
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Compléments alimentaires et vaccinovigilances

Présenté par : BOUSSOUF Soumia

Le 20/06/2022

LOUAHEM Ines

Encadreur : MR BELMAHI .H (Professeur-CHU Constantine).

Examineur 1 : MR BELABED .K (Professeur-CHU Constantine).

Examineur 2 : BENHAMDI .A (Maitre de conférences B- UFC Constantine).

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciement

A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible

Nos remerciements s'adressent d'abord à ALLAH le tout puissant et à son prophète MOHAMMED (paix et salut sur lui) pour les chances qui nous ont été offertes pour réaliser ce travail.

Nous tenons par la suite à remercier le Docteur Belmahi M.H en sa qualité d'encadreur, pour toute l'orientation, l'aide et le soutien qui nous a apporté lors de la réalisation de ce mémoire. Ainsi que pour ses précieux conseils et ses encouragements durant toutes les années d'études.

On remercie, Le président et tous les membres du jury qui nous font l'honneur d'évaluer notre travail.

On tient aussi à remercier monsieur le chef du département de la Biologie appliquée à l'Université Mentouri de Constantine ainsi que tout le personnel et les enseignants du département pour leur soutien inestimable.

A tous nos enseignants qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour.

Merci pour votre soutien

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier mon encadreur de mémoire MR Belmahi chef de laboratoire de toxicologie CHU Constantine pour m'avoir guidé, encouragé, conseillé tout en me laissant une grande liberté et en me faisant l'honneur de me déléguer plusieurs responsabilités dont j'espère avoir été à la hauteur je voudrais également témoigner ma gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port.

Mes remerciements vont également à tout les profs de ma carrière universitaire pour la gentillesse et la patience qu'il ont manifestées à mon égard durant toutes ces années tronc commun et spécialité précisément

Je passe ensuite une dédicace spéciale a mes chères parents pour leur assistance bien matériel et surtout morale et pour leurs encouragements qui m'ont permis de faire ce mémoire de fin d'études dans de bonnes conditions.

je remercie chaudement, mon cher fiancé qui a était toujours la pour moi et le reste de la famille.

Soumia Boussouf.

Dédicaces

Je tiens c'est avec grande plaisir, en témoignage de mon profond amour, estime, respect et une immense joie, que je dédie ce mémoire :

À ma très chère Maman « DJAMILA », Maman, je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. Si j'en suis arrivée là, ce n'est que grâce à toi maman adorée. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie. Je t'aime très fort.

À mon très cher père « RABAH », Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À mon très cher mari « ABDELALI », pour son soutien moral, merci d'avoir toujours été présents, et de m'avoir très

souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours. Je vous souhaite le meilleur dans la vie.

À mes très chers frères « MOHAMED et AMMAR et ADEM », vous avez toujours été des meilleurs frères. Vos grands cœurs, Mon amour pour vous est si profond.

Merci à toutes les personnes ayant apporté leur soutien et ayant contribué de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

LOUAÏEM. INES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Synthèses bibliographiques

I	Définitions :	2
I.1	Le complément alimentaire:.....	2
I.2	Le vaccin:.....	3
I.3	La vaccinovigilance:.....	3
II.	Classification des compléments alimentaires:	4
II.1	Les nutriments : vitamines et minéraux:	4
II.1.1	Les vitamines:.....	4
II.1.2	Les minéraux et les oligo-éléments:.....	4
II.2	Les substances à but nutritionnel ou physiologique:	5
II.3	Plantes ou préparations de plantes:.....	5
II.4	Autres ingrédients:.....	5
III.	Compléments :	5
III.1	Vitamine D :.....	5
III.1.1	Définition :	5
III.1.2	Propriétés physico-chimique de la vitamine D :	6
III.1.3	Mécanismes d'action :	8
III.1.4	Source de complémentation :	10
III.1.5	Risques de la vitamine D :.....	11
III.2	Zinc :.....	13
III.2.1	Définition :	13
III.2.2	Propriété physico-chimique:.....	13
III.2.3	Mécanisme d'action :.....	14
III.2.4	sources de complémentation :.....	17
III.2.5	Risques:.....	18
III.3	Magnésium :.....	19
III.3.1	Définition :	19

Table des matières

III.3.2	Propriétés physico-chimique:	19
III.3.3	Mécanisme d'action :	21
III.3.4	Source de complémentation :	26
III.3.5	Risques:	28
IV.	Interactions :	29
IV.1	Interaction des compléments alimentaires avec médicaments:	29
IV.2	Interaction des compléments alimentaires avec plantes médicinales:	30
IV.3	Interaction entre les compléments alimentaires:	31
V.	La relation entre compléments alimentaires et pathologie infectieuses:	31
VI.	Relation entre complément alimentaire et vaccinovigilance	34
VII.	Enquête épidémiologique:	38
VII.1	Enquête auprès des officines de Constantine:	38
VII.1.1	Méthodologie de travail:	38
VII.1.2	Inventaire des produits :	39
VII.1.3	Analyses des données:	45
VII.2	Discussion :	53
	Conclusion	54
	Références bibliographiques	55
	Annexe	
	Résumé	
	ملخص	
	Abstract	

°C : degré Celsius

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANC : des apports nutritionnels conseillés

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

ARN : Acide ribonucléique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ATP : adénosine triphosphate

CA : Complément(s) Alimentaire(s)

CCS : Le Conseil Supérieur de la Santé

Cellules NK : cellules natural killer

Cellules Th1 : lymphocyte T auxiliaire

CGP: cytosine-phosphate-guanine

CH₃ OH : méthanol

Covid-19 : maladie à corona virus 2019

Croissance GH : croissance growth hormone.

Cu : Cuivre

DAN: Deoxyribonucleic acid

DHC: 7-dehydrocholesterol

E. coli : Escherichia coli

EAT 2 : étude de l'alimentation totale

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

Liste des abréviations

EFSA : autorité européenne des aliments

ERP57 : Endoplasmic reticulum protein 57

FDA : Food and drug administration

Fe : Fer

GRP58: Glucose-regulated Protein 58

HAT: Histone acétylase

HDAC: Histone désacétylation

HDL : lipoprotéine de haute densité

HMG-CoA :hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgG : immunoglobulines G

IL-1 : interleukine 1

IL-6 : interleukine 6

INCA2 : étude individuelle nationale de la consommation alimentaire

LCAT : lécithine cholestérol acyltransférase

Lymphocytes T : lymphocytes thymus.

MERS-Cov : corona virus du syndrome respiratoire du moyen-orient

Mg : magnésium

MRNA: Micro Ribonucleic Acid

Ng/ml: Nanogramme par litre

NMDA : récepteur au N-méthyle-D-aspartate

Nmol/L: Nanomol/litre

Liste des abréviations

OH : hydroxyle

OH: Hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale du Santé

Pdia3 : protein disulfide isomerase family A member 3

RxR: Renitinoïd X Receptor

RXRVDR: Hétérodimère

SARS-Cov : corona virus du syndrome respiratoire aigu sévère

Se : Sélénure

SH : système harmonisé

SNC : système nerveux central

TLR : récepteur Tolle-like

TNF : facteur de nécrose tumorale

TNF- α : facteur de nécrose tumorale

UI: Unité internationale

UV: Ultra violet

VDBP : vitamine d binding protéine

VDR : récepteur de la vitamine D

VDRE: Élément de réponse à la vitamine D

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Zn : Zinc

Liste des figures

<i>Figure 1: Mécanisme d'action de la 1,25(OH)₂ vitamine D3 [17]</i>	8
<i>Figure 2: L'activation de récepteur NMDA par Magnésium [49].</i>	22
<i>Figure 3: La relation entre Magnésium et diabète [52]</i>	23
<i>Figure 4: Suivi des cas effets indésirables vaccin COVID19 ANSM [69]</i>	34
<i>Figure 5: Origine de fabrication</i>	45
<i>Figure 6: Les formes galéniques</i>	46
<i>Figure 7 : Selon le l'âge</i>	47
<i>Figure 8: Selon les contres indications</i>	48
<i>Figure 9: Selon les types des contres- indications</i>	49
<i>Figure 10: Selon les compositions</i>	50
<i>Figure 11: selon l'allégation</i>	51
<i>Figure 12: selon le dosage</i>	52

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Propriétés physico-chimique de la vitamine D</i>	7
<i>Tableau 2: Principales sources alimentaires de la vitamine D3</i>	10
<i>Tableau 3: Concentration sériques de 25(OH)D et leur interprétation</i>	11
<i>Tableau 4: Facteur associées a un risque accru de grave carence en vitamine D et en présence des quels un dosage de la concentration sérique de 25(OH)D est indiqué</i>	12
<i>Tableau 5: Propriété Physique et chimique du Zinc</i>	14
<i>Tableau 6: Propriété Physico-chimique du Magnésium</i>	20
<i>Tableau 7: Produits à base de vitamine D</i>	39
<i>Tableau 8: Produits à base de magnésium</i>	41
<i>Tableau 9: Produits à base de zinc</i>	43
<i>Tableau 10: Origine de fabrication</i>	45
<i>Tableau 12: Selon l'âge</i>	47
<i>Tableau 13: Selon les contre-indication</i>	48
<i>Tableau 14: Selon les types des contres indications</i>	49
<i>Tableau 15: Selon la composition</i>	50
<i>Tableau 16: Selon l'allégation</i>	51
<i>Tableau 17: Selon dosage</i>	52

Introduction

Depuis 10 ans, une nouvelle tendance s'est installée dans les foyers des pays industrialisés, les compléments alimentaires Nouvel Eldorado pour certains, solution miracle ou mode de vie pour d'autres, ces compléments alimentaires connaissent un succès fou. Les hommes et les femmes de tous âges l'adorent. Ce nouveau marché est né sur le principe que l'alimentation actuelle ne peut pas couvrir les apports en nutriments essentiels, alors pourquoi ne pas se focaliser sur l'apport de ces nutriments pour combler ce manque ? Il y a une réaction à l'emballage de ces nutriments dans un format unitaire. Les compléments alimentaires sont nés.

L'utilisation des compléments alimentaires est un phénomène de société qui se repose sur un triptyque Nutrition-santé-longévité pour que l'apparence doit être parfaite. Et quoi de plus rassurant pour prendre soin de soi que de revenir à l'empirique utilisation de la Nature ! Pour ces raisons, la majorité des compléments alimentaires se réclament « d'origine naturelle » et sont labellisés « biologiques ». Selon les laboratoires qui les produisent, ce sont de véritables « suppléments de qualité de vie, source de bien-être, d'augmentation de la capitale beauté et de diminution des facteurs de risque de certaines maladies. » [1].

Dès le début de la pandémie due au virus SARS-Cov-2, d'intenses travaux ont été menés tendant d'une part à développer des traitements de la Covid-19 et d'autre part à la prévenir ou tout du moins à offrir une protection contre le virus. Les succès engrangés par les vaccins sont remarquables alors que la mise au point d'agents thérapeutiques n'a pas encore abouti. Très vite, le monde scientifique a été attentif aux possibles influences de l'alimentation et, en particulier, d'un certain nombre de nutriments connus comme étant des modulateurs des défenses immunitaires. En font partie, plusieurs vitamines (dont A, C, D, E et certaines du groupe B) et oligoéléments (Zn, Se, Cu et Fe) dont les apports alimentaires usuels peuvent s'avérer trop faibles que pour satisfaire l'ensemble des besoins nutritionnels, par exemple en cas d'alimentation mal équilibrée.

L'idée a donc germé selon laquelle l'administration complémentaire des plus puissantes d'entre eux pouvait être un allié efficace dans la prévention et/ou le traitement de la Covid-19. Après une première série de publications basées essentiellement sur des hypothèses théoriques, quelques études d'intervention furent développées. Leur qualité n'atteignait pas les standards scientifiques requis, et/ou le traitement de la Covid-19. Après une première série de publications basées essentiellement sur des hypothèses théoriques, quelques études

d'intervention furent développées. Leur qualité n'atteignait pas les standards scientifiques requis, mais elles furent abondamment évoquées par les media et reprises par certains thérapeutes partisans des approches « naturelles » de la santé et dûment appuyés en cela par les marchands de compléments nutritionnels. Ce n'est que plus tardivement qu'on voit apparaître des réactions plus critiques d'institutions scientifiques et d'Autorités de santé, souvent très négatives et ne considérant uniquement que les aspects thérapeutiques [2].

Dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé menée depuis 2009, constaté que 15 % des hommes et 28 % des femmes prenaient des compléments alimentaires au moins trois jours par semaine, et que 60 % d'entre eux les consommaient régulièrement depuis plus d'un an. Or, 14 comme l'assure Irène Margaritis, responsable de l'unité d'Évaluation sur la nutrition et les risques nutritionnels de l'Anses, « ils sont très loin d'être anodins ! » La encore avec des données à l'appui. Entre décembre 2010 et octobre 2015, 282 signalements d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires ont été jugés recevables par le dispositif de nutrivi-gilance de l'Anses.

En plus de ces potentiels effets indésirables, il y a un risque de surdosage, de compétition -trop d'un minéral peut ainsi freiner l'absorption d'un autre- ou encore d'interactions négatives avec des médicaments [3].

Cependant, si la démarche des consommateurs est louable, encore faudrait-il savoir quand et comment les choisir : à trop vouloir bien faire pour sa santé, on peut obtenir des effets inverses et surtout négatifs pour l'organisme [4].

Dans ce travail, on a choisi de nous focaliser plus sur le rapport bénéfice risque des compléments alimentaires plus particulièrement de leurs relations avec l'immunité.

Vu l'importance et l'actualité de ce sujet, notre travail est subdivisé en deux parties :

la première est une synthèse bibliographique sur les principaux compléments alimentaires et leurs relations avec la pathologie infectieuse ainsi le danger qu'ils représentent pour la santé humaine.

La deuxième partie, elle est réservée à une étude pratique qui prend en charge une enquête épidémiologique sur l'utilisation des compléments alimentaires à Constantine.

*Synthèse
bibliographique*

I Définitions :

I.1 Le complément alimentaire:

Complément alimentaire : « toute substance ou produit transformé, partiellement transformé ou non transformé dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». En 2006, cette définition a été transposée de la directive européenne 2002/46/CE en droit français par le décret 2006-352 publié au J.O. de la République Française, le 20 mars 2006 [5].

Selon le journal officiel de la république Algérienne: En application des dispositions de la loi n° 09-03 du 29 Safar 1430 correspondant au 25 février 2009, susvisée, par le décret exécutif n°12-214 du 23 Joumada Ethania 1433 correspondant au 15 mai 2012, fixant les conditions et les modalités d'utilisation des additifs alimentaires dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine, l'article 3 définit les compléments alimentaires comme : "Des sources concentrées en vitamines et en sels minéraux éléments nutritifs, seuls ou en combinaison, commercialisées sous forme de gélules, comprimés, poudres ou solutions. Ils ne sont pas ingérés sous forme de produits alimentaires habituels mais sont ingérés en petite quantité et dont l'objectif est de suppléer la carence du régime alimentaire habituel en vitamines et/ou en sels minéraux" [6].

Selon FDA : "les compléments alimentaires en partie comme des produits pris par voie orale qui contiennent un « ingrédient alimentaire ». Les ingrédients alimentaires comprennent les vitamines, les minéraux, les acides aminés et les herbes ou plantes médicinales, ainsi que d'autres substances pouvant être utilisées pour compléter le régime alimentaire[7].

I.2 Le vaccin:

La Pharmacopée Européenne définit les vaccins comme « des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active et spécifique contre l'agent infectant ou la toxine ou l'antigène élaborés par celui-ci » Elle précise qu'ils peuvent être constitués par : « des micro-organismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens chimiques ou physiques, des micro-organismes vivants entiers naturellement virulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence [ou] des antigènes extraits des micro-organismes ou sécrétés par des micro-organismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique » [8].

La vaccination consiste à introduire, chez un individu sain, un produit biologique fabriqué à partir de virus ou bactéries. Le vaccin obtenu n'a pas la capacité d'entraîner la maladie mais conserve celle d'induire une réponse immunitaire. La vaccination s'appuie donc sur la propriété de mémoire du système immunitaire adaptatif et permet de développer une immunité à long terme contre les antigènes d'agents pathogènes spécifiques [9].

I.3 La vaccinovigilance:

La vaccinovigilance se définit par l'étude systématique des effets inattendus apparaissant à l'occasion ou dans les suites d'une vaccination effectuée dans des conditions normales d'emploi du vaccin. Elle se distingue de la pharmacovigilance par l'origine biologique du produit vaccinal, le caractère préventif de la vaccination et la modification définitive de l'état initial du sujet vacciné. Partie intégrante de la vaccinologie, elle se préoccupe surtout de l'innocuité vaccinale. Au-delà des effets indésirables connus, répertoriés en vue d'études épidémiologiques, elle concerne surtout les événements post-vaccinaux inattendus, nocifs et indésirables ou au contraire bénéfiques et représente ainsi une vérification permanente de l'expertise clinique initiale. Cette vérification tend aujourd'hui, comme aux Etats-Unis, à prendre la forme d'audit, soit systématique et périodique au bénéfice interne de l'Institut producteur, soit occasionnel lors de litige relatif à la nocivité d'un vaccin sur le terrain. Dès lors, l'audit soit représente une prévention d'une éventuelle phase judiciaire en vue d'une solution amiable, soit en constitue un complément. Elle pourrait bénéficier d'une aide informatisée à l'expertise d'imputabilité, fondée sur une fiche de recueil des données choisie selon son adaptabilité à la diversité des situations cliniques et à un langage informatique décisionnel [10].

La vaccinovigilance vise à améliorer, en amont de la vaccination, la fabrication et le contrôle des vaccins ainsi que la rédaction des notices, en aval, la prescription et l'application, afin d'obtenir une maîtrise suffisante des facteurs de la responsabilité de chaque protagoniste de la vaccination, en particulier du vaccinateur, désormais sous obligation professionnelle de formation permanente[10].

La vaccinovigilance est la science et les activités en rapport avec la détection, l'évaluation, la compréhension, la prévention et la communication des effets indésirables ou autres questions concernant les vaccins et la vaccination [11].

Selon l'OMS : "La vaccinovigilance est la science et les activités de **détection, évaluation, compréhension et prévention** des effets indésirables ou de tout autre problème possiblement relié à un vaccin ou à la vaccination" [12].

II. Classification des compléments alimentaires:

On les classe plusieurs catégories :

II.1 Les nutriments : vitamines et minéraux:

Les vitamines et minéraux sont des éléments indispensables à la construction de notre organisme et à son bon fonctionnement.

II.1.1 Les vitamines:

Même en petites quantités, la plupart des vitamines sont essentielles car, à l'exception de la vitamine D et de la vitamine K, elles ne peuvent pas être synthétisées par notre organisme. Dès lors, si l'alimentation est déséquilibrée, elles doivent être apportées par l'alimentation ou l'AC : les vitamines B sont la vitamine C impliquée dans les fonctions métaboliques, contribuant à réduire la fatigue, indispensable aux défenses naturelles, et les vitamines liposolubles, comme celles utilisées pour la santé visuelle. Vitamine A, vitamine D pour la santé des os et vitamine E aux propriétés antioxydantes [13].

II.1.2 Les minéraux et les oligo-éléments:

Magnésium, calcium, chrome, fer, etc. Les minéraux participent à la croissance des enfants, aux fonctions biologiques, à la régulation de notre métabolisme. Ils peuvent être consommés sous forme de CA pour une action ciblée ou en combinaison pour créer des synergies [13].

II.2 Les substances à but nutritionnel ou physiologique:

Les substances à but nutritionnel ou physiologique sont des substances chimiquement définies, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques. Il s'agit par exemple du lycopène, de la glucosamine ou du chitosan.

II.3 Plantes ou préparations de plantes:

Les plantes et préparations de plantes figurent parmi les ingrédients les plus représentés dans les CA (tout particulièrement les plantes à usage traditionnel). Les plantes sont utilisées soit de façon traditionnelle, par exemple sous forme de poudre, d'extraits secs ou d'extraits aqueux ; soit sous forme de substances isolées des plantes.

II.4 Autres ingrédients:

Il s'agit principalement d'ingrédients d'origine animale non purifiés : la gelée royale ou le cartilage de requin en sont un exemple [13].

III. Compléments :

III.1 Vitamine D :

III.1.1 Définition :

La vitamine D, ou calciférol, n'est pas à proprement parler une vitamine, mais une pré-pro-hormone, physiologiquement synthétisée dans l'épiderme à partir de son précurseur, le 7-déhydrocholestérol, sous l'effet des ultra-violets B (UV-B) [14]. Il se présente sous deux formes : l'ergocalciférol (la vitamine D2) qui se retrouve dans les végétaux et le cholécalciférol (la vitamine D3) provenant des tissus animaux. On la surnomme la « vitamine-soleil » puisque notre peau contient le précurseur de la vitamine D : le 7-déhydrocholestérol. Ce précurseur, sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB), est converti en cholécalciférol (qui a une structure similaire au cholestérol). Celui-ci est inactif. Deux étapes d'hydroxylation sont nécessaires pour le rendre actif : la première a lieu dans le foie où il acquiert un premier groupement hydroxyle (-OH) donnant ainsi la 25-hydroxyvitamine D; il s'agit de la forme dosée communément dans le sang. La deuxième transformation se déroule dans les reins où la molécule reçoit un deuxième groupement hydroxyle [15].

Pour quantifier la vitamine D dans le médicament ou l'alimentation, on utilise l'unité internationale (UI) ou le microgramme ; la concentration sanguine est les vitamines 13 exprimée en nanomole par litre (nmol/l) ou en nanogramme par millilitre (ng/ml). Ces unités sont liées par la relation : $100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$ $1 \text{ nmol/l} = 0,4 \text{ ng/ml}$ [16].

III.1.2 Propriétés physico-chimique de la vitamine D :

Les propriétés physico-chimiques et des vitamines sont très variées. on connaît 13 vitamines, chaque vitamine représentant un groupe de composés organiques de structure similaire et d'activités biologiques variables, appelés vitamères. Les provitamines, elles, sont des précurseurs de vitamines, à savoir des composants naturellement présents qui sont transformés en 'vraies' vitamines dans l'organisme par l'action normale du métabolisme. (Tableau 1) [17].

Tableau 1: Propriétés physico-chimique de la vitamine D.

	Propriétés physico-chimique de la vitamine D
Masse moléculaire g/mol	Vitamine D ₂ : 396,7, Vitamine D ₃ : 384,6
Aspect	Poudre cristalline blanc jaunâtre
Solubilité	insoluble dans l'eau, soluble dans les huiles et les graisses et l'alcool dans l'éther et le chloroforme, inactivée par les sels de calcium.
Point de fusion	Vitamine D ₂ : 113-118°C , Vitamine D ₃ : 82-88°C
Spectre d'absorption	Présentent en solution alcoolique un maximum d'absorption à 265 nm.
Stabilité	<p>Les vitamines D₂ et D₃ sont inactivées par les sels de calcium et dégradées relativement rapidement par la lumière, l'oxygène et les acides. Elles doivent par conséquent être conservées dans les flacons opaques et hermétiquement fermés, d'où l'air a été chassé par un gaz inerte (par exemple l'azote).</p> <p>Les composés cristallisés sont relativement stables à la chaleur: ils peuvent être conservés à des températures allant jusqu'à 38°C.</p>

III.1.3 Mécanismes d'action :

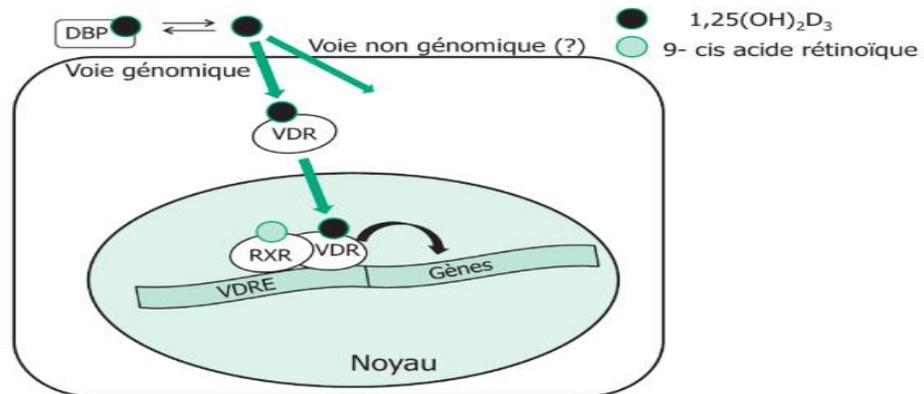


Figure 1: Mécanisme d'action de la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ [17].

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D₃ présente à la fois des effets génomiques et non-génomiques. Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le récepteur à la vitamine D (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires [18].

Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D₃. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou, encore l'angiogenèse pour ne citer que quelques exemples. Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D₃ se lie au VDR [19].

Le complexe VDR-1,25(OH)₂D₃ est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinolique, le récepteur X (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée. Cet effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de coactivateurs ou de corepresseurs lors de la fixation du ligand au VDR [20].

De même le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine sont des éléments qui vont orienter la régulation génique dans le sens de l'induction ou de la répression. L'orchestration de toute cette machinerie est de plus promoteur dépendante, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. On voit donc que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est largement multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription. Récemment, il a été mis en évidence, via la régulation génique médiée par le VDR que la vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques. En effet, en régulant l'expression d'histone méthylases et de DNA méthyltransférases, la vitamine D exerce des effets sur le niveau de méthylation des histones et des îlots CpG [21].

De même, la vitamine D agit sur la régulation mais également le recrutement d'histone acétylases (HAT) et d'histones désacétylases (HDAC), permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones [22].

Enfin la vitamine D via le VDR est également capable de réguler l'expression de miRNAs, soit directement soit indirectement en modulant l'activité de facteurs de transcription [23].

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D3-MARRS [24].

Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium [25].

Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C

ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide [26]. Ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D.

III.1.4 Source de complémentation :

La vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale, produite sous l'effet des rayons ultraviolets à partir de l'ergostérol (stérol extrait de l'ergot de seigle).

La vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale produite à partir de l'irradiation du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) [27].

La vitamine D se trouve principalement dans les poissons et produits laitiers, surtout s'ils en sont enrichis. En revanche, et contrairement à certaines croyances, il n'existe pas spécialement de légumes ou de fruits riches en vitamine D (**Tableau 2**).

La vitamine D3 est également présente en petite quantité naturellement dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis (dans la limite de 1,25 µg/100 g).

Tableau 2: Principales sources alimentaires de la vitamine D3. (d'après la table Ciquel 2012) [28].

Aliment	Vitamine D3(µg/100g)	Vitamine D3 (UI/100g)
Huile de foie de morue	250	10000
Saumon, Hareng, Anchois	12_20	480-800
Sardine, Maquereau	8_12	320-480
Thon	4_7	160-280
Foie de veau	2_3	80-120
Jaune d'œuf	2_3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-0,5	24-60

III.1.5 Risques de la vitamine D :

Pour connaître le status de la vitamine D, c'est le dosage de la concentration sanguine de la 25(OH)D qui est recommandé (**Tableau 3**).

Tableau 3: Concentration sériques de 25(OH)D et leur interprétations.

	Classification	25(OH)D sérique nmol/l (ng/ml)	Implications cliniques
Carence en vitamine D (<50 nmol/l)	Grave carence en vitamine D	<25nmol/l <10 ng/ml	Risque accru de rachitisme, ostéomalacie, hyperparathyroïdie secondaire, myopathie, chutes et fractures
	Insuffisance en vitamine D	25–50 nmol/l (10–20 ng/ml)	Risque accru d'ostéoporose, hyperparathyroïdie secondaire, chutes et fractures
Valeurs cibles	Valeur cible pour taux adéquats de vitamine D chez tout le monde	>50 nmol/l (20 ng/ml)	Diminution du risque d'ostéoporose et d'hyperparathyroïdie secondaire, effet neutre sur les chutes et fractures
	Valeur cible souhaitable pour la prévention des chutes et fractures chez les patients à risque	>75 nmol/l (30 ng/ml)	Suppression optimale de la parathormone et de l'ostéoporose; diminution des chutes et fractures

Celui du taux de 1,25-dihydroxyvitamine D n'est pas approprié pour ce faire. Du fait que la carence en vitamine D est très répandue, le dosage de la concentration sanguine n'est pas généralement recommandé comme méthode de dépistage. Mais un dosage de la 25(OH)D doit être envisagé chez les personnes à haut risque de grave carence en vitamine D (tab. 4) pour déceler le besoin de vitamine D à hautes doses et le couvrir [29].

Tableau 4:Facteur associées a un risque accru de grave carence en vitamine D et en présence des quels un dosage de la concentration sérique de 25(OH)D est indiqué.

Groupes de personnes	Conditions spécifiques
Personnes souffrant de maladies osseuses	Rachitisme, Ostéomalacie, Ostéoporose ,Fracture sur traumatisme mineur Hyperparathyroïdie
Personnes très âgées	Anamnèse de chute ou de fracture sur traumatisme mineur
Personnes obèses	Adultes ayant un BMI ≥ 30 kg/m ² Enfants obèses et ayant d'autres facteurs de risque/symptômes
Femmes enceintes et mères allaitantes ayant des facteurs de risque ou un apport nul de vitamine D	Peau foncée, femmes en excès pondéral, diabète gestationnel, exposition très faible au soleil
Enfants et adultes à peau foncée	Africains, Indiens ou autres personnes à peau foncée
Sportifs de tout âge	Sports surtout d'intérieur
Syndromes de malabsorption	Mucoviscidose, Maladies inflammatoires intestinales, Maladie de Crohn ,Status après chirurgie bariatrique, Entérite actinique
Médicaments	Antiépileptiques, Glucocorticoïdes, Médicaments contre le VIH, Antifongiques, Colestyramine
Maladies granulomateuses	Sarcoïdose, Tuberculose, Histoplasmosse, Coccidioïdomycose
Maladies infectieuses	infection respiratoire aigue

III.2 Zinc :

III.2.1 Définition :

Fondamental médié par la constitution des protéines à « doigt de Zn » Le zinc (Zn) est un oligoélément qui possède un important rôle catalytique et métabolique en faisant partie du site actif de près de 300 enzymes. Il joue également un rôle structurel.

C'est ainsi qu'il est impliqué dans la transcription du génome, très dépendante de l'apport alimentaire en Zn. Il participe également au stockage et la sécrétion d'insuline, à la sécrétion d'enzymes digestives ou encore à la sécrétion acide de l'estomac ainsi qu'à la spermatogénèse. Enfin, il a des rôles régulateurs au niveau de l'expression génique et de la signalisation intracellulaire et c'est un antioxydant efficace [30].

III.2.2 Propriété physico-chimique:

L'air sec, n'attaque pas le zinc. Humide, il l'attaque et le ternit par formation d'une pellicule grise d'hydrocarbonate grise qui le patine et le protège contre l'oxydation. Il n'est pas considéré comme toxique. Le zinc est facilement attaqué par les acides et d'autant mieux qu'il est moins pur, particulièrement les acides chlorhydrique et sulfurique. Il est également attaqué par la chaux et le ciment Portland [31].

Les propriétés physico-chimiques du zinc sont présentées dans le **(tableau 05)**.

Tableau 5: Propriété Physique et chimique du Zinc [31].

Symbole chimique	Zn
Numéro atomique	30
Masse atomique	56,37
Structure cristalline	Hexagonale dihexagonale, dipyramidale
Densité (à 25°)	7133 Kg/m ³
Température de fusion	491°C (693 ,7°K)
Température d'ébullition (760 Hg)	907°C (1180°K)
Dureté Vickers No	2-6 ypsum
Résistivité électrique (20°)	5,96. μ Ohm.com
Résistance à la traction	190 N/mm ²
Conductibilité thermique : solide 18°C	113 W/m.k
Configuration électronique	[2,8, 18]4s ²
Isotopes	60 à73

III.2.3 Mécanisme d'action :

III.2.3.1 Action biochimique:

III.2.3.1.1 Dans les métallo-enzymes:

L'atome de zinc est présent dans plus de 200 métallo-enzymes ; il peut donc agir de différentes manières sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Tout d'abord, il peut être directement impliqué dans la réaction catalytique induite par l'enzyme. Le zinc va catalyser des réactions de déshydrogénation ou de déshydratation [31].

Le zinc est un constituant de l'anhydrase carbonique (lyase) qui catalyse. L'hydratation du CO₂ et donc participe à son élimination et à son incorporation. Elle joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre acide-base et on la retrouve dans les globules rouges.

Dans un second temps, le métal peut rentrer dans la stabilisation de la structure de la protéine : on parle de rôle structural.

L'aspartate transcarbamylase (transférase) catalyse la condensation du carbamylphosphate avec le L-aspartate pour donner le carbamyl-L-phosphate qui est le précurseur de la synthèse des pyrimidines. Elle contient six atomes de zinc dont la suppression induit une impossibilité de ré-association des monomères. Puis, le zinc peut être actif en tant que modulateur quand il n'est pas essentiel à l'activité de l'enzyme, ni à la stabilisation de la protéine (exemple : la leucine aminopeptidase, une hydrolase). Enfin, certains sites de fixation du zinc dans les métalloenzymes ne sont ni directement impliqués dans les propriétés catalytiques, ni essentiels au maintien de la structure quaternaire de l'enzyme (bien qu'il la stabilise). Ne connaissant pas la manière d'agir du métal, il est dans ce cas désigné comme non-catalytique. La phosphatase alcaline (hydrolase) et le superoxyde dismutase contiennent des atomes de zinc [32].

III.2.3.1.2 Dans le métabolisme d'insuline :

Le zinc est soit un cofacteur d'enzymes de synthèse d'hormones (exemple : la 5 α réductase), soit il peut stabiliser la structure tertiaire d'hormones peptidiques pour conférer une forme active (exemple : insuline), soit il est nécessaire à l'action des récepteurs membranaires [32].

III.2.3.1.3 Impact cellulaire:

III.2.3.1.3.1 Dans l'expression des gènes et dans la transcription de l'ADN:

Ce métal agit sur le métabolisme des acides nucléiques par les enzymes dont il est le cofacteur : ADN ou ARN polymérase, ARNt synthétases, transcriptases reverses, thymidine kinase. En l'absence de zinc, la molécule perd la possibilité de se fixer sur l'ADN.

L'ADN cellulaire est formé d'une succession de gènes. Chaque gène pourra être transcrit en molécule d'ARN par une enzyme, l'ARN polymérase ; cet ARN servira de modèle pour donner une protéine spécifique.

Pour être transcrit, le gène nécessite d'être activé par un facteur de transcription. Celui-ci activera le gène en se fixant sur une séquence particulière de l'ADN, le promoteur, situé en amont du gène à transcrire.

Le zinc est nécessaire à la forme active de très nombreux facteurs de transcription. Ils vont reconnaître la région spécifique du promoteur grâce à de petits prolongements particulièrement riches en zinc : ce sont les doigts de zinc, constituant une des principales structures de liaison à l'ADN. Les atomes de soufre de la cystéine et les azotes des histidines, liés à un atome de zinc, forment un complexe. Cette complexation entraîne un repliement de la chaîne peptidique, nécessaire à la reconnaissance de l'ADN [32].

III.2.3.1.3.2 Croissance et multiplication cellulaire:

Une carence en zinc perturbe la croissance cellulaire et la multiplication cellulaire en phase S de la mitose. La liaison entre le zinc et les enzymes clé de la réplication de l'ADN et de la transcription de l'ARN démontre ce mécanisme. Le zinc est primordial dans la croissance humaine. Des anomalies de la croissance osseuse (retard de croissance) peuvent être causées par un déficit en zinc (insuffisance d'apport). Cet effet peut s'expliquer par la perturbation de nombreuses enzymes tel que la phosphatase alcaline, collagénase et ARN polymérase). De plus, cet oligo-élément est un cofacteur essentiel pour l'activité de l'hormone de croissance GH [33,34].

III.2.3.1.3.3 Protection contre les radicaux libres:

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

- Il est le cofacteur avec le cuivre du superoxyde dismutase, enzyme clé piégeant les ions superoxydes.
- Il a une action anti-radicalaire directe sur la formation du radical hydroxyle. Il peut aussi s'opposer aux réactions non enzymatiques catalysées par le fer (Réaction de Fenton) produisant le radical hydroxyle.
- Il stabilise les membranes en se couplant aux groupes thiol et leur évite de réagir avec le fer. Il maintient une concentration élevée en métallothionéines, riche en SH, ce qui équivaut à une fonction piègeur de radicaux libres [33].

III.2.3.2 Action physiologique:

Le zinc est impliqué dans la plupart des métabolismes de synthèse et de dégradation des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques.

De par sa présence dans tout l'organisme, ce métal est donc actif au niveau :

III.2.3.2.1 Intégrité cutanée et cicatrisation:

Le zinc est efficace dans le traitement de l'acné et dans les phénomènes de cicatrisation, de par son rôle dans la synthèse des protéines comme le collagène et la kératine, et son effet sur la prolifération des fibroblastes. Il joue également sur le métabolisme de la cystéine (acide aminé important pour le développement des ongles et des cheveux). Il est nécessaire au bon fonctionnement cutané comme en témoigne l'acrodermatite entéropathique (affection génétique liée à une mauvaise absorption intestinale du zinc provoquant d'importantes lésions cutanées) [33,34].

III.2.3.3 Métabolisme osseux:

Une carence en zinc peut provoquer des anomalies osseuses. Elles sont en relation avec une baisse des phosphatases alcalines (nécessaire à la calcification), du nombre des ostéoblastes et des chondrocytes, ainsi qu'une réduction de la multiplication des fibroblastes osseux [34].

III.2.4 sources de complémentation :

L'organisme humain contient donc environ 2 g de zinc, dont près de 70 % se logent dans les os, la peau et les cheveux [37].

Le principal site d'absorption du zinc est le jéjunum, bien que l'absorption se produise dans tout l'intestin par liaison à la métallothionéine dans les cellules de l'épithélium intestinal [41].

Par ailleurs, le zinc s'accumule aussi dans les érythrocytes, ce qui entraîne des concentrations dans le sang totales six à sept fois supérieures à celles du sérum [38].

Les besoins en zinc est de 9,0 à 16,7 mg pour l'homme adulte et de 7,0 à 12,7 mg pour la femme adulte [39]. Le zinc est l'oligo-élément le plus sensible au déficit, du fait des nombreuses interférences alimentaires [33].

Le Zn est présent en quantité importante dans la viande et les produits dérivés, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et les produits laitiers. Selon l'enquête de consommation alimentaire, en Belgique, les groupes alimentaires suivants contribuent sensiblement à l'apport en Zn produits laitiers et substituts, céréales et produits céréaliers, viandes et produits carnés [40].

D'après l'INCA2, l'apport de zinc se fait par la viande à 19,6 %, le fromage à 11 %, le pain et les produits de la panification à 9 %, les plats composés à 6,6 %, et la charcuterie à 6 %. En faible quantité dans les légumes verts, le sucre, les fruits, les boissons.

III.2.5 Risques:

Les cas d'intoxications aiguës ou chroniques sont rares. La limite supérieure de sécurité européenne d'apport en zinc est de 25 mg par jour, voire 30 mg par jour. Un apport de 30 mg par jour sur une longue période n'est pas recommandé, car des perturbations du métabolisme du fer, du cuivre, des baisses de cholestérol HDL, et des augmentations des lipoperoxydes avec un effet négatif sur l'immunité apparaissent. Le zinc peut devenir très toxique à des doses supérieures à 150 mg/jour [32].

De plus, l'administration de zinc par voie orale même à des doses faibles expose à une baisse de l'immunité ainsi qu'une carence en cuivre. Ses principaux effets indésirables sont des maux de têtes et un goût métallique. Les compléments alimentaires contenant du zinc doivent être pris à deux heures de compléments contenant du fer, des antibiotiques (cyclines et quinolones), des traitements de l'ostéoporose ou des médicaments neutralisant l'acidité gastrique [42].

La carence en zinc (hypozincémie) est une entité clinique bien décrite ; elle peut être soit innée sous la forme d'une maladie autosomique récessive appelée acrodermatite entéropathique, soit acquise en raison d'un défaut d'absorption du zinc dans le tractus gastro intestinal. Les patients à risque de développer cette carence sont notamment ceux qui reçoivent une alimentation parentérale totale sans supplémentation adéquate en zinc, les patients qui ont subi des pontages intestinaux ou qui souffrent de la maladie de Crohn ainsi que les prématurés qui n'ont que de faibles stocks de zinc [43].

III.3 Magnésium :

III.3.1 Définition :

La teneur totale de l'organisme en magnésium (sous forme de différents sels) se situe entre 20 et 28 g, dont 40 à 45 % sous forme intracellulaire dans les muscles et les tissus mous, 1 % sous forme extracellulaire, tandis que le reste se trouve au niveau du squelette. Aucun organe spécifique n'a pour fonction de constituer des réserves de magnésium pour l'organisme, bien qu'un tiers soit stocké au niveau du squelette. Ces réserves de magnésium dans le squelette sont en équilibre avec ses concentrations plasmatiques et servent de tampon afin de maintenir un niveau de magnésium extracellulaire adéquat. Le magnésium est impliqué dans la régulation de gènes, la transmission de signaux électriques à travers les nerfs et les membranes cellulaires, la synthèse protéique et la contraction musculaire [30].

III.3.2 Propriétés physico-chimique:

Le magnésium, il s'enflamme difficilement sous forme de bloc, mais particulièrement aisément s'il est réduit en petits copeaux ou en ruban. En poudre, ce métal s'échauffe et s'enflamme spontanément par oxydation avec l'oxygène de l'air. Il brûle avec une flamme blanche, particulièrement lumineuse, d'où son utilisation pour les flashes ou lampes-éclairaux aux débuts de la photographie, utilisée pendant des décennies sous forme d'ampoules à usage unique. Cependant, la production de lumière ultraviolette lors de la combustion du magnésium rend dangereuse son observation directe. Les premières lampes flash étaient des fins fils de magnésium qui s'enflammaient suite à une étincelle électrique [44].

Les propriétés physico-chimiques du magnésium sont présentes dans le (**tableau 06**) :

Tableau 6: Propriété Physico-chimique du Magnésium [44].

Symbole chimique	Mg
Numéro atomique	12
Masse molaire atomique	24,3 g/mol
Etat ordinaire	Solide paramagnétique
Masse volumique	1,738 g.cm ⁻³ (20°C)
Système cristallin	Hexagonal compact
Dureté	2,5
Couleur	Blanc-gris métallique
Point de fusion	650°...C
Point d'ébullition	1090°...C
Energie de fusion	8,954 KJ.mo ⁻¹
Energie de vaporisation	127,40 KJ.mo ⁻¹
Volume molaire	14,00×10 ⁻⁶ m ³ .mo ⁻¹
Pression de vapeur	361 Pa
Vitesse du son	4602 m.s ⁻¹ à 20°C
Chaleur massique	1825 J.Kg ⁻¹ .K ⁻¹
Conductivité électrique	22,6×10 ⁶ S.m ⁻¹
Conductivité thermique	156 W.m ⁻¹ .K ⁻¹
Solubilité	Sol .dans le CH ₃ OH Les acides dilués Les solutions de sels d'ammoniac

III.3.3 Mécanisme d'action :

III.3.3.1 Sur le système nerveux central:

Le magnésium a un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA car il occupe l'entrée du pore. Lors d'un déficit en magnésium, les fonctions inhibitrices ne sont plus pleinement assurées. Les récepteurs ne vont plus être entièrement bloqués, les récepteurs NMDA deviennent hyperexcitables et les canaux peuvent s'ouvrir plus facilement.

Les récepteurs du GABA, des récepteurs inhibiteurs, sont également régulés par le magnésium. Ces récepteurs vont être à l'origine d'un influx de Cl⁻. Le magnésium va stimuler les récepteurs GABA_A. Lors d'un déficit en magnésium, les récepteurs sont moins stimulés [46].

Le magnésium possède un rôle « calmant », il contrôle la relaxation des muscles et diminue la nervosité pouvant ainsi favoriser le sommeil.

La dépression est liée à un déséquilibre de certains neurotransmetteurs, le magnésium intervient dans la synthèse des neurotransmetteurs. Ainsi, par son rôle inhibiteur et bloquant sur ces récepteurs, le magnésium peut avoir un impact dans cette pathologie [47].

Le magnésium aurait un impact sur le nombre des migraines et l'intensité de la douleur en diminuant la fréquence et la durée. L'utilisation du magnésium a été bénéfique dans la prophylaxie des migraines sans aura, le contrôle du récepteur NMDA étant diminué [48].

La prise de magnésium permettrait de diminuer la consommation des médicaments antimigraineux.

L'apport de magnésium permet de diminuer les messagers chimiques du stress en modulant l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien et en réduisant l'adrénaline et le cortisol libérés dans la circulation sanguine. Un apport adéquat en magnésium permet donc de mieux gérer les situations de stress et d'en diminuer l'impact. Cependant, il est également important de prendre en charge la cause de ce stress [47].

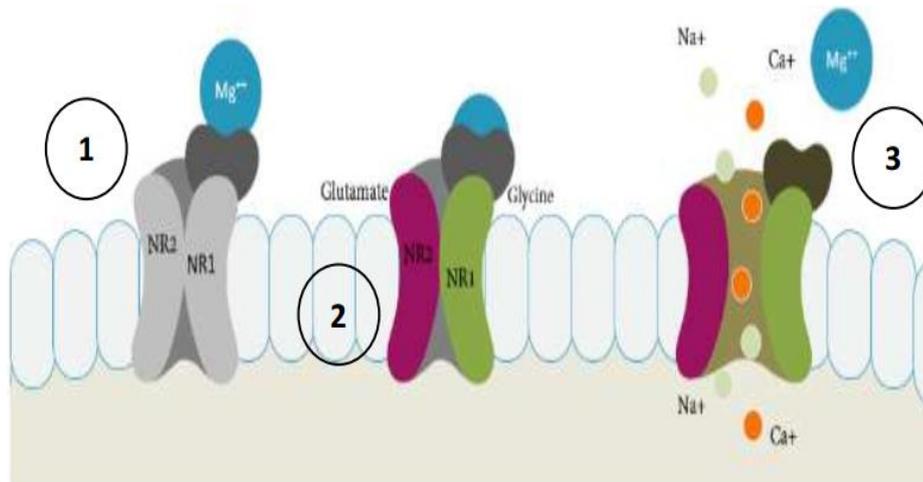


Figure 2: L'activation de récepteur NMDA par Magnésium [49].

III.3.3.2 Le système cardio-vasculaire:

Le magnésium est utilisé dans le traitement des torsades de pointe, un trouble du rythme ventriculaire. Le sulfate ou le chlorure de magnésium sont utilisés par voie parentérale même en absence d'une hypomagnésémie pour son effet stabilisateur de membrane [47].

Le magnésium est également impliqué par ses propriétés vasodilatatrices. Au niveau de ces cellules musculaires, lisses vasculaires, le magnésium agit comme un antagoniste du calcium, réduisant la concentration intracellulaire de ce dernier. Il agit sur les canaux calciques et réduit leur libération du réticulum sarcoplasmique, entraînant une vasodilatation. Enfin, le magnésium augmente la production d'oxyde nitrique, connu pour ses effets vasodilatateurs [50].

Le magnésium joue un rôle important dans la régulation des enzymes clé du métabolisme des lipides :

- Un enzyme, la HMG-CoA réductase, permet la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, permettant la synthèse de cholestérol. Le magnésium modulerait son activité.
- Le magnésium est également nécessaire à la « *lécithine cholestérol acyl transferase* » (LCAT) permettant la production d'esters de cholestérol. Le cholestérol estérifié est transporté par le HDL.

- La lipoprotéine-lipase hydrolyse les triglycérides. Lors d'un déficit en magnésium, il y a une inhibition de l'activité de la lipoprotéine-lipase à l'origine d'une augmentation des triglycérides.

Le magnésium est donc un élément déterminant ce que soit à travers le contrôle de la tension artérielle, l'arythmie, prévention de l'infarctus du myocarde... La supplémentation reste un recours, mais les apports alimentaires adaptés sont fondamentaux. Une alimentation riche en magnésium est donc un élément clé pour le système cardiovasculaire [47].

III.3.3.3 Le diabète:

Le magnésium intervient à différents niveaux dans ce contrôle. Il joue un rôle dans la sécrétion d'insuline et la captation du glucose par les cellules (**Figure 03**). Par conséquent, son ingestion augmente la sensibilité des cellules à l'insuline. En l'absence, le métabolisme du glucose est perturbé.

L'insuline régule également l'homéostasie du magnésium. Cette hormone active le transporteur TRPM6, responsable de la régulation urinaire du magnésium.

Une forte consommation de magnésium réduit le risque de diabète et d'autres maladies métaboliques, mais l'intérêt d'une supplémentation est controversé. Un soutien nutritionnel est essentiel pour ces patients afin d'assurer un apport adéquat [51].

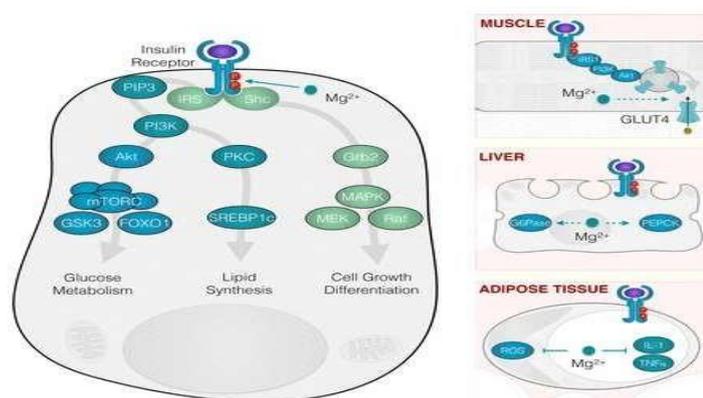


Figure 3: La relation entre Magnésium et diabète [52]

III.3.3.4 La pré-éclampsie:

La pré-éclampsie est une affection qui correspond à une hypertension et à une protéinurie qui survient chez la femme enceinte. Lorsque la pré-éclampsie est grave, le sulfate de magnésium peut être utilisé, car il se révèle bénéfique en diminuant le nombre d'éclampsies. Son action pourrait s'expliquer par son rôle d'antagoniste du calcium [47].

III.3.3.5 Le système musculaire : les crampes

Au sein du muscle, le magnésium rentrerait en compétition avec les sites de fixation du calcium comme par exemple la troponine ce qui impliquerait une inhibition de la contraction du muscle. Une modification des taux de magnésium va avoir un impact sur sa signalisation. Lors d'une stimulation au niveau du système musculaire, le calcium sera libéré par le réticulum sarcoplasmique permettant la contraction. Le muscle a besoin d'énergie sous forme d'ATP pour pouvoir se contracter. Le magnésium est responsable de la régulation du calcium, car il contrôle les mouvements dans la cellule en stimulant la recapture par le réticulum sarcoplasmique. Lors d'un déficit en magnésium, il y a une augmentation de l'excitabilité neuronale et de la transmission neuromusculaire [53].

III.3.3.6 Le système osseux : l'ostéoporose

La carence en magnésium sera un facteur de risque d'ostéoporose avec de multiples effets sur le système squelettique. En fait, la réduction de la charpente osseuse observée était due à la mobilisation du magnésium. En présence d'hypomagnésémie, une inflammation survient et favorise la perte osseuse.

Le magnésium affecte les niveaux d'hormone parathyroïdienne et de vitamine D impliqués dans la régulation du système squelettique. S'il est déficient, la régulation de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D est perturbée. La vitamine D est apportée par les aliments, mais est également synthétisée par la peau. Pour ce faire, la vitamine D subit plusieurs hydroxylations, d'abord dans le foie puis dans les reins.

La conversion de la vitamine D en sa forme active 1.25 la dihydroxyvitamine D est nécessaire à son action. Le transport entre les différents systèmes est assuré par la protéine de transport spécifique VDBP.

Le magnésium intervient à de nombreux niveaux dans la synthèse de la vitamine D notamment en tant que cofacteur des nombreux enzymes impliqués (comme par exemple la 25-hydroxylase), ainsi que sa liaison à la VDBP [54].

III.3.3.7 Le système immunitaire:

Le système immunitaire est responsable de la défense de l'organisme face à des agressions. Plusieurs phénomènes se mettent en place, impliquant différents types de cellules et médiateurs. Une privation en magnésium augmenterait les niveaux des cytokines pro-inflammatoires. Il existerait une corrélation inverse entre un apport en magnésium et en médiateurs inflammatoires, TNF alpha, interleukines... Le magnésium interviendrait dans la formation des anticorps et dans la synthèse des immunoglobulines en tant que cofacteur. De plus, une inflammation s'installe lors d'une hypomagnésémie. Lors d'une allergie, il y a libération d'histamine par des mastocytes. Le magnésium permettrait d'agir dans les allergies en modulant l'activité calcique à l'origine de la libération d'histamine.

Le rôle du magnésium dans l'asthme pourrait s'expliquer par son rôle inhibiteur sur la libération d'acétylcholine et l'histamine et par son effet vasodilatateur et bronchodilatateur. Il diminue également l'inflammation [47].

III.3.2.8 Action cytotoxique :

III.3.2.8.1 Effet cancérigène:

Le magnésium a un rôle primordial au niveau de la constitution de l'ADN ou de l'ARN. En effet, étant chargé positivement, il va se fixer sur les charges négatives et former des liaisons hydrogène permettant de stabiliser la conformation des différents éléments. Aussi, les ADN polymérases possèdent deux sites de fixation du magnésium. Le magnésium est important dans les mécanismes de réplication et transcription. Il est également impliqué dans les phénomènes de réparation et de l'expression des gènes [47].

III.3.4 Source de complémentation :

La référence nutritionnelle pour la population est de 420 mg/j pour les hommes et de 360 mg/j pour les femmes. Il n'y a pas de valeur de besoin nutritionnel moyen qui a été fixée, les valeurs de référence pour la population ont été choisies comme valeurs de recommandation sous la forme d'un apport satisfaisant [42].

L'EFSA confirme la limite supérieure de sécurité de 250 mg/j pour le magnésium dissociable (sulfate, chlorure, lactate), les compléments alimentaires ou ajoutés aux boissons et aliments sous forme d'oxyde magnésium. En cas de surconsommation, les effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux tels qu'un risque de diarrhées.

Le magnésium est apporté par l'eau (plus ou moins riche en ions Mg^{2+}) et par de nombreux aliments, mais leur teneur est très variable [55].

Les sources principales en magnésium sont les légumes verts, les fruits, les fruits de mer et les petits poissons. De grandes quantités sont également retrouvées dans les céréales complètes et dans les graines. L'étude EAT 2 a mis en évidence les teneurs moyennes en magnésium de certains aliments. Par exemple, le tofu contient 1340 mg de magnésium par kilo et le chocolat 1143 mg par kilo. Les fruits secs et graines oléagineuses contiennent 1069 mg par kilo et les mollusques et crustacés 811 mg par kg [47].

Les habitudes alimentaires sont bouleversées. En effet, les produits industriels et raffinés sont de plus en plus présents dans les foyers. Le « *snacking* », les plats industriels aussi riches en sel, les aliments riches en graisses et en sucres sont dépourvus de magnésium. La teneur des aliments va dépendre des modes de culture et des procédés de fabrication. Afin d'optimiser les apports en magnésium, certains changements alimentaires sont souhaitables. Les aliments à privilégier sont par exemple :

➤ Les petits poissons des mers froides et les fruits de mer, les sardines et les maquereaux sont des aliments bénéfiques pour le bon fonctionnement de l'organisme. Ils sont non seulement riches en magnésium, mais également en acides gras. Ils sont aussi les moins pollués contrairement à d'autres poissons. Les fruits de mer sont également riches en magnésium.

➤ Les céréales complètes: blé, orge, épeautre, millet...Elles sont riches en fibres, minéraux, vitamines et favorisent la satiété.

- Les légumineuses: lentilles, haricots blancs, pois chiches....Peu consommées, elles ont pourtant de nombreuses propriétés et elles sont riches en fibres.
- Les fruits: les fruits sont riches en vitamines, minéraux et également riches en antioxydants qui ont un rôle protecteur. Il est préférable de les consommer frais, mûrs et de privilégier les fruits de saison.

- Le chocolat: le chocolat est réputé pour son apport en magnésium. Il est cependant important de noter que l'apport de magnésium est lié au cacao. Il est préférable de consommer du chocolat noir minimum 70 % cacao. Le patient pourra consommer un à deux carreaux en collation.

- Les amandes, noix, noisettes, noix du Brésil, graines de tournesol...Il est par exemple possible d'en consommer au cours du goûter.

- Les eaux contribuent faiblement aux apports en magnésium car il y a une faible consommation de la population de ces eaux. Une eau minérale naturelle est qualifiée de magnésienne si l'apport est d'au moins 50 mg/litre. L'apport en magnésium est évalué jusqu'à 30 % dans les eaux dites dures. Ce terme est utilisé pour une eau chargée en ions calcium et magnésium. La forme soluble permet d'augmenter sa biodisponibilité. Cette absorption peut être améliorée si l'eau est consommée au cours d'un repas, car il y a une augmentation du temps de passage au niveau de l'intestin. Il est préférable de fractionner les apports.

Il est important de cibler ces aliments. De plus, chaque repas permet un apport en magnésium en changeant quelques habitudes [47].

On en conclut que, dans notre alimentation usuelle, de nombreux aliments sont riches en magnésium, mais il n'est pas forcément facile d'en consommer des quantités importantes. Par exemple, les algues ont de fortes teneurs en magnésium, mais elles restent très peu consommées sur notre territoire.

III.3.5 Risques:

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) a défini des apports nutritionnels conseillés (ANC) selon le sexe et la période de la vie des personnes. Pour un adulte en bonne santé sans distinction, l'apport de magnésium conseillé est fixé à 6 mg/kg/jour. Ainsi, pour une femme de 60 Kg, l'ANC sera de 360 mg/jour et pour un homme de 70 Kg, l'ANC sera de 420 mg/jour. Pour les enfants pendant leur croissance, l'apport nutritionnel conseillé dépend de l'âge et non du sexe [46].

Une magnésémie comprise entre 0,5 et 0,70 mmol/L est considérée comme modérée. Si les valeurs sont inférieures à 0,50 mmol/L, il s'agit d'une hypomagnésémie sévère et souvent symptomatique.

Il peut s'agir d'apports insuffisants ou d'un trouble de l'absorption. Certaines pathologies peuvent en être l'origine telle que la maladie de Crohn, l'hypoparathyroïdie ou encore la toxémie gravidique. Une excrétion augmentée comme lors de diarrhées prolongées ou l'utilisation de diurétiques peuvent aussi en être la cause. D'autres classes médicamenteuses sont aussi concernées et des précautions sont nécessaires. Des situations spécifiques, en cas de brûlures sévères influencent la magnésémie [47].

Une hypermagnésémie est définie par un taux sérique en magnésium supérieur à 0,9 mmol/L sous réserve des normes propres au laboratoire de référence.

Tant que la magnésémie reste inférieure à 2mmol/l, elle reste asymptomatique. Seules les magnésémies supérieures 2 mmol/L ont une traduction clinique. Si la magnésémie continue à s'élever, les signes initiaux en particulier l'hypotension s'aggravent et d'autres signes apparaissent progressivement.

Les mêmes symptômes sont présents tels que les nausées, la faiblesse musculaire, une perte d'appétit et des troubles cardiaques [55].

IV. Interactions :

IV.1 Interaction des compléments alimentaires avec médicaments:

Étant donné que les enzymes hépatiques et rénales aident à convertir les précurseurs de la vitamine D en leur forme active, les médicaments ou autres substances qui interfèrent avec ces enzymes peuvent réduire les niveaux de vitamine D [68].

De plus, les médicaments qui accélèrent ou activent les enzymes qui aident à décomposer la vitamine D3 et la vitamine D2 en formes inactives ont le potentiel de réduire les niveaux de cette vitamine.

Les médicaments suivants peuvent réduire les niveaux de vitamine D :

- Antibiotiques – rifampine (rifampicine) et isoniazide, couramment utilisés pour traiter la tuberculose. Dans certains cas, le taux de vitamine D peut chuter après à peine deux semaines d'exposition à ces médicaments.
- Anticonvulsivants – phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
- Anticancéreux – Taxol et composés apparentés
- Antifongiques – clotrimazole and kétoconazole
- Anti-inflammatoires – corticostéroïdes [68].

Certains médicaments ont des propriétés de chélation du zinc qui augmentent la perte d'urine D-pénicillamine, antimétabolites (mercaptapurine, doxorubicine), anticonvulsivants (valproate, phénytoïne), diurétiques (chlorothiazide), inhibiteurs de l'ECA (captopril), antibiotiques (tétracycline) et médicaments antituberculeux (éthambutol, isoniazide). Les signes de carence sont un déclin cognitif (diminution de la sensibilité gustative), une hyposmie (hyposmie) ou des troubles cutanéomuqueux qui retardent la cicatrisation. Des troubles endocriniens, un retard de croissance, une anorexie, une diminution de l'immunité sont également observés [32].

En ce qui concerne les vaccins, il n'y a, à ce jour, aucune donnée concernant la prise de Zn pendant la vaccination contre la Covid-19. Il n'est pas non plus connu si cet aspect a été pris en compte dans les études cliniques. L'administration de Zn avant ou pendant la vaccination contre d'autres virus (rotavirus, hépatite B) ou des bactéries (choléra) a eu pour conséquence une stimulation de la production d'anticorps spécifiques et de populations de lymphocytes. Néanmoins, certaines études ne signalent aucun effet [39].

Le magnésium a un risque d'interaction avec les antibiotiques (quinolones, tétracyclines, aminoglycosides, vancomycine) ; il faudra respecter un écart de trois heures entre les deux prises. L'association avec les quinidiniques est déconseillée. A forte dose l'apport de magnésium peut nuire à l'absorption du fer et des biphosphonates. Il y a risque de chélation « Complexation d'un ion ou d'un atome métallique par un ligand, conduisant à un chélate » entre le magnésium et le fluor en cas de prise simultanée [42].

Certains médicaments tels que les antiacides apportent une quantité de magnésium. Selon le mode d'utilisation et notamment la durée d'utilisation de ces médicaments, une hypermagnésémie peut survenir. Lors d'une thérapie au lithium, le même phénomène peut s'observer. Un défaut d'excrétion implique une surcharge en magnésium. C'est notamment le cas si l'individu souffre d'insuffisance rénale. C'est pourquoi, le magnésium est contre-indiqué dans cette situation. Une hypermagnésémie peut se manifester lors d'une maladie rénale. D'autres pathologies sont à l'origine d'une hypermagnésémie :

L'hyperparathyroïdie, l'hypothyroïdie ou la maladie d'Addison. Lors d'une déshydratation ou d'une acidocétose, les patients peuvent souffrir d'une hypermagnésémie [47].

IV.2 Interaction des compléments alimentaires avec plantes médicinales:

Millepertuis ou ses extraits (hypericine, hyperforine): Plantes médicinales qui peuvent réduire les niveaux de vitamine D [68].

L'effet d'interaction entre zinc et plante n'a montré aucun effet positif sur le rendement de la biomasse et les attributs de rendement de la plante stévia (*S. rebaudiana*). Les résultats suggèrent clairement que l'application de Zn uniquement sous forme de pulvérisation sur le sol et sur les feuilles s'est avérée supérieure à celle de P uniquement sous forme d'application basale en ce qui concerne l'augmentation du rendement de la biomasse et des attributs de rendement de la plante médicinale stévia [65].

Les suppléments de bore semblent diminuer l'élimination du magnésium chez les femmes [66].

IV.3 Interaction entre les compléments alimentaires:

Dans une revue parue dans The Journal of the American Osteopathic Association, deux chercheurs montrent qu'il existe des interactions entre la vitamine D et le magnésium. D'un côté, la vitamine D stimule l'absorption de magnésium. De l'autre, ce dernier permet d'activer la vitamine D ; les enzymes qui métabolisent la vitamine D ont besoin de magnésium.

Plus précisément, dans l'organisme, la vitamine D doit être convertie de sa forme inactive ou sous laquelle elle est stockée (25[OH]D) en une forme active appelée 1,25[OH]2D, qui exerce ses fonctions biologiques. Or le magnésium est un cofacteur d'enzymes présentes dans le foie et les reins qui servent au métabolisme de la vitamine D. Pour bénéficier des atouts santé de la vitamine D, il est donc essentiel d'avoir suffisamment de magnésium [69].

L'apport du zinc de 142 mg/jour a diminué le bilan de magnésium et l'absorption de magnésium uniquement pendant l'apport de 500 mg de calcium par rapport aux valeurs témoins.

Cependant, l'effet global de l'apport élevé en zinc des trois groupes combinés, quel que soit l'apport en calcium, a été une diminution hautement significative de l'absorption du magnésium et de la balance du magnésium.

Des suppléments du zinc de 142 mg/jour ont diminué l'absorption du magnésium et l'équilibre de magnésium de manière significative pendant tous les apports en calcium pour les trois groupes combinés [67].

V. La relation entre compléments alimentaires et pathologie infectieuses:

Le récepteur de la vitamine D est présent dans les cellules de l'immunité innée et acquise. De nombreux travaux expérimentaux montrent que la vitamine D intervient dans la réponse immunitaire, notamment vis-à-vis des agents infectieux [57, 58].

Les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages expriment à la fois des récepteurs "Toll like" (TLR), qui reconnaissent des ligands issus des agents infectieux, le cytochrome CYP27B1, qui réalise l'activation de la 25-hydroxyvitamine D (25[OH]D) par son hydroxylation en 1α , et le VDR . Ce système intracrine joue un rôle important dans la production de peptides antibactériens, comme la cathélicidine, bactéricide notamment sur le bacille tuberculeux, ou la β -défensine 4A. L'activation des TLR provoque la synthèse de ces

peptides via la transcription du CYP27B1, puis la liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR, et la formation, avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), d'un hétérodimère qui va opérer la régulation des gènes sensibles à l'action de la vitamine D. Ce mécanisme est à l'œuvre dans les épithéliums, des glandes salivaires au tractus urogénital. Il a été ainsi montré que l'épithélium de la vessie augmentait sa capacité de production de cathélicidine sous l'effet de la vitamine D, dans un système *in vitro*, qui confirme ces cellules expriment tout l'"équipement" nécessaire (VDR, CYP27B1, enzymes d'inactivation de la vitamine D). Surtout, ces résultats ont été observés *in vivo*. Huit femmes ménopausées ont eu des biopsies de vessie avant et après une supplémentation pendant 3 mois en vitamine D : après la supplémentation, l'épithélium vésical biopsie montrait une plus forte production de cathélicidine lorsque le tissu était infecté expérimentalement par *E. coli* [59].

La vitamine D joue un rôle important dans l'induction de l'autophagie, autre mécanisme de défense contre les agents infectieux.

Il a été montré *in vitro* que l'induction de l'autophagie dans les macrophages, sous la dépendance du système 1,25(OH)₂D-VDR, réduisait l'efficacité de l'infection de ces cellules par le bacille tuberculeux et le VIH. La 1,25(OH)₂D intervient dans la différenciation, l'activation et la régulation des cellules NK, B et T. Classiquement, on lui attribue un rôle inhibiteur de la production des IgG, de la prolifération et de la différenciation des cellules B, de la prolifération et de la production cytokinique des cellules Th1 et Th17, et un rôle activateur des cellules T régulatrices. Ces résultats concordent avec les données cliniques et expérimentales associant déficit en vitamine D et maladies auto-immunes. Cependant, il a été récemment montré que le système vitamine D-VDR était nécessaire à l'activation des cellules T naïves via le récepteur pour l'antigène et que le déficit en vitamine D était associé à une prolifération réduite des cellules Th17 : cela indique probablement un rôle très précoce de la vitamine D dans l'activation des cellules T, quel que soit leur devenir, et renforce l'hypothèse de son rôle dans la défense anti-infectieuse.

Le déficit en vitamine D a été associé à une plus grande susceptibilité à la tuberculose et aux infections respiratoires virales [60].

De nombreuses études *in vitro* ont montré que la 1,25(OH)₂D augmente la capacité germicide des macrophages et la formation de jonction serrées entre les cellules épithéliales, qui constituent une barrière physique à la pénétration des microorganismes. Elle agit également comme modulateur de la réponse immunitaire de la sécrétion des cytokines [61].

Ces deux actions ont potentiellement un effet favorable sur la protection vis-à-vis de la Covid-19 et d'autres infections des voies respiratoires, et aussi sur la prévention de la tempête cytokinique à la base des formes graves de la Covid-19. Indépendamment, la vitamine D est un régulateur du système rénine/angiotensine (RAS) qui est probablement impliquée dans la pathogénie des formes graves de la maladie [39].

Concernant le zinc, de manière générale, le Zn est impliqué dans la protection contre la rupture de la barrière muqueuse de voies respiratoires supérieures ainsi que dans le maintien de l'intégrité des cellules endothéliales du tissu pulmonaire. Il inhibe la réplication virale par effet direct sur la membrane et par inhibition d'enzymes spécifiques. Dans le cas de la Covid-19, il inhibe l'ARN polymérase, en déplaçant les ions magnésium du centre actif. Ces propriétés ont été bien démontrées chez l'animal et ex vivo en culture cellulaire. Des analogies avec d'autres virus comme le SARS-Cov1 ou le MERS-Cov sous-tendent que le Zn aurait les mêmes propriétés sur le SARS-Cov2 in vivo chez l'homme [39].

De même, les propriétés bien documentées du Zn sur la stimulation de la défense immunitaire au cours d'infections virales pourraient être transposées à la Covid-19. Il en va ainsi pour l'effet inhibiteur du Zn sur les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 et le TNF, pour la protection contre la lymphopénie et pour la stimulation de la maturation des lymphocytes B et celle des « Toll-like » récepteurs impliqués dans l'immunité innée [62].

Les preuves avancées font référence aux effets bénéfiques d'une administration de Zn chez des patients atteints de pathologies respiratoires « communes » comme le rhume banal où l'élément a montré un effet préventif ainsi qu'à la diminution de la gravité et de la durée des infections pulmonaires aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

C'est un fait que les personnes à risque de développer une infection à Covid-19 ont également un risque plus élevé d'être déficientes en Zn [39].

Le magnésium quant à lui intervient aussi dans la synthèse du glutathion, un puissant antioxydant. Il participe au transport actif d'ions tels que le potassium et le calcium à travers les membranes cellulaires.

Il exerce un effet protecteur et stabilisant sur les membranes cellulaires [63].

Le magnésium a de très larges fonctions au sein de l'organisme, et en ce qui concerne le système immunitaire, il intervient dans la réponse inflammatoire, dans la synthèse des immunoglobulines (c'est un cofacteur), dans l'adhérence des cellules immunitaires T helper et B et dans l'apoptose [64].

Un déficit en magnésium impacte le système immunitaire et induit une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), une apoptose perturbée, une accélération de l'involution du thymus et une dysfonction des cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes T...) [63].

VI. Relation entre complément alimentaire et vaccinovigilance

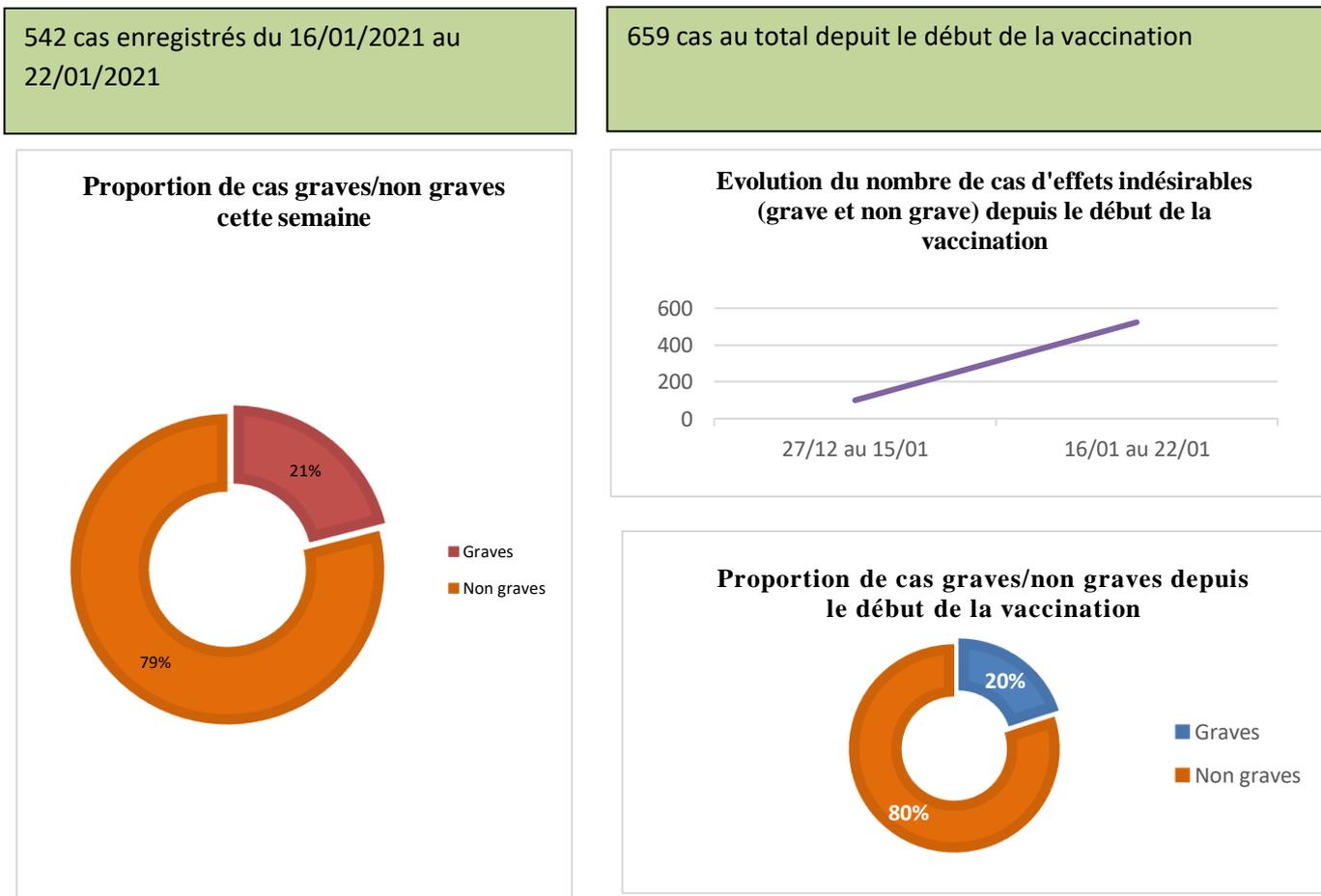


Figure 4: Suivi des cas effets indésirables vaccin COVID19 ANSM [71]:

C'est qu'ils contrôlent leur taux de vitamine D (calcidiol) et se supplémentent fortement si nécessaire. Il faut également qu'ils prennent du zinc. En fait, la vitamine D va activer de nombreuses voies métaboliques et le zinc est souvent un co-facteur de protéases impliquées dans ces voies métaboliques. Il s'agit de métallo-protéases à zinc, qui est des molécules qui clivent les protéines ou les peptides uniquement en présence de zinc.

Mais le zinc est également important parce qu'il va permettre à certains facteurs de transcription de transcrire des gènes. Et lorsque vous prenez de la vitamine D, celle-ci vous permet d'activer des centaines de gènes. Pour que ces gènes soient activés, il faut qu'il y ait une transcription de ces gènes pour que les ARN messagers issus de ces transcriptions puissent être traduits en protéines. Il faut donc qu'il y ait des facteurs de transcription qui soient capables de transcrire des gènes ; certains facteurs de transcription fonctionnent uniquement en présence de zinc. S'il n'y a pas de zinc, la transcription de ces gènes ne se fait pas.

Parallèlement au zinc, il y a également besoin de magnésium. Le magnésium est important parce que de nombreuses enzymes fonctionnent avec le magnésium (il est un co-facteur d'un certain nombre d'enzymes). Mais surtout, c'est important par rapport à la vitamine D car les enzymes hydroxylases (25-hydroxylase et 1alpha-hydroxylase) qui transforment la vitamine D inactive en calcitriol bioactif ne fonctionnent correctement qu'en présence de magnésium. Parce que lorsque vous prenez de la vitamine D3 (cholécalférol) que vous absorbez sous forme d'ampoules ou de gélules, cette forme est complètement inactive. Elle a besoin d'être modifiée deux fois, pour devenir active. Elle est modifiée une première fois dans le foie et doit être modifiée une deuxième fois dans le rein. Dans le foie, elle est modifiée par une 25-hydroxylase (c'est une enzyme qui va hydroxyler en position 25). La (25-hydroxy)-vitamine D3 (appelée calcidiol) circule dans le sang et doit migrer vers le rein pour être transformée une seconde fois par une 1-alpha hydroxylase en (1 alpha, 25) dihydroxy-vitamine D3, appelée calcitriol. Donc le calcitriol, c'est la forme active de la vitamine D qui a été deux fois modifiée. Par conséquent, avec un déficit en magnésium, il n'est pas possible de transformer la vitamine D3 en calcitriol.

Parallèlement au magnésium, il faut également avoir de la vitamine K2 de la vitamine C liposomale, voire du glutathion ou du sélénium, et autres. Tout cela va aider les voies métaboliques, en permettant à l'organisme de fonctionner de façon optimale car il n'est pas carencé en vitamines, oligo-éléments et minéraux.

En prenant de la vitamine D, vous allez activer de nombreuses voies métaboliques. Et pour qu'elles s'activent toutes correctement et de façon optimale, il faut que tout soit là, c'est-à-dire que tous les co-facteurs possibles d'enzymes soient présents. [70]

Afin de prévenir l'apparition de potentiels effets délétères « Covid-19-like » lors de la vaccination, il serait utile de procéder à une supplémentation en vitamine D (cholécalférol ou vitamine D3), surtout en cas de carence ou d'insuffisance (taux plasmatique < 10-20 ng/ml). En effet, une supplémentation en vitamine D doit permettre d'atteindre un taux plasmatique en vitamine D satisfaisant, (50 ng/ml, voire 75 ng/ml).

La vitamine D, en tant que frein du SRA (1), contrecarre ainsi l'effet délétère d'un SRA suractivé et pourrait éviter une évolution vers les formes plus sévères voire mortelles (4-6) d'un « Covid-19-like » post-vaccination. La majeure partie de la population étant déficiente en vitamine D, il est essentiel d'obtenir un statut vitaminique D pré-vaccinal satisfaisant par supplémentation de cholécalférol.

Un taux sanguin approprié en vitamine D autour de 50 ng /ml doit permettre un fonctionnement optimal du système immunitaire (« inné » et « adaptatif ») nécessaire à une bonne vaccination, une prévention de potentiels symptômes et pathologies « Covid-19-like » pouvant survenir suite à la vaccination [70].

la vitamine D est une pro-hormone séco-stéroïde qui agit sur au moins 291 gènes, d'où son implication dans de nombreux processus physiologiques : la minéralisation et calcification osseuse, l'immunité innée (monocytes circulants, macrophages, cellules dendritiques/cellules présentatrices d'antigènes, cellules *Natural Killer* (NK), etc.) et adaptative/acquise (lymphocytes B et T), la prolifération et la différenciation de certains types cellulaires (incluant des cellules du système immunitaire), le maintien des barrières physiques (effet sur les jonctions inter-cellulaires), ainsi enfin sur la régulation du SRA (1,2) [71].

La vitamine D permet notamment d'éviter/atténuer l'orage cytokinique très délétère pour le corps humain (libération excessive de cytokines pro-inflammatoires TNF-alpha, interleukine-6, interleukine-1-beta, interféron-gamma, etc.) à l'origine de l'évolution vers les formes graves de la Covid-19. La vitamine D renforce en parallèle la production de cytokines anti-inflammatoires via l'immunité adaptative/acquise, afin d'inhiber l'hyper-inflammation systémique aigüe.

Une autre action de la vitamine D sur l'immunité est d'induire directement la production de molécules anti-microbiennes actives sur les virus (cathélicidine et défensines).

Ainsi, la vitamine D permet un fonctionnement optimal du système immunitaire nécessaire à une vaccination efficace, et induit la production de molécules aux propriétés antivirales permettant à l'hôte de prévenir une éventuelle infection au SARS-CoV-2 et ses variants, ou de la traiter [71].

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) met en garde jeudi dans un communiqué: les vitamines et les minéraux ne sont pas des remèdes miracles contre le coronavirus. Bien que plusieurs études, principalement basées sur la vitamine D et/ou le zinc, aient été conduites, elles n'ont donné que peu de résultats vraiment probants.

Jean Neve, président du CSS, expliquait "Des études ont été lancées mais elles n'ont jamais abouti à des résultats réellement probants. Elles ont été un peu vite, elles sont imparfaites, elles sont critiquables, mais il n'y a jamais eu de conclusion très claire qui démontrerait au moins un effet protecteur ou alors un effet favorable dans le traitement de la Covid. Actuellement, on ne peut donc pas admettre qu'il y ait une quelconque protection offerte par la vitamine D et le zinc pris sous forme alimentaire." [72].

Environ 80% de la population belge aurait des teneurs corporelles modérément à assez fortement insuffisantes en vitamine D. "Quant au fait de savoir si un apport insuffisant en vitamine D augmente le risque de développer le Covid-19, les données actuelles ne permettent pas de le confirmer. De plus, aucune des études disponibles ne démontre que l'administration de vitamine D à dose modérée ou plus élevée puisse prévenir d'une manière ou d'une autre le Covid-19 ainsi que l'évolution vers des formes plus graves de la maladie".

Le zinc, qui est un acteur clé pour le système immunitaire, est peu actif contre le Covid-19, selon le CSS. "A ce jour, le CSS n'a pu objectiver aucun effet bénéfique résultant de l'administration de zinc aux patients présentant des symptômes de Covid-19, et ce, avec des doses journalières allant de 50 à 180 mg. Pour les personnes à haut risque d'infection qui ne présentent pas encore de symptômes, un traitement préventif au zinc de 10 mg/jour pendant 3 à 4 semaines est approprié".

Enfin, le CSS préconise que tout traitement chronique à base de vitamine D et/ou de zinc entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé. "Pour éviter toute interaction éventuelle avec la réponse vaccinale, le CSS préconise de ne pas modifier la dose ingérée 2 à 3 semaines avant et après la vaccination" [75].

Etude pratique

VII. Enquête épidémiologique:

Nous avons dressé une esquisse du marché local sur la vente des compléments alimentaires durant la période du covid19.

VII.1 Enquête auprès des officines de Constantine:

VII.1.1 Méthodologie de travail:

Le travail d'investigation a été réalisé au niveau de 12 officines. Le but initial est de:

- ✓ Faire une liste complète et descriptive des compléments alimentaires utilisés pendant la période covid-19 présents au niveau des officines.

- ✓ Réaliser une étude statistique sur 37 produits récupérés, ainsi que l'inventaire des informations concernant ces compléments alimentaires.

VII.1.2 Inventaire des produits :

Tableau 7: Produits à base de vitamine D.

Produit	New Vitamine D3	Calcidose Vitamine D	Suplemento	Cacium D3	D-Three	Vit D3	Solyne Vit D3 50000U I
Forme	Buvable	Poudre	Gélule	Comprimé	Buvable	Buvable	Gélule
Lieu de fabrication	Fabrication Locale						
Composition	Mono composant		Poly composant		Mono composant		
Contre indication	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non
Type	Enfant	Adulte					
Allégation	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui
Dose	5 mg	500.2 mg	0.20 mg	500.1 mg	5 mg	5 mg	1.25mg

Produit	VIT D3 Salem	Cure	D3 Razes	Vitamin D3 B.N.O	Rovit D3	Eos D3	Vital D3
Forme	Ampoule	Capsule	Ampoule	Buvable	Capsule	Ampoule	Comprimé
Lieu de fabrication	Fabrication Locale						
Composition	Mono composant	Poly composant	Mono composant		Poly composant	Mono composant	
Contre indication	Non						
Type	Adulte						
Allégation	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
Dose	5 mg	1.25 mg	5 mg	5 mg	1.25 mg	1.25mg	0.025mg

Tableau 8: Produits à base de magnésium

Produit	Taxofit	Additiva	Mag 3B	Forsamine	Supradyn	Magnésium
Forme	Comprimé			Ampoule	Gélule	Comprimé
Lieu de fabrication	Locale	Importé		Locale	Importé	Locale
Composition	Mg Vit B1, B6, B12		Mg Vit B1 B12 Vit C Vit D	Mg Vit B2 Vit C Vit D	Mg Calcium Vit C, B3, B5, B6, B9	Mg
	Polycomposant					Monocomposant
Contre indication	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Type de contre indication						Insuffisance rénale
Type	Adulte					
Allégation	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Dose	403 mg	150 mg	300 mg	1000 mg	120 mg	500 mg

Produit	Bio Mag	Solyn Mg	Mg B6	Mag Max	Aktiv mg	Magnol stress
Forme	Comprimé			Capsule	Comprimé	
Lieu de fabrication	Importé					
Composition	Vit B1, B5, B6 Mg	Mg Zn VitB6	Mg VitB6	Mg Vit B1	Mg Vit B12	Mg Vit B6
	Polycomposant					
Contre indication	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Type de contre indication				Femme enceinte		
Type				Adulte		
Allégation	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Dose	400 mg	300 mg	300 mg	410 mg	410 mg	300 mg

Tableau 9:Produits à base de zinc.

Produit	Zn	Zn+vit c+his	Ascozinc	Vit c+zn	Imunzinc+	zn
Forme	Capsule	Comprimé	Gélule		Comprimé	Comprimé
Lieu de fabrication	Importé	Locale	Importé		Locale	
Composition	Zinc	Zn, vit c , l'histidine , acide ascorbique	Vit c , zn	Vit c ,zn sulphate	Zn sulfate ,vit c	Zn, Glucon-ate de zn ,stérate de mg
	Monocomposant	Polycomposant			Polycomposant	
Contre indication	Oui				Non	
Type de contre Indication	Femme enceinte	Enfant	Allergie			
Type	Adulte					
Allégation	Oui		Non			
Dose	20 mg	415 mg	264 mg	15 mg	520 mg	20 mg

Produit	Oligozinc	Zn+vit c+	Zincare+	Vit c+zn	Zn 30
Forme	Comprimé	Gélule	Comprimé	Capsule	Comprimé
Lieu de fabrication	Locale	Importé	Locale	Importé	Locale
Composition	Zinc	Acide ascorbique , cluconate de zn	Zn ,acide ascorbique	Vit c , zn	Cluconate de zn
	Monocomposant	Polycomposant			
Contre indication	Oui	Non		Oui	
Type de contre Indication	Allergie	/		Allergie Femme enceinte	
Type	Adulte				
Allégation	Oui			Non	Oui
Dose	15 mg	215 mg	265 mg	260 mg	30 mg

VII.1.3 Analyses des données:

1.3.1. Le lieu de fabrication des compléments alimentaires :

On remarque deux origines du lieu de fabrication à prédominance locale

Tableau 10: Origine de fabrication

Lieu	Locale	Importé
Vitamine D	14	00
Zinc	07	04
Magnésium	03	09
Total	24	13

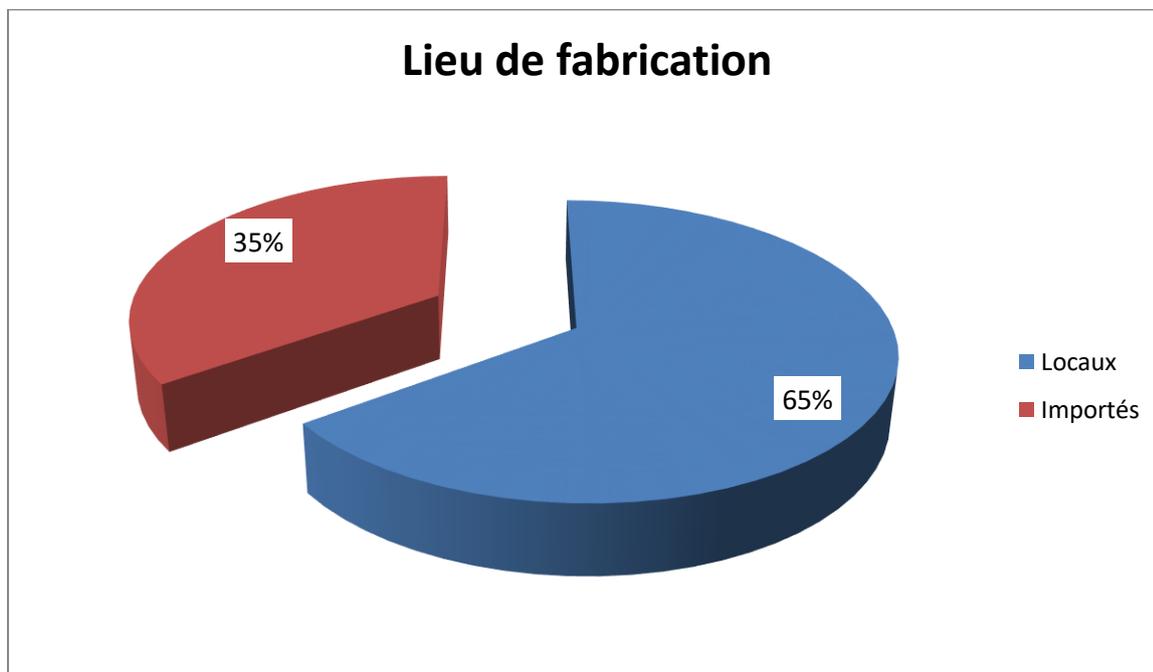


Figure 5: Origine de fabrication

1.3.2. Les formes galéniques :

Les compléments alimentaires sont vendus sous différentes formes :

Tableau 11:les formes galéniques.

Formes	Solide	Liquide
Vitamine D	07	07
Zinc	11	00
Magnésium	12	00
Total	30	07

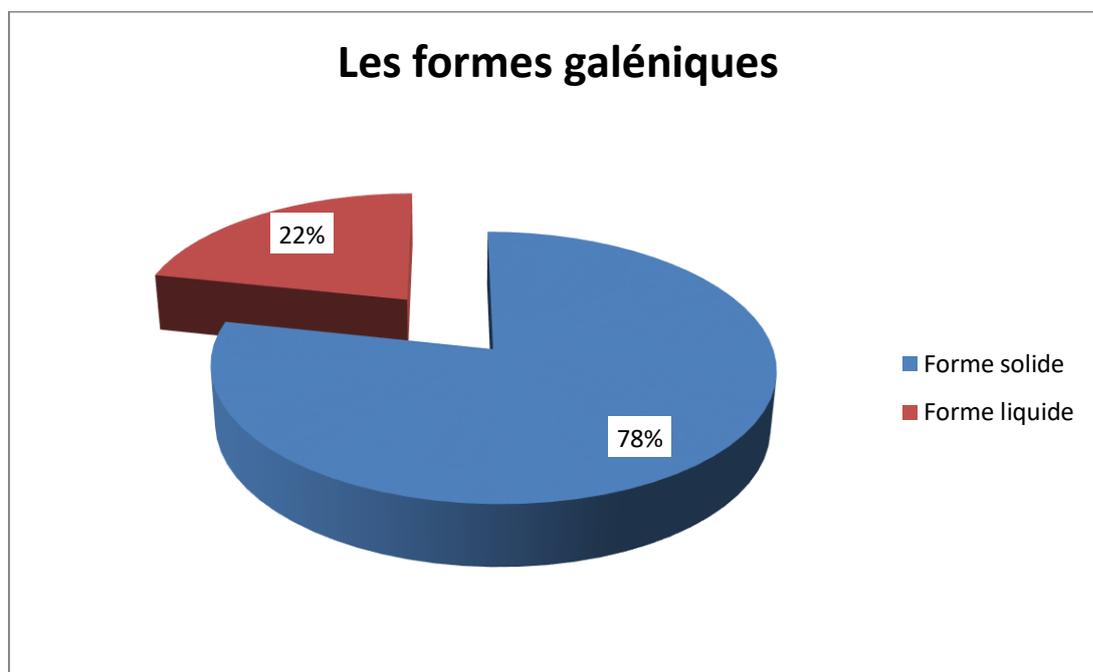


Figure 6 : les formes galéniques.

1.3.3. Classification des compléments alimentaires selon le type :

L'évaluation des principaux compléments alimentaires révèle que le choix dépend de l'âge :

Tableau 12: Selon l'âge

	Enfant	Adulte
Vitamine D	01	13
Zinc	00	11
Magnésium	00	12
Total	01	36

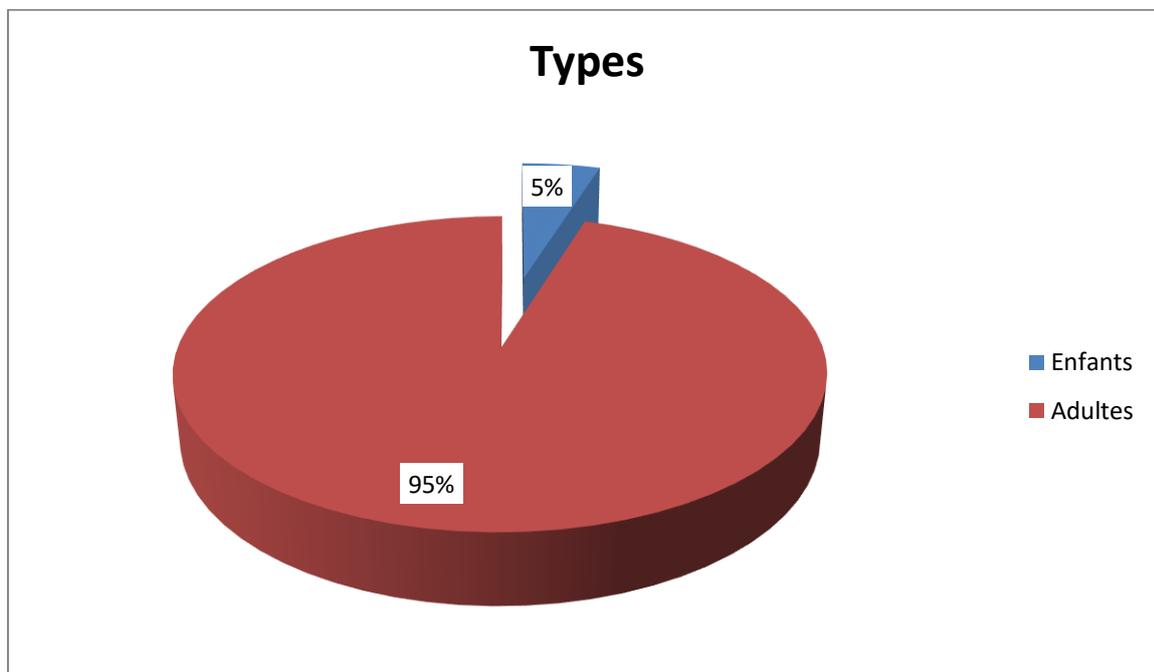


Figure 7: Selon l'âge

1.3.4. Contre indication des compléments alimentaires :

Bien que pour beaucoup de consommateurs les compléments alimentaires sont anodins de nombreux contre -indications existent :

Tableau 13:Selon les contre-indication

	Oui	Non
Vitamine D	04	10
Zinc	07	04
Magnésium	02	10
Total	13	24

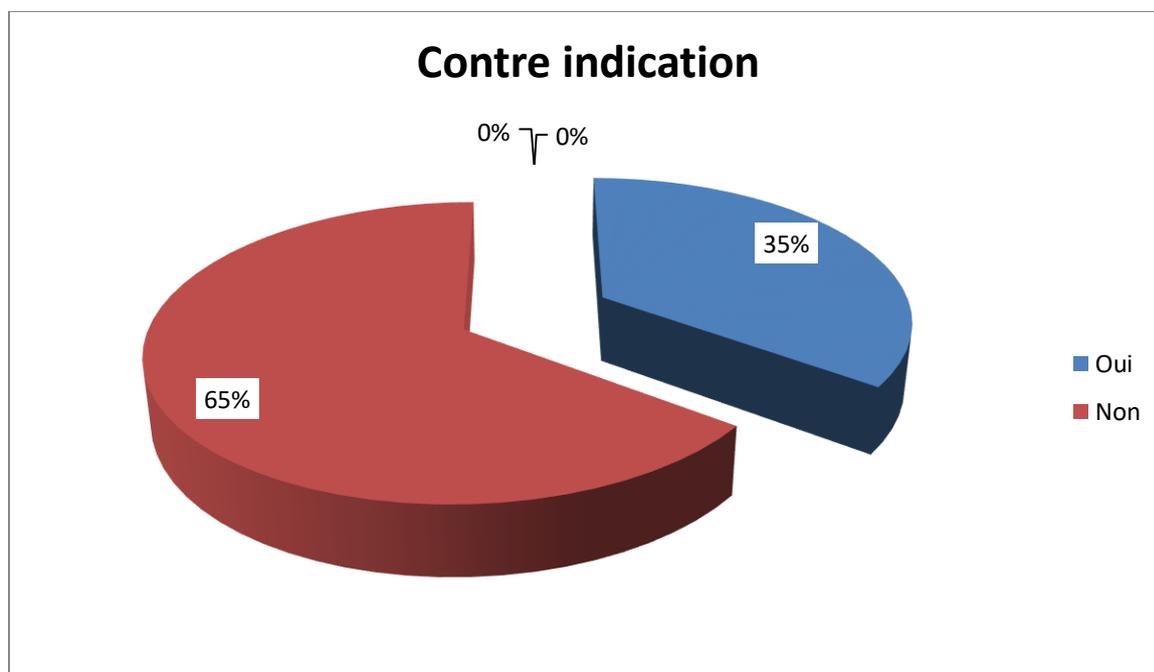


Figure 8: Selon les contres indications

1.3.5. Classification selon les types de contre-indication :

On a retenu les principales contre-indications qui peuvent présenter un risque aggravant :

Tableau 14: Selon les types des contre indications

	Allergie	Enfant	Femme enceinte	Insuffisance rénale
Vitamine D	04	00	00	00
Zinc	05	01	03	00
Magnésium	00	00	01	01
Total	09	01	04	01

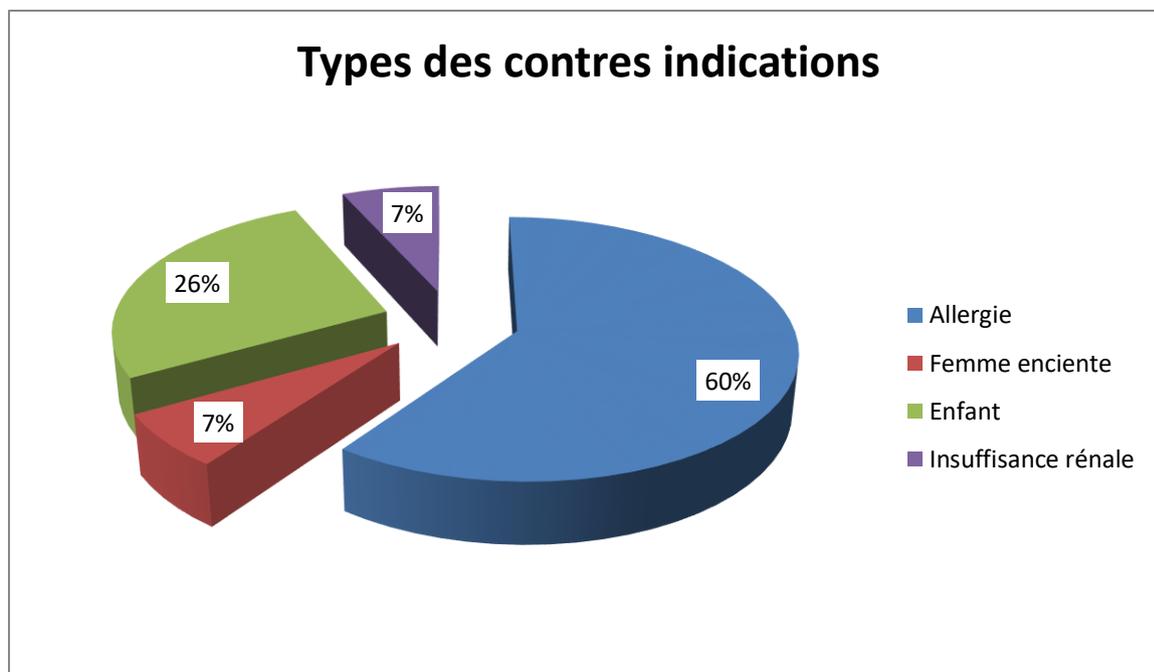


Figure 9: selon les types de contre - indication

1.3.6. Classification des compléments alimentaires selon la composition :

La composition et le dosage est variable d'une forme à une autre:

Tableau 15: Selon la composition.

Composition	Monocomposant	Polycomposant
Vitamine D	10	04
Zinc	02	09
Magnésium	01	11
Total	13	24

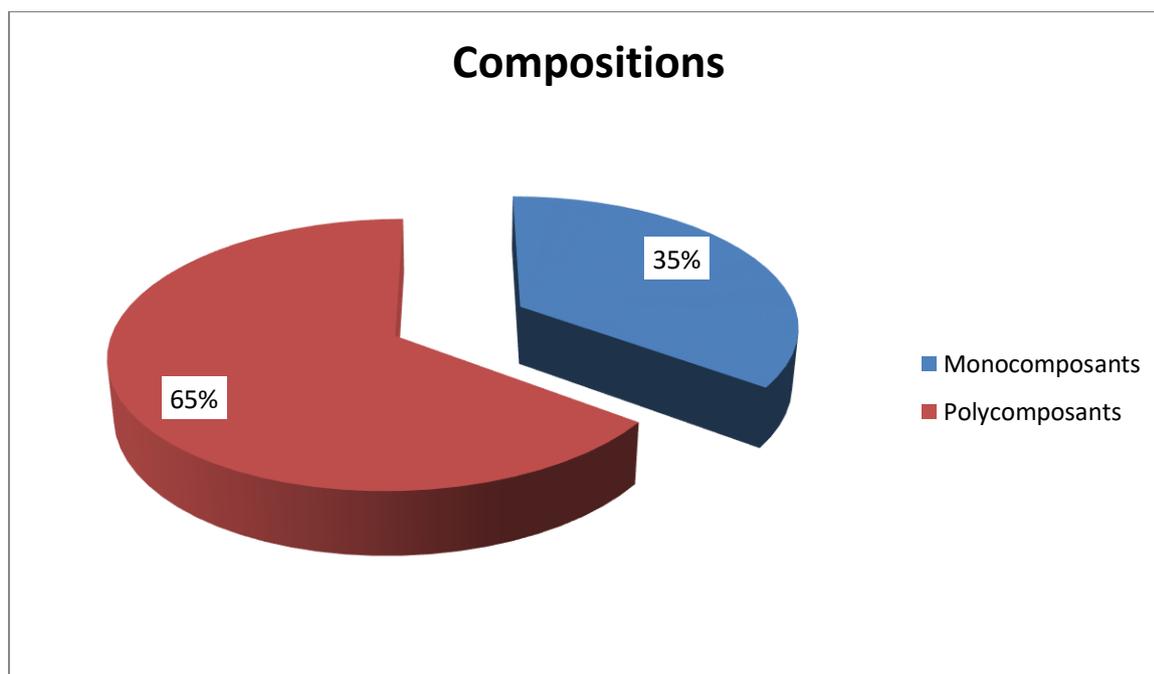


Figure 10:selon la composition

1.3.7. Allégation des compléments alimentaires :

Les allégations nutritionnelles et les allégations de santé sont mentionnées soit directement ou indirectement sur les boîtes :

Tableau 16: Selon l'allégation

Allégation	Oui	Non
Vitamine D	05	09
Zinc	06	05
Magnésium	06	16
Total	17	30

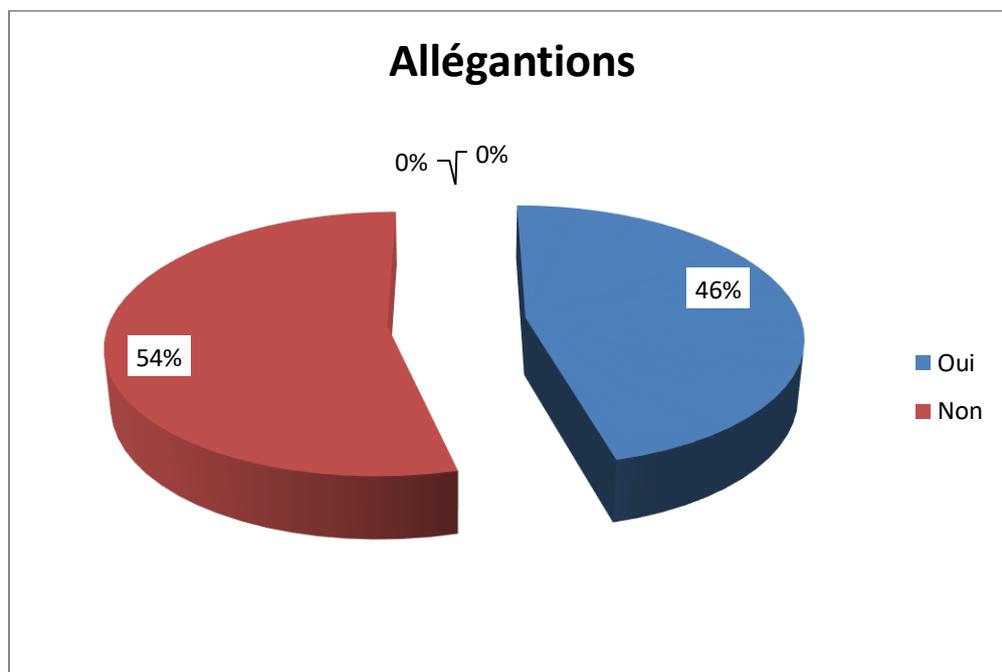


Figure 11: selon l'allégation

1.3.8. Classification des compléments alimentaires selon dosage :

La commercialisation des compléments alimentaires en fonction du dosage est large afin de permettre une meilleure couverture des valeurs nutritionnelles :

Tableau 17: Selon dosage

Dosage	0-15 mg	15- 20 mg	100- 200 mg	200-300 mg	300-400 mg	400-500 mg	500-1000 mg
Vitamine D	12	00	00	00	00	00	02
Zinc	00	04	00	05	00	01	01
Magnésium	00	00	02	04	01	03	02
Total	12	04	02	09	01	04	05

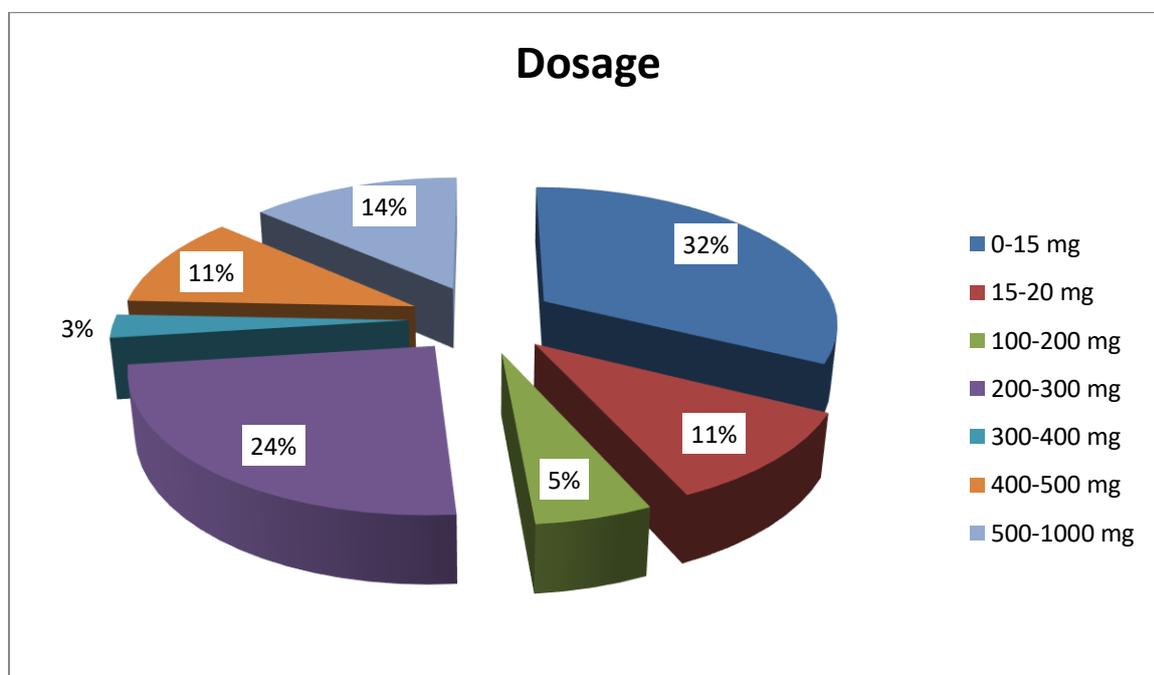


Figure12:selon le dosage.

VII.2 Discussion :

On constate que le tiers des compléments alimentaires mis sur le marché Algérien et plus spécialement en vente à Constantine ont été importés de différents pays (Turquie- France-Chine) n'ayant pas la même réglementation. Ceci pose d'emblée un problème d'autorisation de mise sur le marché par l'application des textes sur la qualité.

Sur le plan d'assurance qualité 22% sont susceptibles de poser un problème de stabilité de part leur forme liquide, la forme sèche est plus stable. Sur cette partie un moins de la moitié soit 10% ne présente pas de date de péremption et de ce fait deviennent non conforme.

La majorité des compléments alimentaires sont destinés aux adultes seul 5% pour les enfants alors que l'on constate que la vente n'est pas spécifiée sur cette tranche d'âge.

D'une manière générale les contre-indications ne sont pas bien définies dans plus de 65% des cas, ce qui leur expose à risque chez la population vulnérable. Quant on prend le cas de l'allergie qui est souvent signalé on se pose la question de quel type d'allergie on parle?

Les compléments alimentaires sont vendus à 65% polycomposés multipliant ainsi le risque d'interactions et le contrôle de la valeur nutritionnelle, la notion de nutrivigilance n'est pas respectée malgré que les doses utilisées sont faibles mais le risque est présent.

La commercialisation des compléments alimentaires dépend non seulement de la composition, du type de produits et des associations probables, les vitamines sont faiblement dosées par rapport aux oligoéléments, peut-on comprendre qu'une étude nutritionnelle sur les déficits de la population Algérienne a été réalisée ce qui a permis d'orienter le marché et de ce fait la production ainsi que l'importation?

Les allégations sont présentes dans 49% des cas, ceci entraînerait à un mésusage et à une utilisation abusive pouvant nuire à la santé du patient surtout quand il s'agit d'allégations de santé.

Conclusion

Nous observons ces dernières années un regain d'intérêt évident dans la littérature médicale pour les compléments alimentaires, et particulièrement la vitamine D, le zinc, magnésium du cause de la pandémie de COVID-19 et ses potentiels rôles thérapeutiques. Rôle physiologique et biologique incontestable, essentiel au bon fonctionnement de notre organisme y compris le système immunitaire, de diminuer le risque infectieux car ils interviennent dans de nombreux mécanismes biochimiques. Cela explique son implication plus ou moins importante dans de nombreuses fonctions.

La carence en complément alimentaire est fréquente de nos jours, et est associée à presque toutes les maladies. Ceci est lié au rythme de vie qui est devenu de plus en plus rapide, avec une alimentation pauvre en fruits et légumes et une population qui souhaite rester active et alors toujours en stress, L'étude des principaux constituants des compléments alimentaires démontrent que leur surconsommation peut avoir des effets néfastes sur la santé, par conséquent les sources nutritionnelle naturelles sont les mieux.

Leur surconsommation peut avoir des effets néfastes sur la santé. Même un déficit modéré peut entraîner des signes cliniques importants. De nombreuse interaction avec des médicaments tels que les antibiotiques. En ce qui concerne les vaccins, il n'y a, à ce jour, aucune donnée concernant la prise de Vit D, Zn, Mg pendant la vaccination contre la Covid-19.

Le consommateur est libre de tout acheter et mélanger selon son bon vouloir. Il peut très facilement effectuer des surconsommations en dépassant les limites supérieures de sécurité de ces produits.

De plus beaucoup des marques proposés sont étrangères , et ne présentent pas des garanties officielles de qualités sur les indications ni sur les allégations ni sur leurs compositions.

Enfin, le traitement repose toujours sur la supplémentation en Vit D, Zn, Mg pour les sujets ayant des déficits et que tout traitement doit être limiter dans le temps.

1. Delavier Frédéric, Michael Gundill, Guide des compléments alimentaires pour sportifs ,2007 Editions Vigot
2. Conseil Supérieur de la Santé. Vitamine D, Zinc et Covid-19. Bruxelles: CSS; 2021. Avis n° 9620.[<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9620-vitamine-d-zinc-et-covid-19>]
3. Touvier Mathilde, Camille Pouchieu : unité 1153 Inserm/Cnam/Université Paris 13/Université Paris 7-Denis-Diderot/ Université Paris- Descarteshttps://www.inserm.fr/layout/set/.../Dossier_SS23_janvier_fevrier 2015.
4. Cynober Luc, Fricker Jacques, La Vérité sur les compléments alimentaires Poche – 23 février 2012
5. La directive européenne 2002/46/CE en droit français par le décret 2006-352 publié au J.O. de la République Française, le 20 mars 2006.
6. Journal Officiel de la République algérienne n 30, 24 Joumada Ethani 1433 correspondant au 16 mai 2012.
7. Food and drug administration(2021). Fitconvo.[<https://fitconvo.com/fda-101-complements-alimentaires-fda-fitconvo>],Consulté le 06/03/2022.
8. Paul Cretot. La vaccination comme moyen de prévention : analyse bénéfiques-risques, comparaison des politiques vaccinales en Europe, freins et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2013. Ffhal-01732526f
9. Auroreblin.Actualités Pharmaceutiques, Volume 57, Issue 580 November 2018, Pages 47-49
10. L. Joubert L. Léry Nicole Léry. Vaccinologie et vaccinovigilance .Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France Année (1989) ; 142-1 pp. 71-78 [https://www.persee.fr/doc/bavf_00014192_1989_num_142_1_10722#bavf0001-4192_1989_num_142_1_T1_0076_0000]

11. Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance professeur abdelkader helali [https://mail.cnpm.org.dz/index.php/d% c3% a9claration/vaccinovigilance.html](https://mail.cnpm.org.dz/index.php/d%c3%a9claration/vaccinovigilance.html)
12. Elisabeth Loupi, (2009) .«Le rôle des infirmiers en vaccinovigilance»,Développement & santé,[<https://devsante.org/articles/le-role-des-infirmiers-en-vaccinovigilance>], Consulté le 2022-05-28.
13. . Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, Journal Officiel N°72 du 25 mars 2006. [En ligne]. consulté le 20 février 2022.
14. Holick, M.F. (2008). The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal Health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*; 29, 361-8.
15. Deluca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 80(6), 1689S–1696S.
16. Murry, E. (2011). Actualités sur la vitamine D et nouvelle perspectives thérapeutiques. Thèse de pharmacie. Faculté de Grenoble, *Université Joseph Fourier*, 125p.
17. Guiland, Jean-claude (2015)., *La vitamine D (Coll.professions santé)*. Dijon : Lavoisier.
18. Carlberg C, Seuter S. 2009. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res.* 29: 3485–3493. [pubmed] [Google Scholar]
19. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 29: 726–776. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
20. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. 2012. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 33: 456–592. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
21. Fu B, Wang H, Wang J, et al. 2013. Epigenetic regulation of BMP2 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ through DNA methylation and histone modification. *Plos One* 8: e61423. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
22. Karlic H, Varga F. 2013. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin. Epigenetics* 2: 55–61. [crossref] [Google Scholar].

23. Lisse TS, Adams JS, Hewison M. 2013. Vitamin D and micrnas in bone. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 23: 195–214. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
24. Turano C, Gaucci E, Grillo C, et al. 2011. Erp57/GRP58: a protein with multiple functions. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 16: 539–563. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
25. Nemere I, Garbi N, Hammerling GJ, et al. 2010. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D₃-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J. Biol. Chem.* 285: 31859–31866. [crossref] [pubmed] [Google Scholar]
26. Chen J, Doroudi M, Cheung J, et al. 2013. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1alpha,25(OH)(2)D(3). *Cell Signal* 25: 2362–2373. [Google Scholar]
27. Holick MF. 2007. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357: 266–281. [Google Scholar]
28. Jean-Francois Landrier. Vitamine D :source,métabolisme et mécanismes d'action. OCL2014,21(3) D302.
29. Heike A. Bischoff-Ferrari, Ulrich Keller, Peter Burckhardt, Katharina Quack Lötscher, Beat Gerber, Dagmar l'Allemand, Josef Laimbacher, Marco Bachmann et René Rizzoli ,Recommandations de la Commission fédérale de l'alimentation concernant l'apport de vitamine D Groupe d'experts «Vitamine D» de la Commission fédérale de l'alimentation sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique.2012;12(40):775–778
30. Conseil supérieur de la santé, Recommandations nutritionnelles pour la Belgique N°9285 septembre. 2016.
31. Homari Fouad, <https://studylibfr.com/doc/7380781/zinc>, science des matériaux de construction.
32. Benali Hanane, deficit en zinc : manifestation dermatologique chez l'enfant .2021
33. Shlomai J., Asher Y., Gordon YJ, Olshevsky U., Becker Y. Effect of zinc ions on the synthesis of herpes simplex virus DNA in infected BSC-1 cells. *Virology.* juill 1975.
34. Fani M., Khodadad N., Ebrahimi S., Nahidsamiei R., Makvandi M., Teimoori A., et al. Zinc Sulfate in Narrow Range as an In Vitro AntiHSV-1 Assay. *Biol Trace Elem Res.* 2020.
35. Houston DMJ., Robins B., Bugert JJ., Denyer SP., Heard CM. In vitro permeation and biological activity of punicalagin and zinc (II) across skin and mucous membranes prone to Herpes simplex virus infection. *Eur J Pharm Sci.* 1 janv 2017.

36. Kümel G., Schrader S., Zentgraf H., Daus H., Brendel M. The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate. *J Gen Virol.* déc 1990.
37. L'assiette optimale: recettes complémentaires. Avec Proviande, Société suisse de nutrition. 2019. Consulté 19/05/22
38. C Minoia., E Sabbioni. , P Apostoli. , R Pietra,L Pozzoli, M Gallorini, G Nicolaou, L Alessio, E Capodaglio, Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community, I. A study of 46 elements in urine? Blood and serum of Italian subjects, 1989.
39. Conseil Supérieur de la santé N°9620, Vitamine d, zinc et cuivre, Bruxelles css Janvier 2021.
40. De Ridder K., Bel S., Brocatus L., Lebacqz T., Ost C et Teppers E., Résumé des résultats.2014-2015. Dans : Tafforeau J (éd) Enquête de consommation alimentaire. Bruxelles ; WIV-ISP 2016.
41. Carol T., Walsh, Harold H., Sandstead , Anand S., Prasad, Paul M. Newberne, and Pamela J Zinc : Health effects and research priorities for the 1990s , 1994
42. M. Philippe castelli, les compléments alimentaires : les risques d'une surconsommation, 2020.
43. F. Curtin., C. Gerçekci., A. Simona. Sulfate de zinc et COVID-19 : évaluation pharmacologique. 2020
44. Magnésium <http://www.paincroquant.com/magnesium.php> 05/07/2009.
45. Magnésium :<https://thereaderwiki.com/fr/Magn%C3%A9sium>
46. Jeroen H., F. de Baaij JGJH., Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews.* 2015.
47. Roth Jennifer Le magnésium, minéral incontournable ? Enquête auprès des patients de l'officine, 2017.
48. Emel Koseoglu, Abdullah Talaslioglu, Ali Saffet Gonul, Mustafa Kila, The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura, 2008
49. Sanil rege, Anti-methyl-D-aspartate(Anti-NMDA) receptor encephalitis-synopsis,2018
50. Mahfouz MM., Kummerow FA., Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids.* août 1989.
51. Ju S-Y., Choi W-S., Ock S-M., Kim C-M, Kim D-H., Dietary Magnesium Intake and Metabolic Syndrome in the Adult Population: Dose-Response Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients.* 22 déc 2014.
52. Lissane M.M. Gommers : Joost G. J . Hoenderop ; René J. M . Bindels : Jeroen H. F .de Baaij , Hypomagnesemia in type 2 diabetes : a vicious circle ?, 2016

53. Castiglioni S., Cazzaniga A., Albisetti W., Maier J. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients*. 31 juill 2013.
54. Tam M., Gómez S., González-Gross M., Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *European Journal of Clinical Nutrition*. oct 2003
55. Azouagh D, et al, Le magnésium : de métabolisme à son utilisation à l'officine. 2020
56. L'Agence nationalz de sécurité sanitaire de l'alimentation, les références nutritionnelle en vitamine et minéraux 2021.
57. Hewison M., Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:337-45
58. Margherita T. Cantorna, Why do T cells express the vitamin D receptor, 2011;217:77-82
59. Jean-Paul viard La lettre du gynécologue. N° 375, octobre 2012
60. Jean-Paul viard La Lettre du Gynécologue • N° 375 - octobre 2012
61. Mechanisms in endocrinology : John P Bilezikian , Daniel Bikle , Martin Hewison , Marise Lazaretti-Castro , Anna Maria Formenti , Aakriti Gupta , Mahesh V Madhavan , Nandini Nair , Varta Babalyan , Nicolas Hutchings , Nicola Napoli , Domenico Accili , Neil Binkley , Donald W Landry , Andrea Giustina . 2020.
62. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis : Inga Wessels., Benjamin Rolles., Lthar Rink. 2020
63. Stimuler son système immunitaire : approche nutritionnelle et complémentaire, Cindy Calmettes, 2020
64. M Tam., S Gómez., M González-Gross., A Marcos., « Possible rôles of magnésium on the immune system », *European Journal of Clinical Nutrition* (2003) 57, 1193–1197. doi:10.1038/sj.ejcn.1601689
65. Kuntal Das1, Raman Dang, T.N. Shivananda, Pintu Sur. Interaction Between Phosphorus and Zinc on the Biomass Yield and Yield Attributes of the Medicinal Plant Stevia (*Stevia rebaudiana*). 2005.
66. Ph.D. Stéphane Bastianetto (février 2014). Passeport santé, Magnésium: https://l.facebook.com/l.php?u=https%3A%2F%2Fwww.passeportsante.net%2Ffr%2FSolutions%2FPlantesSupplements%2FFiche.aspx%3Fdoc%3Dmagnesium_ps%26fbclid%3DIwAR2jAKmkx_olBbHK2rCvO9LNBUjBJ_SDcVX7PCux
67. Spencer H, Norris C, Williams D. Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man, 1994.

- 68.** Survol de la vitamine D: sources, doses, interactions avec les médicaments, toxicité.(2020-01-30T11:58:51-0500) CATIE La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C. [<https://www.catie.ca/fr/treatmentupdate-185/survol-de-la-vitamine-d-sources-doses-interactions-avec-les-medicaments>].
- 69.** Anne Marie Uwitonze, BDT, MS, and Mohammed S. Razzaque, MBBS, PhD(2018). Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. J Osteopath Med; 118(3): 181-189
- 70.** Jean-Marc Sabatier « Une réflexion sur “Immunité, vaccins, effets indésirables, traitements : l’analyse de Jean-Marc Sabatier ».Commentaires en goguette . source du 30 mai 2022. <https://commentairesengoguette.wordpress.com/2022/01/08/immunit%C3%A9-vaccins-effets-ind%C3%A9sirables-traitements-lanalyse-de-jean-marc-sabatier/>
- 71.** Jean-Michel Wendling. « Vaccination : prévenir les effets rares par la vitamine », 30 janvier 2021 - 05:00. Infodujour.consulté le 30 mai 2022. <https://infodujour.fr/societe/45926-vaccination-prevenir-les-effets-rares-par-la-vitamine-d>
- 72.** Bernard Lobet et l'agence Belga(28 janvier 2021 à 10h25). « Mise en garde: non, vitamine D et zinc ne sont pas des remèdes miracles contre le coronavirus ».RTL INFO.Consulté mai 2022.<https://www.rtl.be/info/magazine/sante/mise-en-garde-non-vitamine-d-et-zinc-ne-sont-pas-des-remedes-miracles-contre-le-coronavirus-1275482.aspx>

Teneur en Magnésium de certains aliments

Aliments	Teneur en magnésium en mg/100g	Aliments	Teneur en magnésium en mg/100g
Cacao		Poissons et fruits de mers	
Cacao en poudre non sucré	410	Anchois à l'huile	144
Chocolat noir à 70% de cacao	206	Sardine à l'huile	38,5
Céréales et légumineuses		Crabes, crevettes	50
Germe de blé	256	Turbot	65
Pain blanc	50	Huître	82
Pain aux céréales	181	Moule cuite	79
Pain de seigle	110	Bigorneau cuit	310
Pain complet	90	Bulot ou buccin cuit	135
Riz complet cru	104	Légumes et fruits	
Son de riz	781	Epinard	50
Farine de soja	285	Oseille crue	103
Céréales de petit-déjeuner enrichies	42-132	Persil	30
Pâtes sèches	18	Haricots verts	180
Sarrasin	220	Bettes	110
Quinoa	204	Banane	45
Maïs	120	Figue fraîche	72
Lentille	90	Avocats	41
Haricot blanc	160	Pommes de terre	30
Haricot rouge	138	Betteraves	23
Pois chiche	120	Artichaut	30
Flocon d'avoine	130	Figue de barbarie	77
Fruits secs et/ou oléagineux		Condiments	
Pignon de pin, amande, noix de cajou	227-247	Laitue de mer séchée	2780
Arachides	170	Ao-nori séchée	2440
Noix du Brésil	367	Graine de cumin	366
Graine de sésame	324	Gingembre	214
Banane séchée	108	Autres	
Graine de lin	372	Viandes	20-50
Noix de pécan, noix, noisette	140-175	Jambon, pâté, saucisson	15-20
Datte sèche, figue sèche	47-80	Lait demi écrémé (100ml)	10
Châtaigne cuite	54	Yaourt	10-14
Graine de tournesol	364	Œuf (100g)	10-12
10 à 12 pruneaux (100g)	50	Fromages	20-30

La vitamine D et le zinc, le magnésium sont parmi les compléments alimentaires les plus importants, en particulier pendant la pandémie de COVID-19, en raison de leur grande importance dans la résistance aux maladies et le renforcement du système immunitaire, car leur carence peut entraîner des signes cliniques importants, même en surcharge en ces compléments, en plus de la possibilité d'une interaction entre eux et entre les médicaments et les vaccins. Nous passons dans ce manuscrit en revue les propriétés physiques et chimiques, physiologiques, et biologiques de ces suppléments, leur rôle important dans l'organisme et leur impact comme un traitement d'infection avec le COVID-19, qu'il soit négatif ou positif, et les interactions qui peuvent se produire entre eux et les médicaments, les vaccins, et les comparons sur le marché algérien en termes de produits locaux et importés, composition, la forme, dose, contre indications et allégation, ce travail d'investigation a été réalisé au niveau de 12 officines. On s'est rendu compte que la plupart des compléments alimentaires sont locaux, sous formes solide, pour les adultes, pas contre indiqués, polycomposants, contiennent des allégations, et concernant le dosage la majorité sont 1 fois par jour. le traitement repose toujours sur la supplémentation en Vit D, Zn, Mag pour les déficits acquis on peut avoir pour limites de 3 à 6 mois de traitement. Malgré l'importance des ces compléments alimentaires, ils ne sont pas suffisamment comme traitement de COVID-19, la prévention par le vaccin, le pratiques d'hygiène...etc. reste le meilleur choix.

Mots-clés : vitamine D, zinc, magnésium, COVID-19, vaccin, interactions.

ملخص

يعتبر فيتامين د والزنك والمغنيسيوم من أهم المكملات الغذائية وخاصة أثناء وباء كوفيد-19 ، وذلك لأهميتها الكبيرة في مقاومة المرض وتقوية جهاز المناعة ، حيث يمكن أن يؤدي نقصهما إلى ظهور علامات سريرية كبيرة ، حتى عند الإكثار من هذه المكملات ، بالإضافة إلى إمكانية حدوث تفاعل بينها وبين الأدوية واللقاحات. في هذه المخطوطة ، نستعرض الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفسولوجية والبيولوجية لهذه المكملات ، ودورها المهم في الجسم ، وتأثيرها كعلاج للعدوى بـ COVID-19 ، سواء كانت سلبية أو إيجابية ، والتفاعلات التي يمكن أن تحدث بينها وبين الأدوية واللقاحات ومقارنتها في السوق الجزائرية من حيث المنتجات المحلية والمستوردة والتركيب والشكل والجرعة والموانع والادعاءات ، وقد تم إجراء هذا العمل الاستقصائي في 12 صيدلية. لقد أدركنا أن معظم المكملات الغذائية محلية ، في شكل صلب ، للبالغين ، خالية من الموانع ، متعددة المكونات ، تحتوي على ادعاءات ، وفيما يتعلق بالجرعة ، فإن الغالبية هي مرة واحدة في اليوم. يعتمد العلاج دائماً على مكملات فيتامين D و Zn و Mag للعجز المكتسب الذي يمكن للمرء أن يعاني منه لمدة تتراوح من 3 إلى 6 أشهر من العلاج. على الرغم من أهمية هذه المكملات الغذائية ، إلا أنها ليست كافية لعلاج COVID-19 والوقاية عن طريق اللقاحات وممارسات النظافة وما إلى ذلك. يبقى الخيار الأفضل.

الكلمات المفتاحية : فيتامين د ، زنك ، مغنيسيوم ، كوفيد-19 ، لقاح ، تفاعلات.

Abstract

Vitamin D and zinc, magnesium are among the most important dietary supplements, especially during the COVID-19 pandemic, due to their great importance in resisting disease and strengthening the immune system, as their deficiency can lead to significant clinical signs, even when overloaded with these supplements, in addition to the possibility of an interaction between them and between drugs and vaccines. In this manuscript, we review the physical and chemical, physiological, and biological properties of these supplements, their important role in the body, and their impact as a treatment for infection with COVID-19, whether negative or positive. , and the interactions that can occur between them and drugs, vaccines, and compare them on the Algerian market in terms of local and imported products, composition, form, dose, contraindications and allegation, this investigative work has been carried out at 12 pharmacies. We realized that most food supplements are local, in solid form, for adults, not contraindicated, polycomponent, contain claims, and concerning the dosage the majority are once a day. the treatment is always based on the supplementation of Vit D, Zn, Mag for the acquired deficits one can have for limits of 3 to 6 months of treatment. Despite the importance of these food supplements, they are not enough for COVID-19 treatment, vaccine prevention, hygiene practices, etc. remains the best choice.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BOUSSOUF Soumia
LOUAHEM Ines

Compléments alimentaires et vaccinovigilances

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Appliquée

Résumé :

La vitamine D et le zinc, le magnésium sont parmi les compléments alimentaires les plus importants, en particulier pendant la pandémie de COVID-19, en raison de leur grande importance dans la résistance aux maladies et le renforcement du système immunitaire, car leur carence peut entraîner des signes cliniques importants, même en surcharge en ces compléments, en plus de la possibilité d'une interaction entre eux et entre les médicaments et les vaccins. Nous passons dans ce manuscrit en revue les propriétés physiques et chimiques, physiologiques, et biologiques de ces suppléments, leur rôle important dans l'organisme et leur impact comme un traitement d'infection avec le COVID-19, qu'il soit négatif ou positif, et les interactions qui peuvent se produire entre eux et les médicaments, les vaccins, et les comparons sur le marché algérien en termes de produits locaux et importés, composition, la forme, dose, contre indications et allégation, ce travail d'investigation a été réalisé au niveau de 12 officines. On s'est rendu compte que la plupart des compléments alimentaires sont locaux, sous formes solide, pour les adultes, pas contre indiqués, polycomposants, contiennent des allégations, et concernant le dosage la majorité sont 1 fois par jour. le traitement repose toujours sur la supplémentation en Vit D, Zn, Mag pour les déficits acquis on peut avoir pour limites de 3 à 6 mois de traitement. Malgré l'importance des ces compléments alimentaires, ils ne sont pas suffisamment comme traitement de COVID-19, la prévention par le vaccin, le pratiques d'hygiène...etc. reste le meilleur choix.

Mots-clefs : vitamine D, zinc, magnésium, COVID-19, vaccin, interactions.

Encadreur : MR BELMAHI .H (Professeur-CHU Constantine).

Examineur 1 : MR BELABED .K (Professeur-CHU Constantine).

Examineur 2 : BENHAMDI .A (Maitre de conférences B- UFC Constantine).