la supplémentation en Zinc à doses modérées (25 mg/j) chez des sujets âgés carencés est associée à une augmentation des fonctions de l'immunité et notamment à une stimulation de l'immunité à médiation cellulaire (IMC).

L'ingestion de doses élevées en Zinc (300mg) sur un temps prolongé se traduit par une diminution des effets bénéfiques du Zinc et par une altération de l'immunité.

L'association du Zinc à dose élevée (100mg/j) avec d'autres compléments nutritionnels comme les vitamines et les minéraux semble déconseillé puisqu'il est observé une diminution des effets bénéfiques des autres micro nutriments sur le fonctionnement de l'immunité.

Ceci suggère l'existence d'interactions entre le Zinc et les autres micro nutriments. Une des interactions connues est celle du Zinc avec le cuivre. Il semblerait que le Zinc diminue l'absorption du cuivre et que des doses élevées de Zinc sont associées à une carence en cuivre et à une diminution des effets bénéfiques du cuivre sur l'immunité (Prasad,1998).

En résumé, il semblerait que **les effets bénéfiques d'une mono supplémentation en Zinc** sur l'immunité s'observent essentiellement **chez les sujets âgés carencés** et seulement lors **d'administration modérée en Zinc**.

### 3.1.3. supplémentation en vitamine E

L'étude intéressante de Meydani (2005), montre que la vitamine E dosée à 200 UI/j augmente la réponse immunitaire chez des sujets âgés carencés mais ce que ne confirme pas une étude récente chez des enfants et des sujets âgés bien nourris (Park, 2003).

Ces résultats suggèrent que **l'effet bénéfique** de la vitamine E est **probable en cas de déficit** mais reste **sans effet** chez les populations **bien nourries**.

*Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation cellulaire des sujets âgés*

- Meydani (1990) démontre qu'une supplémentation de 800 mg/j de vitamine E pendant 30 jours chez des personnes âgées entraîne une augmentation de la réponse proliférative des lymphocytes T aux agents mitogènes comme la Concanavalline A ainsi qu'une diminution du nombre de lipides peroxydés plasmatiques. Une supplémentation en vitamine E aux mêmes mégadoses se caractérise également par une augmentation de la production d'Il-2 par les lymphocytes T (Meydani, 2005).
- Moriguchi (1998) a supplémenté des rats âgés pendant 6 semaines à des doses normales (50 UI/kg) ou élevées (500 UI/kg) de vitamine E. Les résultats montrent une augmentation significative du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 lors d'une supplémentation à doses élevées de vitamine E. Meydani (2005) note que la vitamine E augmente à la fois la division cellulaire et la capacité de production des Lymphocytes T mais pas les lymphocytes T mémoire.

Ces résultats suggèrent que la vitamine E augmente la prolifération thymique des lymphocytes T en favorisant leur différenciation.

*Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation humorale des sujets âgés*

Meydani (1997) et Beharka (1999) affirment qu'une supplémentation en vitamine E augmente la fonction de l'immunité à médiation humorale.

- Une étude randomisée menée par Meydani (1997), en double aveugle et contrôlée par placebo a observé l'effet d'une supplémentation de 60, 200 ou 800 mg/j de vitamine E pendant 4 mois sur la production d'anticorps en réponse à la vaccination contre l'hépatite B et le tétanos chez des sujets âgés.

Les résultats montrent que :

- les sujets consommant 200 mg/j de vitamine E ont augmenté de 6 fois leur titre d'anticorps anti-hépatite B comparativement au groupe placebo
- les sujets consommant 60 mg/j de vitamine E ont augmenté de 3 fois leur titre d'anticorps anti-hépatite B comparativement au groupe placebo
- les sujets consommant 800 mg/j de vitamine E ont augmenté de 2.5 fois leur titre d'anticorps anti-hépatite B comparativement au groupe placebo

Le groupe supplémenté à 200 mg/j a également obtenu une augmentation significative de leur titre d'anticorps anti-tétanique.

La vitamine E semble donc capable de stimuler l'immunité à médiation humorale par augmentation du taux d'anticorps en réponse à des vaccins. Meydani (1997) conclut également dans une de ses études que 200 mg/j de vitamine E est la dose optimale pour obtenir une réponse immune chez les sujets âgés dont la concentration sérique initiale en vitamine E est inférieure à 27.9 $\mu$ mol/L.

- Cependant, certains auteurs comme Park (2003) n'ont pas observé d'action de la vitamine E sur la modulation de l'immunité à médiation humorale. Une supplémentation de 400 UI/j de vitamine E pendant 6 semaines chez des femmes n'a pas montré d'augmentation de la fonction de l'immunité à médiation humorale.
- De même, l'étude randomisée, en double aveugle avec contrôle placebo de De Waart (1997) chez des personnes âgées montre qu'une supplémentation de 100mg/j de vitamine E pendant 3 mois n'a pas modifié de façon significative le taux d'IgG et d'IgA en présence d'agents mitogènes. L'auteur conclut que de faibles doses de vitamine E n'apportent pas de bénéfices significatifs sur l'immunité à médiation humorale.

Bien que ces résultats soient encourageants, d'autres études sont encore nécessaires pour conclure clairement de l'action de la vitamine E sur l'immunité à médiation humorale.

### *Dose optimale de vitamine E*

Lesourd (2004) note qu'une supplémentation en vitamine E à la dose de 800 mg/j pendant 1 mois (soit 20 fois le taux ANC) se traduit par une augmentation de la prolifération des lymphocytes et de la production d'IL-2. Il est également observé une diminution de la peroxydation lipidique et de la production de PGE2 par les monocytes.

Or, les sujets âgés présentent une activation permanente des macrophages qui conduit à l'augmentation de la sécrétion des espèces réactives de l'oxygène. Ces observations suggèrent donc la nécessité d'une augmentation des besoins en anti oxydants des personnes âgées (Lesourd,2004).

Néanmoins, Chandra (1997) note qu'une supplémentation de 1600 mg de vitamine E pendant une semaine chez des sujets âgés est associée à une diminution de l'activité bactéricide des leucocytes polymorphonucléaires par diminution de la sécrétion du peroxyde d'hydrogène.

Des études plus approfondies semblent donc nécessaires pour déterminer le taux de vitamine E nécessaire pour la prévention de l'immuno déficience liée à l'âge (Lesourd, 2004).

### *Effet clinique d'une supplémentation en vitamine E chez le sujet âgé*

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo a déterminé l'effet d'une année de supplémentation de 200 UI/j de vitamine E sur l'incidence et la durée des infections respiratoires de 617 sujets âgés en institution (Meydani, 2004). Les résultats de cette étude clinique montrent que la supplémentation en vitamine E diminue significativement le taux d'incidence des rhumes. Une réduction non significative de la durée du rhume est aussi observée.

Devant le taux élevé de morbidité associée aux premiers froids dans le groupe des sujets âgés, la supplémentation en vitamine E semble donc jouer un rôle important aussi bien dans le bien être des sujets âgés que pour le coût économique associé aux soins des premiers froids (Meydani,2004)

### **3.2. Etude de l'effet d'une supplémentation en multi micro nutriments**

D'autres études se sont intéressées à l'effet d'une poly-supplémentation de micro nutriments sur la morbidité infectieuse et la fonction immune des sujets âgés en « bonne santé » ou fragiles.

#### 3.2.1. Effets d'une poly-supplémentation en micro nutriments sur l'incidence des infections

Dans cette étude, Girodon (1997) a supplémenté quotidiennement pendant deux ans 81 patients âgés hospitalisés et en apparence bonne santé avec :

- soit des oligo-éléments ( Zinc 20mg, Sélénium 100µg,)
- soit des vitamines (beta carotènes 6mg, vitamine C 120mg, vitamine E 15mg)
- soit une association de vitamines et d'oligo éléments
- soit un placebo.

Avant la supplémentation, deux tiers des sujets étaient carencés en vitamine C, en folate, en Zinc et en Sélénium.

Les résultats montrent que :

- les déficits biologiques en Sélénium observés avant l'étude sont corrigés après 6 mois de supplémentation et celle du Zinc après un an dans le groupe supplémentation en oligo éléments.
- le taux plasmatique des vitamines a significativement augmenté après 6 mois de supplémentation dans les groupes recevant les vitamines ou l'association vitamines + oligo éléments.
- Les sujets ayant reçus les oligo éléments seuls ou en association aux vitamines ont eu significativement moins d'infections.
- Le nombre de patients sans infections respiratoires est plus important dans le groupe supplémentation en oligo éléments.
- La supplémentation en oligo éléments et/ou en vitamines n'a pas eu d'effets sur les infections urogénitales.

Des études similaires ont confirmé plus tard ces résultats : d'abord Girodon (1999) qui a mené son étude chez 725 sujets âgés hospitalisés puis Lesourd (2004)

### 3.2.2. Effets d'une poly-supplémentation en micro nutriments sur la fonction immunitaire des personnes âgées

En 1999, un essai en double aveugle effectué par l'équipe de Girodon a étudié l'effet d'une poly-supplémentation en micro-nutriments sur la fonction immunitaire de 756 patients âgés de plus de 65 ans et hospitalisés. Les patients ont reçu quotidiennement :

- soit des oligo-éléments ( Zinc 20mg, Sélénium 100µg,)
- soit des vitamines (beta carotènes 6mg, vitamine C 120mg, vitamine E 15mg)
- soit une association de vitamines et d'oligo éléments
- soit un placebo

Les résultats montrent que :

- une supplémentation en Zinc et Sélénium augmente significativement la réponse humorale des sujets âgés après vaccination contre la grippe.
- cette augmentation du nombre d'anticorps en réponse à la vaccination contre la grippe n'est pas significative dans le groupe supplémenté en vitamines.
- l'activité de la Se-glutathion peroxydase des érythrocytes est augmentée pour les groupes ayant reçus les oligo éléments seuls ou associés aux vitamines . (Girodon, 1997, 1999).
- La production de IL-1 est significativement plus élevée pour le groupe supplémenté en vitamines.

Une étude similaire menée par Lesourd (2004), montre que seul le groupe supplémenté en vitamines anti oxydantes augmente la fonction des monocytes (production d'IL-1).

Aucun effet n'est observé sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) (Galan, 1997). A noter qu'une étude similaire à celle de Girodon (1999) et effectuée par Monget (1996) chez 575 patients âgés de 65 à 103 ans montre au contraire une augmentation de l'activité de la SOD dans le groupe supplémenté en vitamines + oligo éléments pour des concentrations en micronutriments identiques à celles de Girodon (1997)

Chandra (2002) observe aussi une augmentation significative de la prolifération des lymphocytes T, de la production d'IL-2 et de l'activité des cellules NK après un an de supplémentation associant vitamines (beta carotène : 6mg/j, vitamine C : 120mg/j, vitamine E : 15mg/j) et oligo éléments (Zinc : 20mg/, Sélénium : 100 µg/j).

**Tableau n°18**  
**Résumé des effets d'une supplémentation en micro nutriments sur**  
**l'Immunité de la personne âgée**

<b>Micro-nutriment supplémenté</b>	<b>dose</b>	<b>Effet sur l'Immunité</b>	<b>Auteurs</b>
Vitamine B6	50 mg/j	↗ prolifération Lymphocytes T  rétablissement de l'IMC chez les sujets carencés	Talbott (1987)  Lesourd (2004)
Zinc	15 mg/j	↗ réponse de l'IMC	Bogden (2004) Lesourd (2004)
Vitamine E	800 mg/j  200 mg/j	↗ prolifération lymphocytes T ↘ peroxydation lipidique ↘ incidence et durée des rhumes	Lesourd (2004)  Meydani (2004)
<b>Supplémentation en Multi micro nutriments</b>	<b>dose</b>	<b>Effet sur l'Immunité</b>	<b>Auteurs</b>
Zinc Sélénium	20 mg 100 µg	↗ activité de la glutathion peroxydase ↗ réponse humorale après vaccination ↘ morbidité due aux infections respiratoires	Girodon (1997, 1999)
Béta carotène Vitamine C Vitamine E	6 mg 120 mg 15 mg	↗ fonction monocytes ↗ production d'IL-1	Lesourd (2004)
Zinc Sélénium Béta carotène Vitamine C Vitamine E	20 mg 100 µg 6 mg 120 mg 15 mg	↗ prolifération lymphocytes T ↗ activité cellules NK ↗ sécrétion IL-2	Chandra (2002)

#### **4. DISCUSSION DES RESULTATS DES DIFFERENTES ETUDES DE SUPPLEMENTATION**

L'ensemble des résultats obtenus permet d'affirmer que la **correction des carences** en micro nutriments induit principalement une **augmentation de la réponse de l'immunité à médiation cellulaire** (IMC) chez les sujets âgés fragiles et même chez les sujets âgés en très bonne santé (Lesourd, 2004). Cela se traduit, sur le plan clinique par une diminution de l'incidence (Ahluwalia, 2004) et de la durée des infections, notamment des infections respiratoires (Chandra, 2002).

La mise en évidence par Bogden (2004) d'une diminution des effets bénéfiques des micro-nutriments sur l'immunité lors de poly-supplémentation suggère l'existence d'interactions entre les micro-nutriments. Il semblerait que le Zinc soit impliqué car son association à fortes doses (100mg/j Bogden, 2004) avec des vitamines et des minéraux supprime les effets bénéfiques de ces derniers.

L'administration quotidienne d'une poly-supplémentation de micro-nutriments contenant des doses modérées de Zinc (20mg/j) se traduit néanmoins par une augmentation de la réponse immunitaire (Bogden, 2004) ce qui laisse supposer que certaines interactions entre micro nutriments sont, entre autres probablement, doses dépendantes du Zinc.

Le fait que la supplémentation en vitamine E à doses élevées augmente la réponse immune même chez les personnes âgées non carencées en cette vitamine met en avant les besoins en anti oxydants de la population âgée en général. Ceci pose également le problème de la dose nutritionnelle nécessaire chez les personnes âgées d'autant plus que les effets à long terme d'une supplémentation chez les sujets non carencés ne sont pas encore clairement établis (Ahluwalia, 2004). De plus, certaines études ont mis en évidence des effets potentiellement délétères d'une sur-consommation en micro nutriments (Marcos, 2003).

En effet, beaucoup d'inconnues demeurent encore concernant les apports nutritionnels chez les personnes âgées. Il faut en effet tenir compte, au cours d'une supplémentation, des pathologies associées fréquemment : syndrome inflammatoire, pathologies digestives, ou même polymédication dont les effets sur la bio disponibilité des micro nutriments sont souvent néfastes.

Ainsi, il est probable, comme le note Lesourd (2004) que **la dose effective nécessaire** en suppléments soit différente selon qu'il s'agit de personnes âgées en bonne santé chez qui on cherche à ralentir le processus de vieillissement ou si l'objectif est de corriger les carences en micro nutriments de personnes âgées fragiles. C'est la raison pour laquelle les apports nutritionnels recommandés s'adressent à un groupe de personnes âgées bien définies et n'est pas valable pour l'ensemble de la population âgée.

## Apports nutritionnels conseillés (ANC) chez les personnes âgées de plus de 75 ans en bonne santé

(selon Cnera-Affssa,2001 et Martin & al. :ANC pour la population française.3<sup>e</sup> edition.Ed tec et doc-Lavoisier, Paris,2000)

MICRO NUTRIMENTS	ANC
Magnésium Mg (mg)	400
Calcium Ca (mg)	1200
Fer Fe (mg)	10
Zinc Zn (mg)	12
Vitamine B1 (mg)	1.2
Vitamine B2 (mg)	1.6
Vitamine B5 (mg)	5
Vitamine B6 (mg)	2.2
Vitamine B9 (mg)	400
Vitamine B12 (µg)	3
Vitamine C (mg)	120
Vitamine E (mg)	20-50
Phosphore P (mg)	800
Cuivre Cu (mg)	1.5
Iode I (µg)	150
Sélénium Se (µg)	80

Remarque : les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont définis pour chaque nutriment comme étant l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la quasi totalité de la population en bonne santé ou supposée telle. Les ANC sont fixés pour un groupe de population défini et sont établis sur la couverture du besoin moyen : ils correspondent en général à 130% du besoin moy

## 5. EXEMPLES DE PRODUITS DE SUPPLEMENTATION DISPONIBLES EN OFFICINE

PRODUIT 1		
composition	dosage	% AJR*
Beta carotène	4.8 mg	100
Vitamine B1	1.4 mg	100
Vitamine B2	1.6 mg	100
Vitamine B5	6 mg	100
Vitamine B6	2 mg	100
Vitamine B9	0.2 mg	100
Vitamine PP	1 µg	100
Vitamine E	18 mg	100
Vitamine C	10 mg	200
Vitamine H	120 mg	100
Vitamine D3	0.15 mg	100
Calcium	5 µg	28
Zinc	15 mg	24
Fer	8 mg	58
Cuivre	1.5 mg	75
Potassium	40 mg	
Sélénium	50 µg	
chrome	25 µg	
Manganèse	3.5 mg	
Molybdène	80 µg	

PRODUIT 3		
composition	dosage	% AJR*
Vitamine A	300 µg	37.5
Vitamine C	60 mg	100
Vitamine E	10 mg	100
Sélénium	75 µg	100

\* AJR :apport journalier recommandé

PRODUIT 2		
composition	dosage	% AJR*
Vitamine A	800 µg	100
Vitamine B1	1.4 mg	100
Vitamine B2	1.6 mg	100
Vitamine B3	18 mg	100
Vitamine B5	6 mg	100
Vitamine B6	2 mg	100
Vitamine B8	150 µg	100
Vitamine B9	200 µg	100
Vitamine B12	1 µg	100
Vitamine C	60 mg	100
Vitamine D	5 µg	100
Vitamine E	10 mg	100
Vitamine K	30 µg	100
Fer	14 mg	100
Iode	150 µg	100
Zinc	15 mg	100
Sélénium	30 µg	100
Chrome	25 µg	100
Manganèse	2 mg	100
Molybdène	25 mg	100
Ginseng	20 mg	
Myrtille	1 mg	
Luteine	100 µg	
Probiotique	10 <sup>7</sup>	

Les produits 1,2 et 3 sont des associations de vitamines, d'oligo-éléments et de minéraux. Ils sont indiqués pour le renforcement des défenses naturelles de l'organisme et pour la prévention ou le traitement de troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré.

### **Discussion sur la composition des produits présentés**

L'association du Zinc à d'autres micro nutriments, comme c'est le cas pour les produits 1 et 2, suggère l'existence possible d'interactions et donc de diminution des effets bénéfiques des micro-nutriments sur l'immunité. Les interactions entre Fer et Zinc, Zinc et phytates, ou Zinc et Calcium sont en effet souvent négligées et se traduisent par une diminution de la bio disponibilité des micro-nutriments, comme par exemple le Fer et le Zinc qui sont antagonistes au niveau de leur absorption (Chung, 2002).

Le produit 1 renferme également du Cuivre dont Bogden (2004) a démontré que l'absorption est diminuée en présence de fortes doses de Zinc.

Les produits 1 et 2 renferment cependant des quantités modérées de Zinc (< 15 mg/capsule pour chacun) ce qui laisse supposer, d'après les résultats obtenus au cours de cette thèse, que les effets bénéfiques des autres micro-nutriments sur l'immunité ne sont pas abolis.

A noter que certaines suppléments destinées aux personnes âgées, comme le produit 2 associent les micro nutriments aux pré biotiques. Les pré biotiques sont des micro organismes qui, ingérés en certaine quantité, sont capables de stimuler la réponse immunitaire (Cunningham-Rundles, 2004). Les bactéries les plus utilisées sont *Lactobacilli* et *Bifidobacteri*. Pour stimuler leur croissance, ces bactéries ont besoin de fermenter de courtes chaines de carbohydrates appelés pro biotiques, ce que sont les fibres, le fructo-oligo-saccharide ou le lactulose.

L'intérêt des probiotiques réside dans leur capacité à augmenter l'activité immunitaire (Cunningham-Rundles, 2004).

Ils augmentent en effet la sécrétion d'immunoglobuline A (Ig A) chez des enfants supplémentés avec *Lactobacillus* en corrélation avec une diminution de la durée des diarrhées par rapport au groupe placebo (Lopez-Varela, 2002).

Il est aussi démontré qu'une consommation de *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidobacterium bifidum* augmente l'activité phagocytaire de granulocytes (immunité non spécifique) (Lopez-Varela, 2002).

A noter également que l'ingestion de yaourt stimule la production de cytokines dont l'Interféron par les monocytes (Lopez-Varela, 2002).

Les prébiotiques sont donc capables de protéger la barrière muqueuse des personnes âgées en stimulant la production d'Ig A, en induisant la production de cytokines spécifiques et en colonisant les muqueuses intestinales par compétition avec les autres micro-organismes. (Cunningham-Rundles, 2004)

Les micro-nutriments ne sont donc pas les seuls nutriments à présenter un intérêt pour l'immunité des personnes âgées. Leur association avec des probiotiques peut s'avérer intéressante pour envisager de majorer la stimulation de l'immunité des personnes âgées par la nutrition.

Thèse soutenue par : **Stéphanie Balmont**

Titre : **Intérêt des micro nutriments pour l'immunité de la personne âgée**

## CONCLUSION

Les personnes âgées constituent un groupe de population spécifique pour lequel les micro nutriments jouent un rôle déterminant dans le fonctionnement du système immunitaire. Les carences nutritionnelles observées fréquemment chez le sujet âgé entraînent un déficit immunitaire, déficit qui est proportionnel à l'intensité de la carence et qui s'additionne au déficit immunitaire lié au vieillissement. Cet effet cumulatif peut aboutir à une profonde insuffisance fonctionnelle du système immunitaire.

Cette altération de l'immunité se caractérise principalement par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire et atteint dans une moindre mesure l'immunité à médiation humorale et l'immunité non spécifique.

Les conséquences se traduisent, sur le plan clinique, par une augmentation de la prévalence des infections, des maladies chroniques et de la mortalité des personnes âgées.

De fait, l'existence d'une corrélation entre carence en micro nutriments et déficit de l'immunité a permis de se demander si une intervention nutritionnelle par supplémentation de micro nutriments peut contribuer à prévenir plusieurs états pathologiques, à ralentir l'évolution de certaines maladies ou à favoriser le rétablissement plus rapide des malades chez les personnes âgées (Regnault, 2002 ; Pahlavani, 2004).

La plupart des études concluent que la correction des carences en micro nutriments induit principalement une augmentation de la réponse de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) chez les sujets âgés fragiles et même chez les sujets âgés en bonne santé. Cela se traduit, sur le plan clinique, par une diminution de l'incidence et de la durée des infections, notamment des infections respiratoires. Elle permet aussi d'augmenter la réponse humorale après vaccination contre la grippe (Chandra, 2002 ; Ahluwalia, 2004).

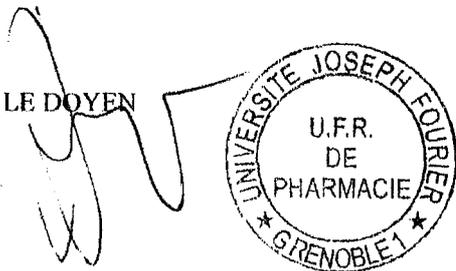
Cependant, beaucoup d'inconnues demeurent encore concernant les apports nutritionnels des personnes âgées car les effets à long terme d'une supplémentation chez les sujets âgés non carencés ne sont pas encore clairement établis. De plus, certaines études ont mis en évidence des effets potentiellement délétères d'une sur-consommation en micro nutriments (Marcos, 2003).

Néanmoins, on peut aujourd'hui affirmer que la correction des déficits immunitaires du sujet âgé est certainement une thérapeutique à envisager en ce début du 21<sup>e</sup> siècle (Lesourd, 2004). Le rétablissement de la fonction du système immunitaire par les micro nutriments améliore la santé des personnes âgées et donc participe à une meilleure qualité de vie. A noter également que la correction des déficits immunitaires diminue le nombre et la durée d'hospitalisation des personnes âgées et donc participe à une économie du coût de la santé. Des études complémentaires sont cependant encore nécessaires si l'on veut mieux cerner les effets des micro nutriments sur l'Immunité des personnes âgées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13 mars 2006

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADACHI (1997) Depressed natural killer cell activity due to decreased natural killer cell population in a vitamin E-deficient patient with Shwachman syndrome: reversible natural killer cell abnormality by alpha-tocopherol supplementation. *Eur J Pediatr.* Jun;156(6):444-8.
2. ADOLFSSON (2001) Vitamin E-enhanced IL-2 production in old mice: naive but not memory T cells show increased cell division cycling and IL-2-producing capacity. *J Immunol.* Oct 1;167(7):3809-17.
3. AHLUWALIA (2004) Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *Am J Clin Nutr;*79(3):516-21
4. AHLUWALIA (2004) Aging, nutrition and immune function. *J Nutr Health Aging*;8(1):2-6.
5. ALLEN (1983). Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicité induced by zinc deficiency. *J lab Clin Med.* 102(4) : 577-89.
6. AUKRUST (2000) Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest;*30(3):252-9.
7. BABU (1990) Copper status and function of neutrophils are reversibly depressed in marginally and severely copper-deficient rats. *J Nutr.* 120(12):1700-9.
8. BABU (1990) Respiratory burst and candidacidal activity of peritoneal macrophages are impaired in copper-deficient rats. *J Nutr.* 120(12):1692-9.

9. BAE (1993) Retinoic acid-induced HL-60 cell differentiation is augmented by copper supplementation. *J Nutr.* 123(6):997-1002.
10. BEACH (1980) Impaired immunologic ontogeny in postnatal zinc deprivation. *J Nutr.* 1980 Apr;110(4):805-15.
11. BEARD (2001) Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 131(2S-2):568S-579S; discussion 580S.
12. BECK (1998) Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB J.* 12(12):1143-9.
13. BECK(2001) Antioxidants and viral infections: host immune response and viral pathogenicity. *J Am Coll Nutr* 20(5 Suppl):384S-388S; discussion 396S-397S
14. .BECK (2003) Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr.* 133(5 Suppl 1):1463S-7S.
15. BEHARKA (1997) Macrophage prostaglandin production contributes to the age-associated decrease in T cell function which is reversed by the dietary antioxidant vitamin E. *Mech Ageing Dev.* Feb;93(1-3):59-77.
16. BERNSTEIN (1995) lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in normal subjects and in patients with chronic stable asthma *Arch Intern Med.* 3;155(3):271-6
17. .BOGDEN (2004) Influence of zinc on immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging.*;8(1):48-54.
18. BROOME(2004) An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 80(1):154-62.

19. BURNS (2004) Effects of aging on immune function. *The journal of nutrition, Health & aging*, vol.8, Number 1
20. BUSSIÈRE & AL.(1995) Triglyceride-rich lipoproteins from magnesium-deficient rats are more susceptible to oxidation by cells and promote proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Magnes Res.* 8(2):151-7.
21. BUSSIÈRE & AL.(2002) Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during Mg deficiency in rats and inhibition by high Mg concentration. *Br J nutr.* 87 :107-113
22. CAKMAN (1997) Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res.* Aug;17(8):469-72.
23. CAMPO (2001) Zinc inhibits the mixed lymphocyte culture. *Biol Trace Elem Res.* 2001 Jan;79(1):15-22.
24. CHANDE (1992) A trial of nebulized magnesium sulfate to reverse bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Emerg Med.* 21(9):1111-5.
25. CHANDRA (1997) Nutrition and the immune system : an introduction. *Am J clin Nutr.* 66 : 460S-3S.
26. CHANDRA (2002) Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr.* Aug;56 Suppl 3:S73-6.
27. CHAPPUIS P.(1991) *Les oligo-éléments en nutrition et en thérapeutique.* Lavoisier, Tec & Doc, 643 pp.
28. CHAVAKIS (1999) Molecular mechanisms of zinc-dependent leukocyte adhesion involving the urokinase receptor and beta2-integrins. *Blood.* 1;93(9):2976-83.

29. CHIEN & AL.(1999) Fas-induced B cell apoptosis requires an increase in free cytosolic magnesium as an early event.J Biol Chem. 12;274(11):7059-66.
30. CHUNG (2002) A single 60-mg iron dose decreases zinc absorption in lactating women.J Nutr.;132(7):1903-5.
31. CHU(2004) Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer.Free Radic Biol Med. 15;36(12):1481-95.
32. CLOHESSY (1995) Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. Scand J Immunol.42(5):551-6.
33. CUNNINGHAM-RUNDLES (2004) The effect of aging on mucosal host defense.J Nutr Health Aging. 2004;8(1):20-5.
34. DANIEL KG(2004) Copper storage diseases: Menkes, Wilsons, and cancer.Front Biosci. 1;9:2652-62.
35. DARDENNE (1982) Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. Proc.Natl.Sci.USA. Vol.79,pp.53è0-5373.
36. DARDENNE (2002) Zinc and immune function.Eur J Clin Nutr. Aug;56 Suppl 3:S20-3.
37. DE LA FUENTE (1998) Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E.Can J Physiol Pharmacol. Apr;76(4):373-80.
38. DE WAART (1997) Effect of 3 months vitamin E supplementation on indices of the cellular and humoral immune response in elderly subjects.Br J Nutr. Nov;78(5):761-74.
39. DE WAZIERES (2001) Le vieillissement immunitaire. Ann Biol. Cli. Vol. 59, n°4, juillet-aout 2001

40. DOMINGO(1994) Mutation rates and rapid evolution of A viruses.In the evolutionary Biology of Viruses(Morse, S.S. ed)pp.161-184, Raven press,Ltd,New York
41. DOUGLAS (2000) Vitamin C for preventing and treating the common cold.Cochrane Database Syst Rev.:(2):CD000980. Review
42. DRIESSEN (1994) Induction of cytokines by zinc ions in human peripheral blood mononuclear cells and separated monocytes.Lymphokine Cytokine Res. Feb;13(1):15-20.
43. DRIESSEN (1995) Zinc regulates cytokine induction by superantigens and lipopolysaccharide.Immunology. Feb;84(2):272-7.
44. DURLACH(2000) Le Mg en pratique hospitalière. Paris : LB Baillière EM
45. EBERT-DUMIG (1999) Expression of selenoproteins in monocytes and macrophages-implications for the immune system.Med Klin (Munich). 15;94 Suppl 3:29-34.
46. ELIN (1975) The effect of magnesium deficiency in mice on serum immunoglobulin concentrations and antibody plaque-forming cells.Proc Soc Exp Biol Med. 148(3):620-4.
47. ERICKSON & AL. (2000) Micronutrients and innate immunity.J Infect Dis.182 Suppl 1:S5-10.
48. FAILLA (1993) Copper repletion restores the number and function of CD4 cells in copper deficient rats. J Nutr. 123 : 991-6
49. FANTIDIS(1995) Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks.J R Soc Med.88(8):441-5
50. FAVIER (1995) Les oligo-éléments en nutrition thérapeutique. Eds. Editions Médicales internationales, Lavoisier, Paris, 213-233.

51. FISHBANE (1999) Review of issues relating to iron and infection. *Am J Kidney Dis.* 34(4 Suppl 2):S47-52.
52. Fortes & al. (1998) The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *J Am Geriatr Soc.* 46(1):19-26.
53. FOSMIRE (1990) Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr.* Feb;51(2):225-7.
54. FRAKER (2000) The dynamik link between the Integrity of the immune system and Zinc status. *The american society for nutritional sciences.* 130 : 1399S-1406S.
55. FRAKER (2004) Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.*;24:277-98. Review.
56. FRANKENBURG (1998) Vitamin A inhibits cytokines produced by type 1 lymphocytes in vitro. *Cell Immunol*;185(1):75-81.
57. FULOP (1999) Relationship between the response to influenza vaccination and the nutritional status in institutionalized elderly subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Feb;54(2):M59-64.
58. GALAN (1992) Interleukin 2 production in iron-deficient children. *Biol Trace Elem Res*;32:421-6.
59. GALAN (1997) Effects of trace element and/or vitamin supplementation on vitamin and mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly long term-hospitalized subjects. *Geriatric Network MIN. VIT. AOX.* *Int J Vitam Nutr Res.*;67(6):450-60.
60. GALAN (2001) Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr.* 4(2B):537-45.
61. GALLAND (1988) Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium* 7(5-6):290-9.

62. GENGBACH (1997) The effects of copper deficiency with or without high dietary iron or molybdenum on immune function of cattle. *J Anim Sci.* 75(5):1400-8.
63. GIANNAKIS (1991) Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-dependent nuclease: tissue distribution, relationship to inter-nucleosomal DNA fragmentation and inhibition by Zn<sup>2+</sup>. *Biochem Biophys Res Commun.* Dec 16;181(2):915-20.
64. GIRODON (1997) Effect of a two-year supplementation with low doses of antioxidant vitamins and/or minerals in elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters. *J Am Coll Nutr.* Aug;16(4):357-65.
65. GIRODON (1999) Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch Intern Med.* Apr 12;159(7):748-54.
66. GOODE (1989) Zinc concentrations in pure populations of peripheral blood neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Ann Clin Biochem.* Jan;26 ( Pt 1):89-95.
67. HADDEN (1995) The treatment of zinc deficiency is an immunotherapy. *Int J Immunopharmacol.* Sep;17(9):697-701
68. HALLQUIST (1992) Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *Am J Clin Nutr.* 79(3):516-21.
69. HARTEL (2004) Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine.* 2004 Aug 21-Sep 7;27(4-5):101-6.
70. HEMILA (2005) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4)
71. HIGUCHI (1991) Anti-neutrophil antibodies in patients with nutritional copper deficiency. *Eur J Pediatr.* 150(5):327-30.

72. HILL (1997) Investigations of the effect of short term change in dietary magnesium intake in asthma. *Eur. Resp. J.* 10 : 2225-2229.
73. HIRASE (1992) Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency: role of copper in normal hematopoiesis. *Acta Haematol.* 87(4):195-7.
74. HOAG (2002) Retinoic acid enhances the T helper 2 cell development that is essential for robust antibody responses through its action on antigen-presenting cells. *J Nutr.*;132(12):3736-9.
75. HOEGY (2005) Binding of iron-free siderophore a common feature of siderophore outer membrane transporters of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem.* 22;
76. HOPKINS & AL. (1997) Copper deficiency reduces Interleukin-2 (IL-2) production and IL-2 ARNm in Human T-lymphocytes. *The journal of nutrition.* Vol127 N°2pp257-262.
77. HUANG (2000) Copper deficiency suppresses effector activities of differentiated U937 cells. *Journal of nutrition.* 130 : 1536-1542
78. HUJANEN (1995) Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis induced by zinc, copper and nickel in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 19;1245(2):145-52.
79. ISHIGURO & AL.(2000). Low extra cellular Mg concentrations suppress phagocytosis in vitro by alveolar macrophages from rats. *Magnesium Res.* 13 : 11-18.
80. ISHIZAKA(1970) Mechanisms of passive sensitization : Presence of IgE molecule on human leukocytes. *J Immunol.* 105 : 175-180.
81. JASON (2001) The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol.* 126(3):466-73.

82. JASON (2001) Vitamin A levels and immunity in humans. *Clin Diagn Lab Immunol.* 9(3):616-21.
83. JOHNSON (2000) Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. *Arch Environ Contam Toxicol.* 39(2):243-50.
84. KABASHIMA (2002) Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med.* 31(3):175-80.
85. KARIMBAKAS (1998) Arrested maturation of granulocytes in copper deficient mice. *J Nutr.* 128(11):1855-60.
86. KEEN (1990) Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr.* 10 : 415-31
87. KEMP (1994) Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on regional haemodynamic responses to MgSO<sub>4</sub> in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 111(1):325-31
88. KENT L. ERICKSON, EDWARD A., MEDINA AND NEIL E. HUBBARD (2000). Micronutrients and innate immunity. *The journal of infection diseases.* 182(suppl):S5-10
89. KHASSAF (2003) Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol.* 2003 Jun 1;549(Pt 2):645-52. Epub 2003 Apr 11.
90. KIREMIDJIAN (1992) Regulation of cellular immune responses by selenium. *Biol Trace Elem Res.* 33:23-35
91. KIREMIDJIAN (1994) Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res.* 1994 Apr-May;41(1-2):115-27. Erratum in: *Biol Trace Elem Res* 46(1-2):183.

92. KIREMIDJIAN (1996) Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells. *Biol Trace Elem Res.* 52(3):227-39.
93. KISTERS (2004) Early-onset increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in SHR versus WKY. *Magnes Res.* 17(4):264-9.
94. KUVIBIDILA (2003) Effects of iron deficiency on the secretion of interleukin-10 by mitogen-activated and non-activated murine spleen cells. *J Cell Biochem.* 1;90(2):278-86.
95. KUVIBIDILA (1999) In vivo and in vitro iron deficiency reduces protein kinase C activity and translocation in murine splenic and purified T cells. *J Cell Biochem* 1;74(3):468-78
96. LASTRA (2001) Zinc intervention on macrophages and lymphocytes response. *J Trace Elem Med* 15(1):5-10.
97. LE MOEL (1998) Le statut vitaminique. *Ed. Medicales internationales* 12-12.
98. LENTON (2003) Vitamin C augments lymphocyte glutathione in subjects with ascorbate deficiency. *Am J Clin Nutr.* Jan;77(1):189-95.
99. LESOURD (1990) le vieillissement immunologique, influence de la denutrition. *Ann. Biol. Clin.*, 48, 309-318
100. LESOURD (2004) Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging.*;8(1):28-37.
101. LI WEBER (2002) Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol* Sep;32(9):2401-8.

102. LOMINADZE (2004) Proinflammatory effects of copper deficiency on neutrophils and lung endothelial cells. *Immunol Cell Biol.* 82(3):231-8.
103. LOPEZ (2002) Functional foods and the immune system: a review. *Eur J Clin Nutr.* Aug;56 Suppl 3:S29-33.
104. LUKASEWYCZ(1985) Alterations in lymphocyte subpopulations in copper-deficient mice. *Infect Immun.*48(3):644-7.
105. LUKASEWYCZ(1990) The immune response in copper deficiency. *Ann N Y Acad Sci.*587:147-59.
106. MAIER & AL.(1997).Serum from magnesium-deficient rats affects endothelial cells in culture : role of hyperlipemia and inflammation. *J.Nutr.Biochem.* 9 : 17-22.
107. MAK & AL.(1997).Activation of the neutrophils and loss of plasma glutathione during Mg deficiency-modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Mol.Cell.Biochem.*176 : 35-39.
108. MALPUECH-BRUGÈRE (2002). Inflammation response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim.Biophys.Acta.*1501 : 91-98
109. MALPUECH-BRUGÈRE (1999). Accelerated thymus involution in magnesium-deficient rats is related to enhanced apoptosis and sensitivity to oxidative stress. *Br.J.nutr.*81 : 405-411.
110. MALPUECH-BRUGÈRE (1998).Early morphological and immunological alterations in the spleen during Mg deficiency in the rat. *Biochem Res.* 11 : 161-169
111. MEYDANI (1990) Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* Sep;52(3):557-63.

112. MARCOS (2003) Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr. Sep;57 Suppl 1:S66-9.*
113. MEYDANI (1997) Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA. May 7;277(17):1380-6.*
114. MEYDANI (1998) Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr;68(2):311-8.*
115. MEYDANI (2001) Antioxidants and immune response in aged response. *Am. J. Clin. Nutr. 62,S6,1462S-67.*
116. MEYDANI (2004) Vitamin E and respiratory infection in the elderly. *Ann N Y Acad Sci Dec;1031:214-22.*
117. MEYDANI (2005) Vitamin E and respiratory infection in the elderly. *Ann N Y Acad Sci. Dec;1031:214-22.*
118. MILLER (1991) Aging and immune function. *Int Rev Cytol. 1991;124:187-215.*
119. MIRCETIC (2001) Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma. *Clin Chim Acta.312(1-2):197-203*
120. MOCCHEGIANI (1995) Age-related thymus involution: zinc reverses in vitro the thymulin secretion defect. *Int J Immunopharmacol. Sep;17(9):745-9.*
121. MONGET (1996) Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. *The Geriatrie/Min. Vit. Aox Network. Eur J Clin Nutr. Jul;50(7):443-9.*

122. MORIGUCHI (1998) The role of vitamin E in T-cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. *Biofactors*. ;7(1-2):77-86.
123. MORIGUCHI (2000) Vitamin E and immunity. *Vitam Horm.*;59:305-36.
124. MOULDER (1989) Experimental zinc deficiency: effects on cellular responses and the affinity of humoral antibody. *Clin Exp Immunol*. Aug;77(2):269-74.
125. NADLER (1987) Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension*.9(4):379-83.
126. OPPENHEIMER (2001) Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*.131(2S-2):616S-633S; discussion 633S-635S.
127. ORSI (2004) The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives. *Biometals*.17(3):189-96.
128. PAHLAVANI (2004) Influence of caloric restriction on aging immune system. *J Nutr Health Aging*.8(1):38-47.
129. PALLAST (1999). Effect of 50- and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *Am J Clin Nutr*. Jun;69(6):1273-81.
130. PAN (2000) Effect of copper deficiency on oxidative DNA damage in Jurkat T-lymphocytes. *Free Radic Bio Med*. 1 : 25(5) : 824-30
131. PARK (2003) Effect of vitamin E supplementation on antioxidant defense systems and humoral immune responses in young, middle-aged and elderly Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. Apr;49(2):94-9.
132. PERCIVAL (1998) Copper and immunity. *Am J nutr*. 67(suppl) : 1064S-8S.

133. PETRAULT (2002) Changes in gene expression in rat thymocytes identified by cDNA array support the occurrence of oxidative stress in early magnesium deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2;1586(1):92-8.
134. PONKA (1998) Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol.* 35(1):35-54.
135. PRASAD (1998). Zinc and immunity. *Mol cell Biochem.*188 (1-2) : 63-9
136. PRASAD (2000) Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* Sep;182 Suppl 1:S62-8.
137. PROHASKA (2004) Intracellular copper transport in mammals. *J Nutr.* 134(5):1003-6
138. PROVINCIALI ( 1997) Effect of melatonin and pineal grafting on thymocyte apoptosis in aging mice. *Mech Ageing Dev.* Sep 9;90(1):1-19.
139. RAJAGOPALAN ( 1995) The Ig-related killer cell inhibitory receptor binds zinc and requires zinc for recognition of HLA-C on target cells. *J Immunol.* Nov 1;155(9):4143-6
140. RAHMAN (1997) Effect of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo. *Am J Clin Nutr.*65(1):144-8.
141. RAVAGLIA (2000).Effect of micronutrients status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged > 90 years. *Am J cli nutr.* Vol.71,N°2, 590-598.
142. RAYMAN(1997) Dietary selenium: time to act. *BMJ.* 1997 Feb 8;314(7078):387-8
143. RAYMAN(2000) The importance of Selenium in Human Health. *Lancet* 356,233-241

144. REGNAULT (2002) Nutrition et Immunité.NAFAS Science. 7,28-39.
145. RIJKERS (1993) Intracellular magnesium movements and lymphocyte activation. Magnes Res. 6(3):205-13.
146. RINK. (2003). Zinc-altered immune function . The american society for nutritional sciences. 133 : 1452S-1456S.
147. RINK (2000). Zinc-altered immune function and cytokine production. J. Nutr.130(5S suppl.) : 1407S-11S
148. ROSS (1992) Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response.Proc Soc Exp Biol Med.;200(3):303-20.
149. ROSS (1996) Vitamin A deficiency and retinoid repletion regulate the antibody response to bacterial antigens and the maintenance of natural killer cells.Clin Immunol Immunopathol. 80(3 Pt 2):S63-72.
150. ROY (1994) Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression.Biol Trace Elem Res. Apr-May;41(1-2):103-14. Erratum in: Biol Trace Elem Res. 46(1-2):183.
151. SAFIR (2003) The effect of selenium on immune functions of J774.1 cells.Clin Chem Lab Med..41(8):1005-11.
152. SALGUEIRO (2000) Zinc status and immune system relationship: a review.Biol Trace Elem Res. Sep;76(3):193-205.
153. SAVINO (2002). The thymus gland is a target in malnutrition.Eur J Clin Nutr. 56 Suppl 3:S46-9.

154. SERAFINI (2000) Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. *Int J Dev Neurosci.* Jul-Aug;18(4-5):401-10.
155. SERGEANT (1995) Iron and copper requirements for proliferation and differentiation of a human promyelocytic leukemia cell line (HL-60). *J Cell Physiol.* Jun;163(3):477-85.
156. SCHLESINGER (1993) Zinc supplementation impairs monocyte function. *Acta Paediatr.* 82(9):734-8.
157. SCHUSCHKE (1994) Dietary copper deficiency increases the mast cell population of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 207(3):274-7.
158. SCHUSCHKE (2000) Endothelial cell calcium mobilization to acetylcholine is attenuated in copper-deficient rats. *Endothelium.* 7(2):83-92.
159. SCHUSCHKE (2002) Tissue-specific ICAM-1 expression and neutrophil transmigration in the copper-deficient rat. *Inflammation.* 26(6):297-303.
160. SCRIMSHAW (1997). Synergism of nutrition, infection and immunity : an overview. *Am J clin nutr.* 66 ; 464S-77S.
161. SEMBA (1999) Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proc Nutr Soc.* 58(3):719-27.
162. SERGEANT (1995) Iron and copper requirements for proliferation and differentiation of a human promyelocytic leukemia cell line (HL-60). *J Cell Physiol.* 163(3):477-85.
163. SHANKAR (1998) Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection *Am J Clin Nutr.* Aug;68(2 Suppl):447S-463S.

164. SHERMAN (1992) Zinc, copper, and iron nutriture and immunity. *J Nutr.* Mar;122(3 Suppl):604-9.
165. SHI & AL (1998) Energy restriction and zinc deficiency impair the functions of murine T cells and antigen-presenting cells during gastrointestinal nematode infection. *J Nutr.* Jan;128(1):20-7.
166. SILVERMAN (2002) IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest.* Aug;122(2):489-97.
167. SINGH & AL (1991) Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. *Am J Clin Nutr.* Jan;53(1):126-31.
168. SOLOMONS (1998) Mild human zinc deficiency produces an imbalance between cell-mediated and humoral immunity. *Nutr Rev.* Jan;56(1 Pt 1):27-8.
169. SPEAR (1992) Iron deficiency alters DMBA-induced tumor burden and natural killer cell cytotoxicity in rats. *J Nutr.* 122(1):46-55.
170. STEPHENSEN (2001) Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr.*;21:167-92.
171. STEPHENSEN (2004) Vitamin A deficiency increases the in vivo development of IL-10-positive Th2 cells and decreases development of Th1 cells in mice. *J Nutr.*;134(10):2660-6.
172. SUNDSTROM (1997) The Co-crystal structure of staphylococcal enterotoxin type A with Zn<sup>2+</sup> at 2.7 Å resolution. Implications for major histocompatibility complex class II binding. *J Biol Chem.* Dec 13;271(50):32212-6.
173. TALBOTT (1987) Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr.* Oct;46(4):659-64.
174. TAM (2003) Possible role of Magnesium. *Eur J clin Nutr.* 57 : 1193-1197.

175. TUCKER(1995) Micronutrient status and aging.Nutr Rev. Sep;53(9 Pt 2):S9-15.
176. TWINING (1997) Vitamin A deficiency alters rat neutrophil function.J Nutr. Apr;127(4):558-65
177. VALLEE & FALCHUK (1990) Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins.Biochemistry. Jun 19;29(24):5647-59
178. VILLAMOR (2000) Vitamin A supplementation: implications for morbidity and mortality in childrenJ Infect Dis. 2000 182 Suppl 1:S122-33
179. VOHRA (1990) Improvement of neutrophil migration by systemic vitamin C in neonates.J Perinatol. 1990 Jun;10(2):134-6.
180. WALKER (2000) Effects of iron overload on the immune system.Ann Clin Lab Sci30(4):354-65.
181. WANDERSMAN (2004) Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores.Annu Rev Microbiol58:611-47.
182. WARD (2002) Lactoferrin and host defense.Biochem Cell Biol. 80(1):95-102.
183. WEBER (1996) Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers.Circulation, 93(8):1488-92.
184. WEGLICKI & AL.(1992) Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin.Mol Cell Biochem. 25;110(2):169-73.
185. WEGLICKI & AL.(1996) Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice.Magnes Res.9(1):3-11



186. WELLINGHAUSEN (1997). Zinc inhibits interleukin-1 dependant T cell stimulation. *Eur J Immunol.*27(10)2529-35.
187. WIDLAK (2001) Ionic and cofactor requirements for the activity of the apoptotic endonuclease DFF40/CAD. *Mol Cell Biochem.* Feb;218(1-2):125-30
188. .YAMAMOTO (1999). Role of mast cells as trigger of inflammation in *Helicobacter pylori* infection. *J.Physiol.*"Pharmacol.50 : 17-23.
189. ZHAO & ROSS (1994) The role of vitamin A in natural killer cell cytotoxicity, number and activation in the rat. *Nat Immun.*;13(1):29-41
190. ZHIXIN (2000).Copper deficiency supresses effector activities of differencitated U937 cells. *Journal of nutrition.* 130 : 1536-1542

UNICEF 1998 <http://www.unicef.org/french/sowc98/f078.htm> (Mai 2005)



# Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



