

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
جامعة محمد الصديق بن يحي-جيجل-

Université Mohamed Seddik Ben Yahia –Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie

Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie

Thème

**Zinc et vitamine C : potentiel anti-inflammatoire et
immuno-modulateur**

Membres du Jury :

Président : Dr. CHERBAL Asma

Examineur : Dr. BOUHAFS Leila

Encadrant : M^{me} REZZAGUI Abir

Présenté par :

BOULAROUK Hayet Hadia

BOUHABILA Samiha

MOUBHA Roumaissa

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions DIEU, le tout puissant, pour nous avoir donné le courage et la patience d'achever ce travail.

*Nous exprimons notre profonde gratitude à **M^{me} REZZAGUI Abir**, qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail. Ses conseils pertinents, sa compétence scientifique et sa compréhension nous ont permis de mener à terme ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier les membres du jury : **Dr. CHERBAL Asma** pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail et à **Dr. BOUHAFS Leila** pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Nos vifs remerciements s'adressent à nos familles, nos chères amies et nos collègues de la promotion 2021.

Enfin, un grand merci à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

*En guise de reconnaissance envers **DIEU** le **Tout Puissant***

Je dédie ce modeste travail à la communauté scientifique espérant qu'il lui sera utile.

*Je dédie ce travail à **mes parents**, qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitude et tout mon amour pour leur soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute leur assistance et leur présence tout au long de ma vie et mes études.*

A mes grands-parents qui me manquent.

*A mes chers et adorables frères : **Faiz, Wassim, Islem et Adel***

*A mon unique frangine **Rima***

*A notre meilleur encadreur M^{me} **REZZAGUI Abir***

*A mes chères copines « **Roumaïssa et Hadia** »*

A tous mes collègues de la promotion 2021

A tous ceux que j'aime

A tous un grand Merci

Samiha

Dédicaces

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à **mes chers parents** et à **mon frère Anis** qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

A toute ma famille.

Grands parents, oncles, tantes, cousins et cousines.

*A mon encadreur madame **REZZAGUI Abir**.*

A mes chères amies.

A tous ceux que j'aime.

Hadia

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

*À mes très chers parents, mon père **Messaoud** et ma mère **Soltana**, la source de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous l'amour et les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Que Dieu vous protège et vous garde pour moi*

*A mes chères grands parents que dieu les garde pour nous sans oublier mon grand-père **Ibrahim** 'Allah yerhmou', qui me manque tellement.*

*A mon Mari « **Siaf** » mon conseiller, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.*

*A mon très cher frère **Mohammed Nadir** et mes adorables sœurs : **Rayane**,
Kaouter et Alaa.*

A tous les membres de ma famille, petite et grande.

*A mes aimables copines : **Samiha et Hadia***

*Spéciale dédicace à mon encadrante M^{me} **REZZAGUI Abir***

Merci beaucoup à tous mes professeurs qui m'ont enseigné

A tous mes collègues de promotion 2018

A tous ceux que j'aime

A tous un grand Merci

Roumaissa

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
---------------------------	---

Revue bibliographique

Chapitre I : Inflammation

I.1. Définition	3
I.2. Types de l'inflammation	3
I.2.1. Inflammation aiguë	3
I.2.2. Inflammation chronique	5
I.3. Causes de l'inflammation.....	6
I.4. Cellules inflammatoires.....	6
I.4.1. Lymphocytes	6
I.4.2. Cellules endothéliales.....	6
I.4.3. Granulocytes.....	6
I.4.4. Monocytes	7
I.4.5. Macrophages	7
I.4.6. Mastocytes.....	7
I.5. Médiateurs de l'inflammation	7
I.5.1. Systèmes d'activation plasmatique	7
I.5.2. Médiateurs cellulaires	8
I.6. Pathologies inflammatoires	11

Chapitre II : Anti-inflammatoires

II.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens	12
II.1.1. Définition	12
II.1.2. Mécanisme d'action	12
II.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	13
II.2.1. Définition	13
II.2.2. Mécanisme d'action	14
II.3. Autres anti-inflammatoires	15

Chapitre III : Vitamines et minéraux antioxydants : Zinc et vitamine C

III.1. Stress oxydatif	16
III.2. Antioxydants	16

III.2.1. Système enzymatique	16
III.2.2. Système non enzymatique	17
III.3. Vitamine C.....	18
III.3.1. Définition et structure.....	18
III.3.2. Sources et apport recommandé.....	19
III.3.3. Rôle biologique	19
III.3.4. Conséquence de la carence	19
III.3.5. Effet pharmacologique	20
III.3.6. Effet toxicologique de la vitamine C.....	20
III.4. Zinc	20
III.4.1. Définition et structure.....	20
III.4.2. Sources et apport recommandé.....	21
III.4.3. Rôle biologique.....	21
III.4.4. Conséquence de la carence	21
III.4.5. Effet pharmacologique	22
III.4.6. Effet toxicologique du zinc.....	22

Méthodologie

1. Etude épidémiologique	24
1.1. Objectif et type de l'étude	24
1.2. Cadre de l'étude.....	24
1.3. Elaboration du questionnaire	24
1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion	25
1.5. Analyse des données.....	25
2. Recherche bibliographique	25
2.1. Objectif de l'étude	25
2.2. Schéma de l'étude.....	25
2.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	25
2.2.2. Sélection d'articles	26
2.2.3. Analyse d'articles sélectionnés.....	26

Résultats de l'étude

1. Résultats de l'étude épidémiologique descriptive	28
2. Analyse d'articles	33
2.1. Déroulement de l'étape de recherche	33
2.2. Analyse d'articles sélectionnés.....	33

Discussion et synthèse générale	43
Conclusion	47
Références bibliographiques.....	49
Annexes	

Liste des abréviations

A20 : Tumor Necrosis Factor (TNF)-Induced Protein 3 (TNFAIP3)

ACTH : Adrenocorticotropic Hormone

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag-AC : Anticorps-Antigen

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AI : Anti-inflammatoire

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdiens

AP : Protéine Activatrice

BCR : B Cell Receptor

CA : Complément Alimentaire

CBP : Cholangite Biliaire Primitive

CED : Cellules Endothéliales Déciduales

CIS : Stress d'Immobilisation Chronique

COX : Cyclo-oxygénases

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern

ERO : Espèces Réactives de l'oxygène

GR : Glutathion Réductase

HAT : Hypoxanthine Aminoptérine Thymidine

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intracellulaire-1

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

LOX : Lipoxygénase

LT : Leucotriène

LTreg : Lymphocyte T regulator

MKP : MAP Kinase Phosphatase

MLT : Mélatonine

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphate

NET : Neutrophil Extracellular Trap

NF-KB : Facteur Nucléaire- Kappa b

NK : Natural Killer

NOS : Nitrous Oxide Systems

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PG : Prostaglandine

PGE2 : Prostaglandine E2

PGI : Prostacycline

PPAR-a : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes

ROS : Reactive Oxygen Species

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SLP : Sclérose Latérale Primitive

SOD : Superoxyde Dismutase

TCR : T Cell Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factors

TX : Thromboxane

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Protein 1

ZHA : Hydroaspartate de zinc

Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure 01	Evolution de l'inflammation aiguë	4
Figure 02	Processus de résolution et médiateurs cellulaires de l'inflammation	5
Figure 03	Anion superoxyde et ses dérivés	9
Figure 04	Voies enzymatiques des acides arachidoniques et eicosapentaénoïques conduisant à la synthèse des prostanoides (voie des cyclo-oxygénases) et des leucotriènes (voie de la 5-lipoxygénase)	10
Figure 05	Mécanisme d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens (Activation par les glucocorticoïdes)	13
Figure 06	Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (rôle de la phospholipase A2 dans la formation des prostaglandines)	14
Figure 07	Structure de la vitamine C	19
Figure 08	Structure du zinc	21
Figure 09	Prise des médicaments anti-inflammatoires (AI) à Jijel et Taher. A (selon les pharmaciens), B (selon les citoyens)	28
Figure 10	Situations pathologiques nécessitant la prise des AI selon les pharmaciens (A) et les citoyens (B) dans la région de Jijel et Taher	29
Figure 11	Compléments alimentaires les plus disponibles dans les pharmacies (A) et les plus utilisés par les citoyens (B) à Jijel et Taher	29
Figure 12	Représentation graphique des noms des compléments alimentaires les plus utilisés à Jijel et Taher. A (les pharmaciens), B (les citoyens)	30
Figure 13	Situations pathologiques conduisant à l'utilisation des compléments alimentaires selon les citoyens	31
Figure 14	Répartition des citoyens enquêtés dans les deux régions selon le sexe	31
Figure 15	Répartition des citoyens enquêtés selon l'âge dans la région de Jijel et Taher	32
Figure 16	Répartition des citoyens enquêtés selon le niveau d'éducation à Jijel et à Taher	32
Figure 17	Amélioration de l'état de santé des citoyens après utilisation des AI (A) ou des compléments alimentaires (B)	33

Figure 18	Augmentation du volume de la patte (l'œdème induit par la carraghénane) après une seule (A) et triple (B) administration de l'ibuprofène, du zinc et de leurs complexes	35
Figure 19	Augmentation du volume de la patte (l'œdème induit par la carraghénane) après une seule (A) et triple (B) administration du naproxène, du zinc et de leurs complexes	36
Figure 20	Taux plasmatiques d'urée et de créatinine	37
Figure 21	Activité des enzymes antioxydantes dans le tissu rénal	38
Figure 22	Taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β)	39
Figure 23	Niveaux plasmatiques des marqueurs de la peroxydation lipidique et de l'activation plaquettaire	39
Figure 24	Expression des molécules d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) ou des molécules d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) sur les cellules placentaires et les trophoblastes stimulées par la TNF- α	42

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 01	Exemple de quelques glucocorticoïdes	13
Tableau 02	Exemple de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens	14
Tableau 03	Exemple de quelques vitamines et minéraux	15
Tableau 04	Structure et importance de quelques antioxydants endogènes	17
Tableau 05	Structure et importance de quelques antioxydants exogènes	18
Tableau 06	Effet protecteur du zinc envers l'action irritante et ulcérogénique de l'ibuprofène	34
Tableau 07	Effet protecteur du zinc envers l'action irritante et ulcérogénique du naproxène	35
Tableau 08	Effet des traitements à la mélatonine, la vitamine C et le zinc sur les paramètres du bilan oxydant/antioxydant circulants altérés par le stress	41
Tableau 09	Effet des traitements à la mélatonine, la vitamine C et le zinc sur le taux des agents pro-inflammatoires altérés par le stress	41

Introduction

Introduction

L'inflammation est un mécanisme de protection et de défense de l'organisme contre toute agression physique, chimique ou biologique. Elle permet de détruire l'agent nuisible et/ou de minimiser sa nocivité en limitant sa propagation. Le traitement anti-inflammatoire est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS). Cependant, une utilisation prolongée de ces médicaments peut provoquer des effets secondaires plus ou moins graves dans l'organisme (Ndoye Foe et *al.*, 2016).

Actuellement, les vitamines et les minéraux antioxydants font parties des compléments alimentaires les plus vendus sur le marché algérien car les personnes de tous âges et de différentes régions l'utilisent de manière inhabituelle. De ce fait, la vitamine C et le zinc ont été choisis dans notre étude en raison de leur utilisation importante et très remarquable dans la prise en charge sanitaire et préventive de certaines maladies, notamment les infections les plus récentes comme le Covid-19. En fait, une large controverse a été soulevée récemment sur les effets (bénéfiques ou nocifs) de ces deux éléments sur le système immunitaire en générale et la réaction inflammatoire en particulier (Rapa et *al.*, 2019).

À la lumière de ces données, nous posons les questions suivantes : la vitamine C et le zinc sont-ils bénéfiques pour la santé ? Exercent-ils un effet immuno-modulateur et/ou anti-inflammatoire ? Réduisent-ils la gravité des maladies inflammatoires et/ou infectieuses ? Ces suppléments ont-ils des effets secondaires sur l'organisme ? Pour répondre à toutes ces questions, notre travail est basé sur une revue sur l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur du zinc et de la vitamine C.

Notre travail est divisé en deux parties principales :

- La première est une recherche bibliographique contenant des généralités sur les processus biologiques de la réaction inflammatoire, les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires et les propriétés biologiques et pharmacologiques de la vitamine C et du zinc.
- La deuxième est la partie méthodologique basée sur une analyse d'articles renforcée par une enquête épidémiologique descriptive pour soutenir notre étude, une présentation des résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.

Revue bibliographique

Chapitre I : Inflammation

I.1. Définition

L'inflammation est un mécanisme physiologique de défense contre les agents pathogènes qui permet de réparer les tissus endommagés. Cependant, elle peut avoir des effets dangereux si elle n'est pas régulée. Elle est accompagnée par la production de divers médiateurs inflammatoires tels que les cytokines et les chimiokines (Noack et Kolopp-Sarda, 2018). Ce processus est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies, tels que : le diabète, les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, le cancer et d'autres maladies mortelles (Ma *et al.*, 2013). Elle est de deux types : le premier est une réponse immédiate de courte durée qui guérit spontanément ou avec un traitement, le second étant une évolution vers une inflammation chronique qui permet le développement et la propagation des maladies comme le lupus érythémateux systémique et l'arthrite rhumatoïde (Roifman *et al.*, 2011; Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

I.2. Types de l'inflammation

I.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë correspond à la réponse immédiate qui dure quelques jours voir quelques semaines, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Elle se manifeste par quatre signes cliniques cardinaux : œdème, rougeur, douleur et chaleur. Cependant, un échec dans la résolution provoque une infiltration incontrôlée et peut conduire à la persistance des cellules inflammatoires, contribuant ainsi à la pathogénie et à la progression en inflammation chronique (Khanna *et al.*, 2010; Lee et Surh, 2012; Weill et Batteux, 2003) (Figure1). La réponse inflammatoire aiguë évolue en trois phases qui sont :

I.2.1.1. Phase vasculaire

La diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes sont entraînées par une augmentation de la perméabilité. La brève vasoconstriction de quelques secondes dans la circulation sanguine, perturbe le mouvement des plaquettes et entraîne leur activation. Ces derniers produisent du thromboxane A2 aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes et favorisent la libération des médiateurs tels que la sérotonine et l'histamine (Figure 2).

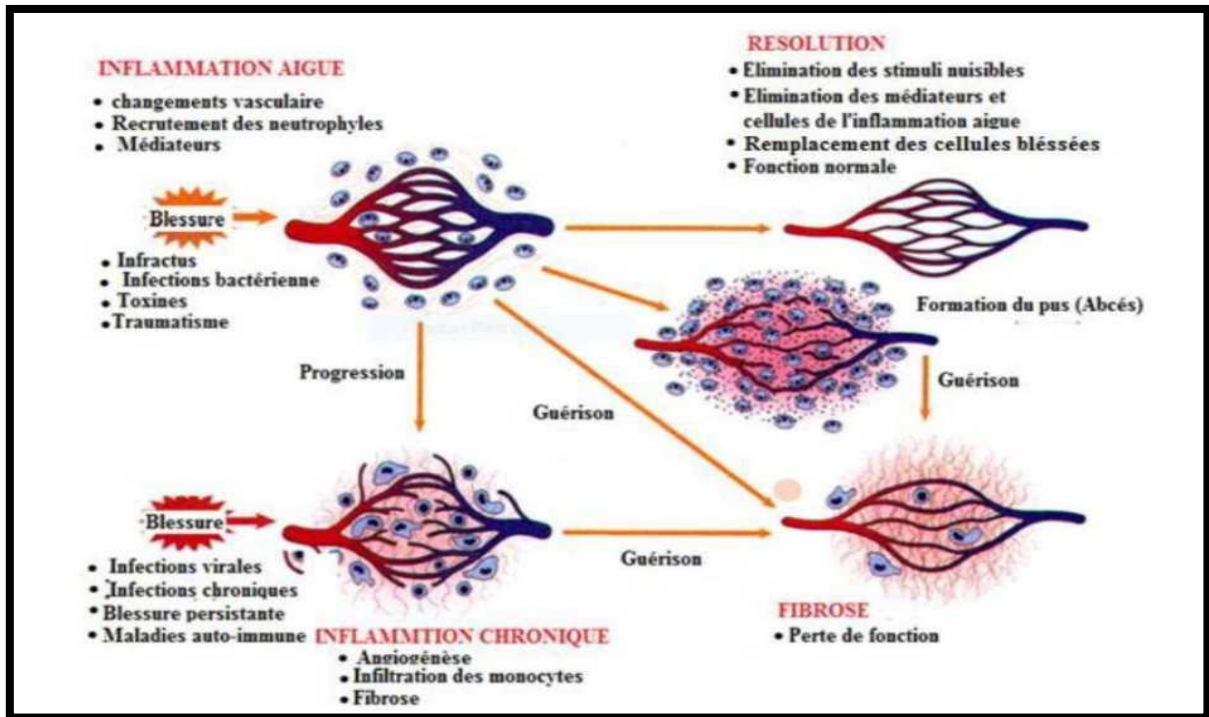


Figure 01 : Evolution de l'inflammation aigue (Kumar et al., 2007).

Ceci induit une vasodilatation avec une augmentation de la perméabilité vasculaire ce qui permet l'exsudation plasmatique (Buckley et al., 2014). Le débit microcirculatoire au niveau du site enflammé est augmenté et explique en partie l'apparition de la chaleur et la rougeur, tandis que l'exsudation plasmatique induit l'œdème par distension des tissus et provoque une hyperpression sur les terminaisons nerveuses locales, ce qui explique les sensations de tuméfaction et de douleur (Weill et Batteux, 2003).

I.2.1.2. Phase cellulaire

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont capables de migrer de façon orientée vers un inflammatoire très rapidement. Une telle migration est gérée par un gradient de concentration de molécules chimio-attractantes émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci. Des récepteurs pour ces molécules, présents à la surface de ces cellules induisent une migration orientée dans le sens du gradient (chimiotactisme). Les premières cellules à migrer vers les foyers infectieux sont les polynucléaires neutrophiles. Les monocytes gagnent les tissus quelques heures après les polynucléaires neutrophiles par des mécanismes très similaires (Carcelain et al., 2018).

I.2.1.3. Phase de résolution

La réparation des tissus fait intervenir les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes (Eming et al., 2007).

L'élimination du pathogène et des produits de la dégradation tissulaire sont signifiés par le retour à l'état physiologique (homéostasie). Ce processus peut être atteint grâce à la libération des cytokines anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10) par les macrophages et les lymphocytes T régulateurs ainsi que des facteurs de croissance qui ont pour but la réparation du tissu dégradé (Ortega-Gomez et *al.*, 2013). Cela est accompagné avec la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, qui peuvent produire et remodeler les éléments de leur stroma ou de leur lame basale ; et aussi la prolifération des fibroblastes en fibrocytes et la synthèse des protéines de la matrice intercellulaires comme le collagène et la fibronectine qui permet la reconstruction des tissus. Le système de l'anxiogènes est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill et Batteux, 2003). L'ensemble des mécanismes permettant la résolution est résumé dans la figure 02 :

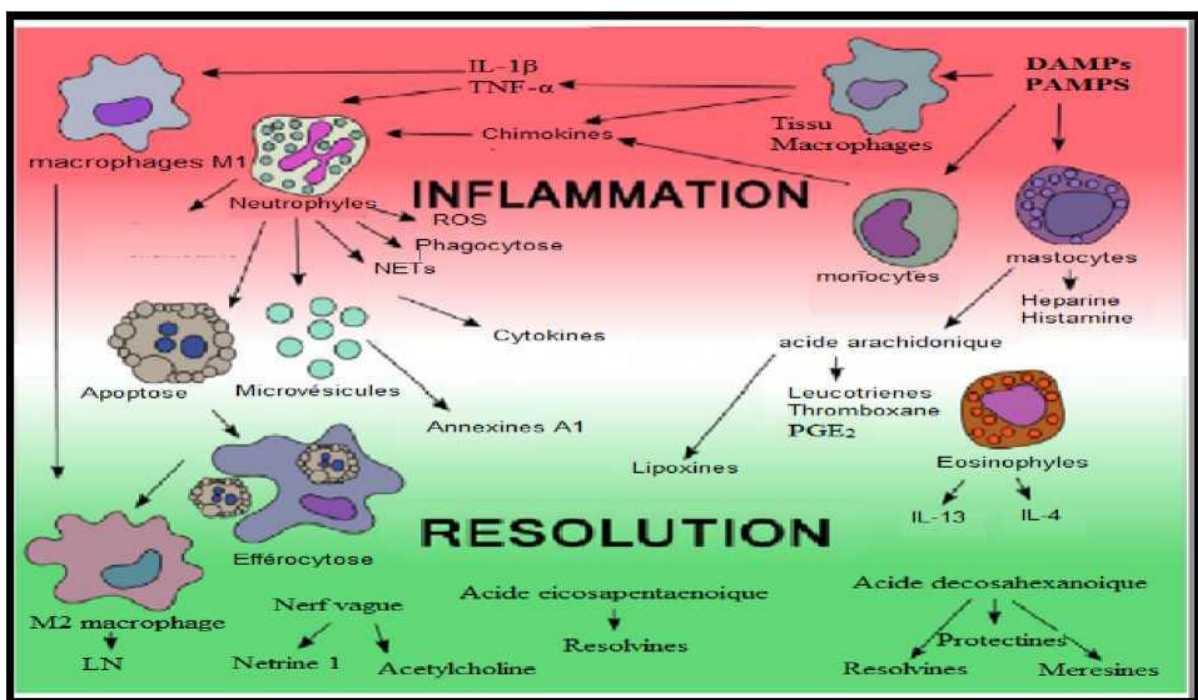


Figure 02 : Processus de résolution et médiateurs cellulaires de l'inflammation (Headland et Norling, 2015).

I.2.2. Inflammation chronique

On parle d'une réaction inflammatoire chronique si les médiateurs anti-inflammatoires du système immunitaire ne sont pas en mesure d'inhiber la réponse pro-inflammatoire (Kohler et *al.*, 2016). Elle est caractérisée par la présence de lymphocytes, macrophages et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant une longue durée (plusieurs mois ou plusieurs années). Elle est considérée comme être causée par l'engagement persistant des réponses de l'immunité innée et acquise.

L'inflammation chronique est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition des molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes et permettent leurs transmutations dans le compartiment extravasculaire (Charles et *al.*, 2010).

I.3. Causes de l'inflammation

L'inflammation due à des agressions physiques ou chimiques : physiques comme la chaleur (brûlure), le froid, les rayonnements ionisants, chimiques occasionnées par des composés acides, basiques ou des toxines. Elle peut être due à des réactions immunitaires tels que : complexes immuns, anticorps cytotoxiques et cytokines (Weill et Batteux, 2003). L'inflammation peut être due aussi à des agents transmissibles à cause d'une infection en rapport avec la pénétration d'organismes vivants pathogènes tels que : bactéries, virus, parasites ou champignons (Postiaux, 2016) et aussi à la nécrose tissulaire dont toute cause, y compris l'ischémie (comme dans un infarctus de myocarde) et les lésions physiques et chimiques (Kumar et *al.*, 2007).

I.4. Cellules inflammatoires

I.4.1. Lymphocytes

Ce sont des cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont de type B, T ou des cellules NK (Natural Killer, ni B ni T). Les lymphocytes sécrètent les cytokines immunostimulatrices comme l'interféron- γ (IFN- γ) et les interleukines (IL-4 et IL-12) et des messagers de la réponse inflammatoire (Barbarin et *al.*, 2017).

I.4.2. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont des cellules qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle du débit sanguin local, en sécrétant divers agents vasoconstricteurs (endothéline, prostaglandines) ou vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote). Ces agents sont sécrétés en réponse aux stimulus biochimiques (peptides, neuroamines) ou aux stimulus physiques (force de cisaillement, pression) (Féléto et *al.*, 2003).

I.4.3. Granulocytes

Les granulocytes y compris les éosinophiles, les neutrophiles et les basophiles jouent des rôles divers et essentiels dans la propagation des maladies, notamment l'élimination des agents pathogènes et le déclenchement des processus inflammatoires, l'auto-immunité et l'allergie (Vivanco et *al.*, 2020).

I.4.4. Monocytes

Les monocytes jouent des rôles cruciaux et distincts dans l'homéostasie des tissus et l'immunité, mais ils contribuent également à un large éventail de pathologies et constituent donc des cibles thérapeutiques intéressantes (Ginhoux et Jung, 2014).

I.4.5. Macrophages

Les macrophages sont des types cellulaires polyvalents et multifonctionnels présents dans la plupart des tissus des vertébrés. Ils constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes grâce à la phagocytose (des microbes, des particules et des cellules mortes) et la sécrétion des cytokines (Verdeguer et Aouadi, 2017).

I.4.6. Mastocytes

Les mastocytes sont principalement considérés comme des effecteurs d'allergie en particulier dans les phases précoces et aiguës des réactions allergiques et sont célèbres pour leur rôle dans l'hypersensibilité de type I. Leur maturation, leur phénotype et leur fonction sont une conséquence directe de la microenvironnement local et ont une influence marquée sur leur capacité à reconnaître spécifiquement et à répondre à divers stimuli par la libération d'un éventail de médiateurs biologiquement actifs tel que l'Histamine (Da Silva et *al.*, 2014).

I.5. Médiateurs de l'inflammation

I.5.1. Systèmes d'activation plasmatique

I.5.1.1. Système de coagulation et fibrinolyse

Les processus de coagulation et de l'inflammation sont étroitement liés et agissent l'un sur l'autre (Demoerlose et *al.*, 2002). La présence de dépôts de fibrine intra et extra vasculaires est presque constante au cours de l'inflammation et leur formation importante relèvent un déséquilibre entre la coagulation (conduit à la formation de la fibrine à partir du fibrinogène) et la fibrinolyse (assurant la formation de la plasmine à partir du plasminogène) qui détruit la fibrine en produisant des fragments appelés produits de dégradation de fibrine (ou PDF) (Dohan et *al.*, 2004). Ces derniers (PDF) sont des vasodilatateurs et chimiotactiques des polynucléaires. De ce fait, la coagulation active la fibrino-formation et par conséquent la fibrinolyse tout en conduisant à l'amplification de l'inflammation (Vikerfors et *al.*, 2014; Monsuez, 2013). Parmi les facteurs de coagulation pro-inflammatoire, on peut citer : 1) le facteur XII (enzyme sérique activée par les complexes Ag-AC) qui active les kinines, le système du complément, la coagulation et la fibrinolyse, 2) la thrombine qui active les plaquettes, les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages (Esmon, 2014).

I.5.1.2. Système de complément

Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques qui participent à la fois aux mécanismes de défense antibactérienne, en complétant l'action des anticorps et aux mécanismes de l'inflammation. Si la réaction complémentaire est essentielle dans les mécanismes de défenses, son déclenchement génère des produits activateurs de l'inflammation. Ces produits sont pour la plupart des produits de clivage des composants de la réaction complémentaire :

- Les C3a, C4a et C5a qui sont des polypeptides issus respectivement du clivage de C3, C4 et C5. La C3a augmente la perméabilité vasculaire alors que la C5a est une puissante chimiokine pour les polynucléaires, les monocytes et un inducteur de la production et de libération d'IL1 par les macrophages, des lipooxygénases et des cyclooxygénases par différentes cellules (Sinha et *al.*, 2020).
- La C3b favorise la phagocytose en se fixant à la paroi des bactéries (opsonisation).

L'activation du complément intervient dans de nombreuses maladies inflammatoires générales : glomérulonéphrites, maladies à complexes immuns, maladies par auto-anticorps. Des inhibiteurs contrôlant le mécanisme d'assemblage des protéines du complément sont présents dans la membrane des cellules de l'hôte, distinguent des agents microbiens et protègent ses cellules contre une lyse inadéquate (Sinha et *al.*, 2020).

I.5.1.3. Système kinine

Les kinines sont des polypeptides à action vasoactive et sont générés à partir des précurseurs inactifs dits les kininogènes plasmatiques grâce à l'action d'enzymes (les kallikréines). Elles sont issues du clivage de la prékallikréine circulante. Les kallikréines plasmatiques sont activées par le facteur XII (Hageman) de la coagulation, suite à leur activation qui conduit à la production des bradykinines (peptide de 9 acides aminés). Les kinines sont de puissants vasodilatateurs. Elles augmentent la perméabilité vasculaire. La bradykinine est un médiateur qui participe au déclenchement de la sensation douloureuse (Potier, 2015).

I.5.2. Médiateurs cellulaires

I.5.2.1. Histamine

L'histamine, médiateur de multiples pathologies allergiques est synthétisée dans les cellules inflammatoires et immunocompétentes (les mastocytes tissulaires et les granulocytes basophiles). Elle est libérée au niveau de la peau, de l'intestin, du foie et des bronches lors du conflit antigène-anticorps ou sous l'effet des toxines, des agents endogènes (kinines), lors de

brûlures ou de manifestations inflammatoires. L'histamine et un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité capillaire, provoque une bronchoconstriction, active les cellules inflammatoires et module les réponses immunitaires (Jamet et *al.*, 2006).

I.5.2.2. Radicaux libres

L'inflammation est une origine importante des radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées. Après le contact avec la particule étrangère, un phénomène de phagocytose induit une augmentation de la consommation d'oxygène par les polynucléaires neutrophiles. Tout l'oxygène consommé est réduit par le NADPH en ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui est convertit en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par superoxyde dismutase (SOD) évitant la formation des dérivés toxiques comme la peroxynitrite ($ONOO^-$) ou le radical hydroxyle (OH°).

L'activation d'NO synthase au cours de l'inflammation stimule la formation des quantités importantes de monoxyde d'azote (NO) par oxydation de l'arginine. Le NO possède des propriétés inflammatoires, il est un puissant vasodilatateur et peut générer en combinaison avec les radicaux libres des peroxynitrites très délétères, capable de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytololyse (Afonso et *al.*, 2007).

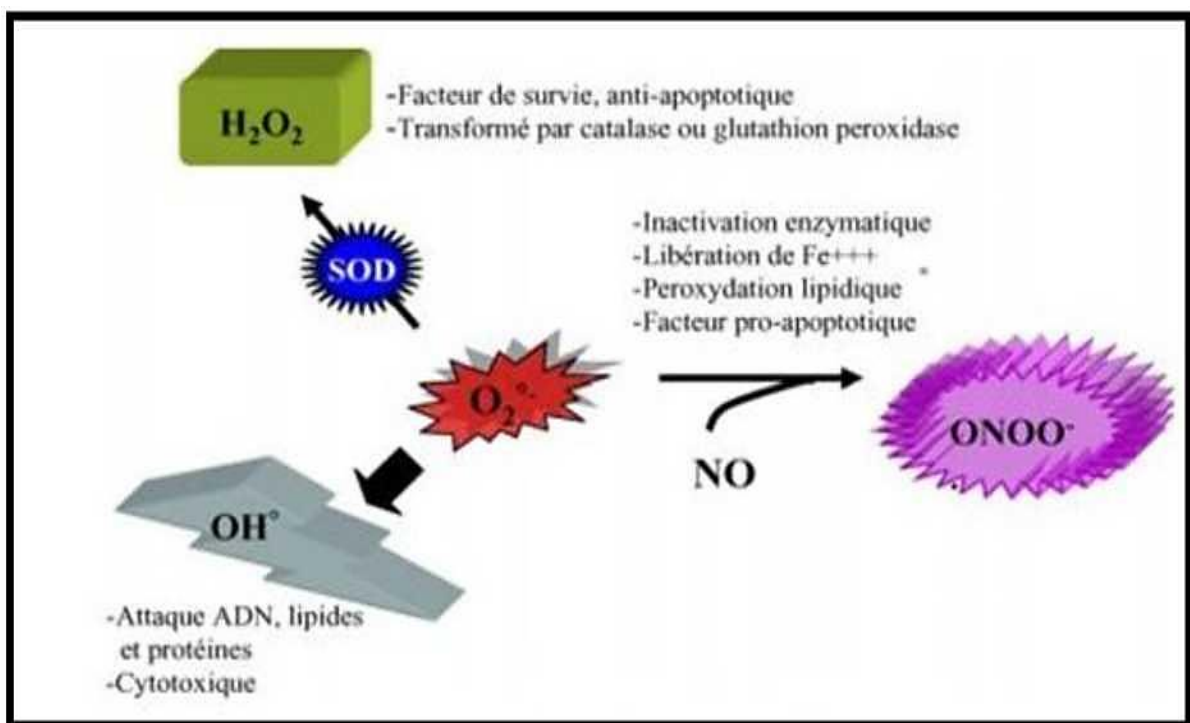


Figure 03 : Anion superoxyde et ses dérivés (Afonso et *al.*, 2007).

I.5.2.3. Acide arachidonique

L'acide arachidonique est un acide gras polyinsaturé (AGPI) oméga-6. Il est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2 qui peuvent entrer dans deux voies métaboliques distinctes pour conduire à la formation de médiateurs lipidiques de l'inflammation biologiquement actifs : la voie des cyclo-oxygénases (ou COX) générant les prostaglandines (PG), les prostacyclines (PGI) et les thromboxanes (TX), et celle des lipoxygénases (ou LOX) produisant les leucotriènes (LT) et les acides gras hydroperoxydés.

Ainsi, à partir de l'acide arachidonique, les plaquettes synthétisent le thromboxane A2 (TXA2) grâce à la thromboxane synthase. Tandis que les cellules de l'endothélium vasculaire possèdent une prostaglandine synthase et une prostacycline synthase leur permettant de synthétiser la prostaglandine E2 (PGE2) et la prostacycline I2 (PGI2). Les leucotriènes sont principalement produits par les cellules du système immunitaire : lignées monocytes-macrophages, les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes (Guesnet et al., 2005).

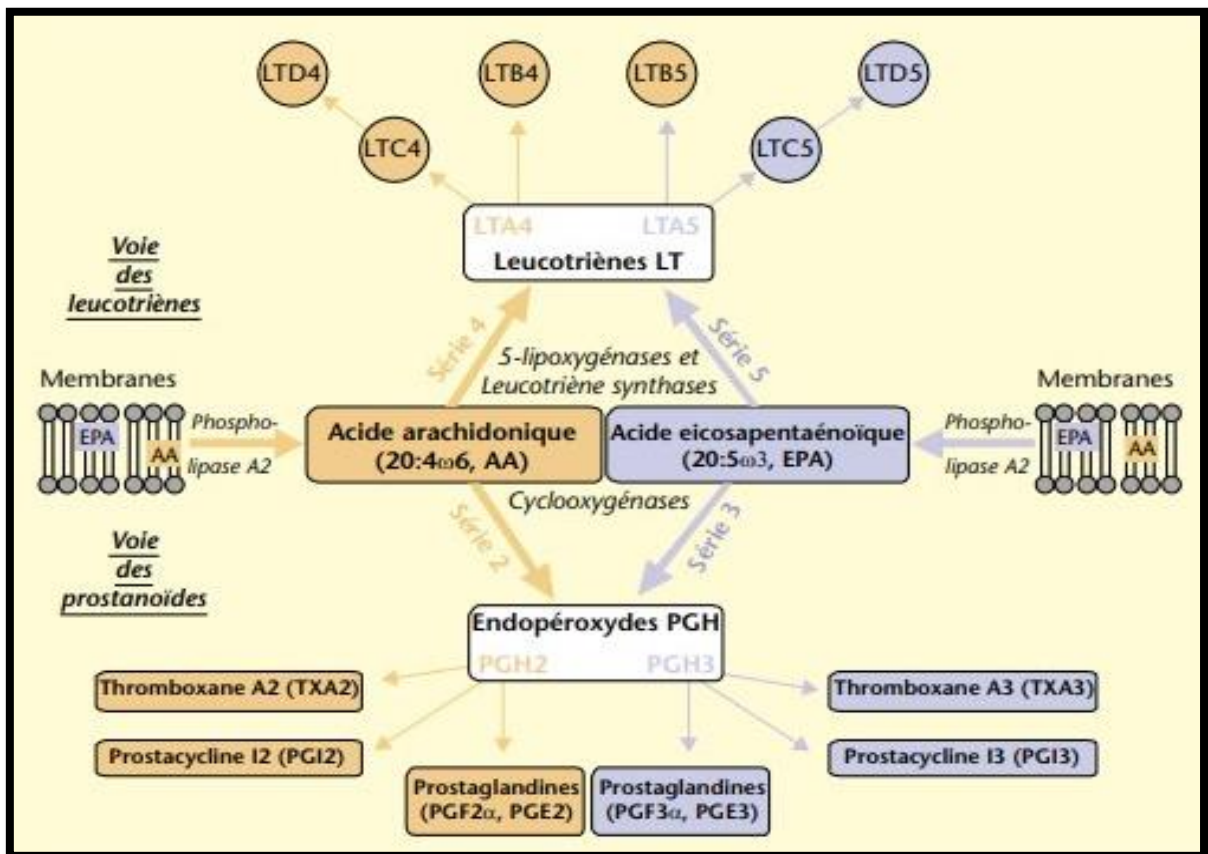


Figure 04 : Voies enzymatiques des acides arachidoniques et eicosapentaénoïques conduisant à la synthèse des prostanoïdes (voie des cyclo-oxygénases) et des leucotriènes (voie de la 5-lipoxygénase) (Guesnet et al., 2005).

I.5.2.4. Cytokines/Chimiokines

Les chimiokines sont une famille de petites protéines sécrétées par diverses cellules. Elles jouent un rôle dans l'activation de la diapédèse, le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (IL-8) et des lymphocytes (lymphotaxine) avec des spécificités différentes ; alors que les cytokines sont des pro-inflammatoire d'origine protéique produites principalement par des macrophages activés permettant aux cellules de communiquer au sein du système immunitaire. Les cytokines contrôlent l'immunité naturelle comme la réaction inflammatoire (IL-1, IL-6, TNF), stimulent l'hématopoïèse et la croissance d'autres tissus (Zappavigna et *al.*, 2020; Castan et *al.*, 2016).

I.6. Pathologies inflammatoires

L'inflammation est la cause et l'aggravation des troubles les plus répandus, notamment les maladies cardiovasculaires, l'asthme, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies neurodégénératives, l'arthrite rhumatoïde, les maladies pulmonaires, les maladies parodontales, le diabète et le cancer. Ces pathologies inflammatoires sont prévenues et traitées par des médiateurs lipidiques anti-inflammatoires et pro-résolutifs (Lee et Surh, 2012).

Chapitre II : Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique sur la réaction aspécifique des tissus à un agent agresseur. La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction aspécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique.

Du fait de la grande variété des stimuli photogènes (immuns, microcristaux, infections, corps étranger, traumatismes...) qui peuvent léser l'organisme, les anti-inflammatoires sont utilisés dans tous les domaines de la pathologie, leur mode d'action est purement symptomatique puisque le cours de la maladie n'est pas arrêté en général. Ces médicaments sont subdivisés en deux grandes classes : anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (ou glucocorticoïdes) et les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) (Muster, 2005).

II.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens

II.1.1. Définition

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont utilisés depuis plusieurs dizaines d'années. Ils constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien et sont impliqués dans la prise en charge de nombreuses pathologies présentant une composante inflammatoire. Parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens les plus puissants : les glucocorticoïdes, les corticoïdes naturels (cortisol) et les corticoïdes de synthèse (Faure, 2009).

II.1.2. Mécanisme d'action

La fixation des AIS (Glucocorticoïde) sur leur récepteurs intracellulaires les conduits à exercer leurs effets soit par répression soit par induction des gènes. Ces glucocorticoïdes augmentent la production de la lipocortine, une protéine qui inhibe la synthèse de la phospholipase A2 donc la libération de l'acide arachidonique, mais induit aussi la répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH. A l'opposé, ces AIS diminuent la production de plusieurs médiateurs tout comme la sérotonine, l'histamine, les cytokines et la bradykinine et diminuent fortement la migration des polynucléaires, monocytes-macrophages vers le site de l'inflammation. De plus, dans les cellules inflammatoires, les glucocorticoïdes diminuent l'expression des cyclooxygénases (COX), en particulier de COX2 par inhibition des facteurs de transcriptions AP-1 ou NF- KB abaissant ainsi la production des prostaglandines (Faure, 2009).

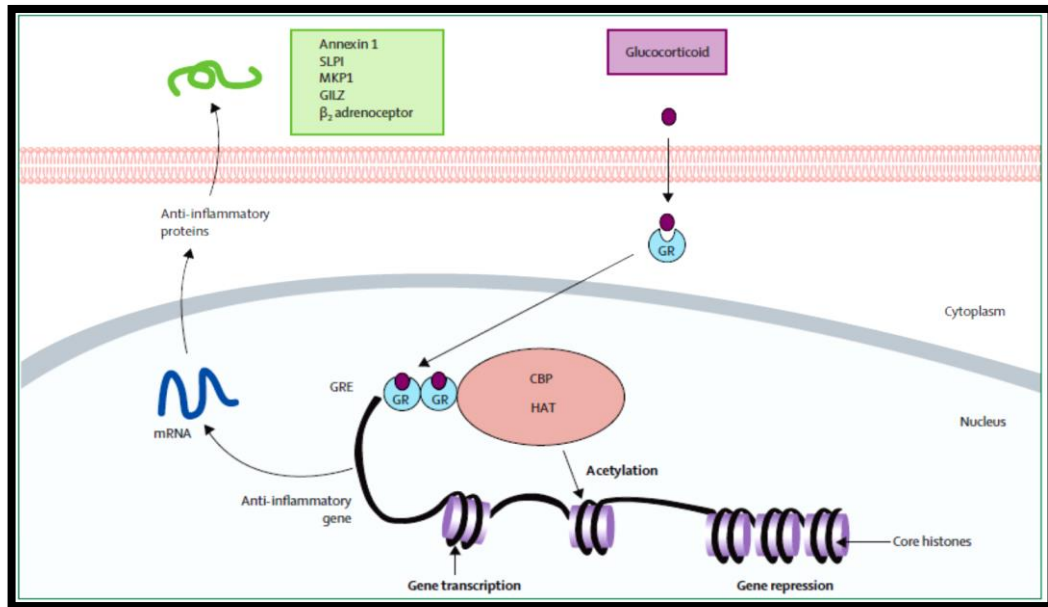


Figure 05 : Mécanisme d’action des anti-inflammatoires stéroïdiens (Activation par les glucocorticoïdes) (Barnes et Adcock, 2009).

Tableau 01 : Exemple de quelques glucocorticoïdes (Muster, 2005).

Principe actif	Nom générique
Prednisone	Cortancyl
Prédnisolone	Solupred
Méthylprednisolone	Médrol
Dexaméthasone	Décadron
Betaméthasone	Célestène

II.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

II.2.1. Définition

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments les plus largement utilisés et prescrits pour traiter la douleur et l’inflammation. Ils ont des propriétés cytoprotectrices dans le tractus gastro-intestinal et contrôlent des fonctions rénales dans le rein. Ces Anti-inflammatoire non stéroïdiens exercent leur action anti-inflammatoire et antipyrétique en inhibant les prostanoides qui sont des dérivés de l’acide arachidonique (Narsinghani et Sharma, 2014).

II.2.2. Mécanisme d'action

Les prostaglandines sont produites à partir de l'acide arachidonique par une enzyme appelée la cyclooxygénase et qui comporte deux iso-enzymes : la (COX-1) qui produit des prostaglandines responsables des troubles gastro-intestinaux et des fonctions plaquettaires ; et la (COX-2) responsable de la perception de la douleur et de l'inflammation. Le mécanisme d'action des AINS repose en grande partie sur l'inhibition compétitive, réversible ou non de cette enzyme. Les cyclooxygénases inhibées conduisent à une diminution de la production des prostaglandines (notamment la PGE2 et la PGI2) qui sont des médiateurs importants de l'inflammation (Bacchi et *al.*, 2012).

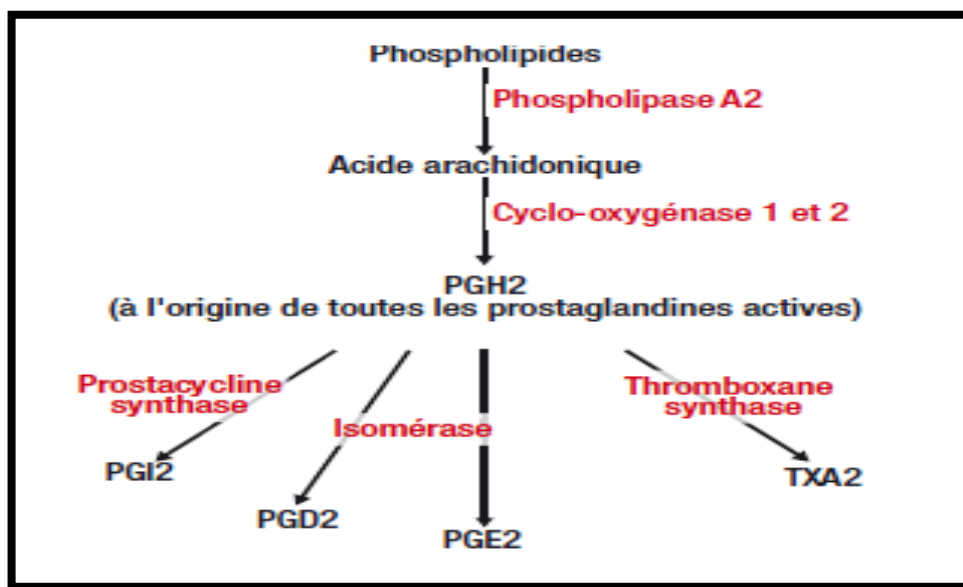


Figure 06 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (rôle de la phospholipase A2 dans la formation des prostaglandines) (Faure, 2009).

Tableau 02 : Exemple de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens (Bannwarth, 2005).

Principe actif	Nom générique
Acide acétylsalicylique	Aspirine
Diclofénac	Voltarène
Piroxicam	Feldène
Ibuprofène	Brufen
Célécoxib	Celebrex
Acide niflumique	Nifluril

II.3. Autres anti-inflammatoires

Les plantes médicinales ou leurs constituants ont ouvert une nouvelle aire dans la prise en charge thérapeutique et sont considérées comme bénéfiques et efficaces contre les maladies inflammatoires telles que les maladies digestives et respiratoires, cardiovasculaires, intestinales, cicatrisation des plaies, brûlures et blessures. Ces principes actifs ont été utilisés par des personnes de divers pays depuis plusieurs années. Ces herbes sont censées être sans effets secondaires contrairement aux homologues chimiques ou aux agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens et fonctionnent par blocage de la voie cyclooxygénase et lipooxygénase et par suppression des différents types de médiateurs inflammatoires impliqués dans le processus inflammatoire (Yatoo et *al.*, 2018). Des vitamines et des minéraux sont également impliqués dans le traitement anti-inflammatoire et sont représentés dans le tableau 03.

Tableau 03 : Exemple de quelques vitamines et minéraux anti-inflammatoires (Strohle et *al.*, 2011).

Micronutriments	Fonctions biochimiques	Fonctions immunologiques
Vitamine A	Régule la transcription des gènes, la croissance et la différenciation cellulaire.	Essentiel pour l'intégrité de la peau et des muqueuses et dans les réponses immunitaires humorales et cellulaires.
Vitamine E	Défense antioxydante. Transduction du signal.	Réduit les effets immunosuppresseurs des radicaux libres. Module la synthèse des eicosanoïdes.
Vitamine B6	Coenzyme et modulateur des effets des hormones stéroïdes.	Synthèse des anticorps et des cytokines.
Acide folique	Coenzyme Modifie l'épigénétique de l'ADN.	Croissance des cellules immunitaires. Synthèse des anticorps et des cytokines.
Vitamine B12	Coenzyme	Croissance des cellules immunitaires. Synthèse des anticorps et des cytokines.
Fer	Transport et stockage de l'oxygène dans les muscles. Transduction du signal.	Maturation, différenciation et prolifération des lymphocytes. Synthèse des cytokines.
Zinc	Antioxydant spécifique. Régule l'expression des gènes.	Croissance et protection des cellules immunitaires contre les dommages oxydatifs. Synthèse de la thymuline et des cytokines.
Sélénium	Antioxydant, expression des gènes et synthèse de la thymuline et des cytokines.	Protection des cellules immunitaires contre les dommages oxydatifs.

Chapitre III : Vitamines et minéraux antioxydants : Zinc et vitamine C

III.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un déséquilibre de l'homéostasie redox. Il se traduit par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et une altération de l'état d'oxydoréduction (redox). Ces événements moléculaires induisent l'oxydation des protéines et une signalisation cellulaire dérégulée, conduisant à l'inflammation, la prolifération, l'apoptose, la migration et la fibrose (Touyz et *al.*, 2020).

Les conséquences du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire : des stress faibles accroîtront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents déstabiliseront la membrane entraînant des lyses immédiates. A la suite d'un stress oxydatif, d'autres perturbations biologiques surviennent : une baisse de la fluidité membranaire, des anomalies des récepteurs, une diminution de la sensibilité à l'insuline, une perturbation de l'immunité cellulaire, une fibrose, des dépôts de lipides, un affaiblissement musculaire, voir une mort neuronale ou apparition de mutations (carcinogénèse) (Favier, 2006).

III.2. Antioxydants

Un antioxydant est défini comme « toute substance qui, lorsqu'elle est présente en faible concentration par rapport à celle d'un substrat oxydable, retarde ou empêche de manière significative l'oxydation de ce substrat ». Les antioxydants contribuent à protéger le corps humain contre les dommages induits par les radicaux libres (Asgarpanah, 2012). Les antioxydants se décomposent en deux systèmes : enzymatique et non enzymatique.

III.2.1. Système enzymatique

III.2.1.1. Superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme antioxydante qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (Tanaka et *al.*, 2010). Il existe trois isoformes de la SOD chez les mammifères : la superoxyde dismutase associée aux ions cuivre-zinc (Cu/ZnSOD), la superoxyde dismutase manganèse (MnSOD) et la superoxyde dismutase extracellulaire

(EcSOD). Ces formes de SOD exercent des fonctions similaires et jouent un rôle crucial dans l'élimination du radical anionique superoxyde (Miao et St. Clair, 2009).

III.2.1.2. Glutathion peroxydase

Le glutathion peroxydase est une enzyme antioxydante qui protège divers organismes du stress oxydatif en catalysant la réduction des hydroperoxydes. Ceux-ci sont réduits en eau et en alcool en présence du GSH qui agit comme un donneur d'électrons et est oxydé en disulfure de glutathion (GSSG). Ce dernier est reconverti en GSH par le glutathion réductase et en présence de NADPH (Malandrakis et *al.*, 2014).

III.2.1.3. Catalase

La catalase est l'une des principales enzymes du système de défense antioxydant présente dans presque tous les organismes à respiration aérobie. Elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Krych-Madej et Gebicka, 2017).

III.2.2. Système non enzymatique

Les antioxydants non enzymatiques peuvent être d'origine endogène (glutathion et acide urique) et exogène nutritionnel (vitamine C et E, caroténoïdes et sélénium) (Favier, 2003).

Tableau 04 : Structure et importance de quelques antioxydants endogènes.

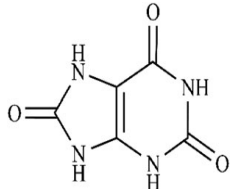
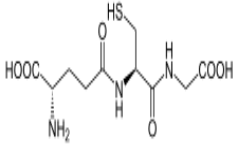


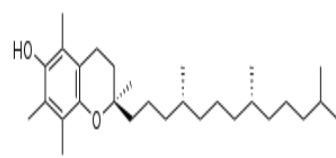
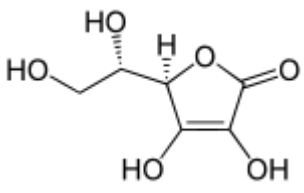
Antioxydant endogène	Structure	Importance
Acide urique		<ul style="list-style-type: none"> • Maintenir la pression artérielle (Wang et <i>al.</i>, 2019). • Antioxydant très important qui sous l'action de l'uricase peut être oxydé en allantoiné et générer du dioxyde de carbone (CO₂) et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (Wang et <i>al.</i>, 2019).
Glutathion		<ul style="list-style-type: none"> • Thiol biologique le plus abondant dans les cellules (Yin et <i>al.</i>, 2017) et un antioxydant cellulaire majeur. • Impliqué dans la synthèse de l'ADN, le transport des acides aminés et la détoxification des xénobiotiques (Yin et <i>al.</i>, 2017).

Tableau 05 : Structure et importance de quelques antioxydants exogènes.

Antioxydant exogène	Structure	Importance
Caroténoïdes		<ul style="list-style-type: none"> • Pigments colorés liposolubles présents dans les plantes et dans de nombreux aliments (Milani et al., 2016). • Piégeurs des radicaux libres de l'oxygène (ERO) et des radicaux peroxydes (Milani et al., 2016).
Sélénium	<p>34 Selenium Se</p>  <p>Atomic mass: 78.96 Electron configuration: 2, 8, 18, 6</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo-élément essentiel chez l'homme (Tinggi, 2008). • Protection contre le stress oxydatif dans les sélénoprotéines antioxydants (Tinggi, 2008).
Vitamine E		<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant liposoluble majeur qui protège les phénomènes de peroxydation lipidique touchant les acides gras polyinsaturés (Landrier, 2011). • Maintien le système immunitaire en protégeant la vie des globules rouges dans la circulation sanguine (Hamma et al., 2007).
Vitamine C		<ul style="list-style-type: none"> • Présente un pouvoir antioxydant, qui stabilise les radicaux libres ayant pour cibles les lipides des membranes (Aim et al., 2017). • Utilisée dans toutes les infections dues à des bactéries, des virus, des champignons, des levures ou des parasites (Chiaburu et Ciobanu, 2018).

III.3. Vitamine C

III.3.1. Définition et structure

La vitamine C est un micronutriment essentiel pour l'être humain avec des fonctions pléiotropiques liées à sa capacité à donner des électrons. C'est un puissant antioxydant et un cofacteur pour une famille d'enzymes biosynthétiques et régulatrices de gènes. La vitamine C contribue à la défense immunitaire, soutient la fonction de barrière épithéliale contre les agents pathogènes et favorise l'activité d'élimination des oxydants de la peau, offrant ainsi une protection potentielle contre le stress oxydatif environnemental (Carr et Maggini, 2017).

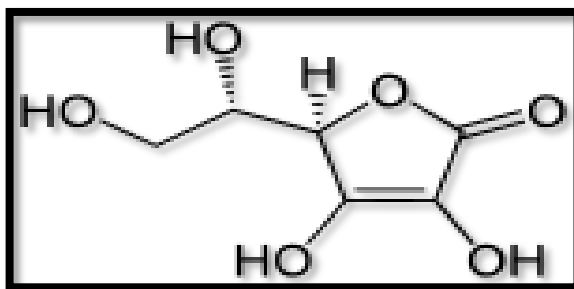


Figure 07 : Structure de la vitamine C.

III.3.2. Sources et apport recommandé

Les sources alimentaires principales de la vitamine C sont les légumes et les fruits frais (70%) et en moindre quantité les pommes de terre, le pain et les céréales (20%) (Zulfiqar et *al.*, 2016). Les apports alimentaires recommandés en vitamine C sont cent fois supérieur à ceux de nombreuses autres vitamines. Cependant, un régime qui fournit 100 à 200 mg/jour de vitamine C peut fournir des concentrations plasmatiques suffisantes pour réduire le risque de maladies chroniques (Carr et Maggini, 2017).

III.3.3. Rôle biologique

La vitamine C intervient dans de nombreuses réactions biochimiques par un mécanisme d'hydroxylation. Son rôle dans la synthèse du collagène est important ; c'est un cofacteur indispensable à la proline oxydase et à la lysine oxydase qui interviennent dans la biosynthèse du procollagène et un cofacteur de la synthèse des catécholamines (dopamine en norépinéphrine). D'autres actions sont décrites : intervention dans le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine, la transformation du cholestérol vers les acides biliaires, augmentation du métabolisme des toxiques et des carcinogènes par le cytochrome P450 hépatique.

L'acide ascorbique favorise l'absorption du fer non hémique et joue un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre (Fain, 2004). En plus, l'acide ascorbique est un antioxydant puissant capable de piéger de nombreux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène, de régénérer la vitamine E (α -tocophérol) oxydée, ce qui assure une protection contre les agents toxiques pour la cellule (Lykkesfeldt et *al.*, 2014).

III.3.4. Conséquence de la carence

La vitamine C est une substance multipotente essentielle à la synthèse du collagène et à l'intégrité du tissu conjonctif. Une carence en cette vitamine survient lorsque l'apport de cette dernière est inférieur à la norme. De ce fait, cette carence est associée à des caractéristiques

du scorbut qui incluent une mauvaise cicatrisation des plaies, des hémorragies pétéchiales, hyperkératose folliculaire, hypertrophie gingivale et saignements (Gayen et *al.*, 2020). Le besoin minimal prévenant le scorbut est de 10 mg/jour (Zulfiqar et *al.*, 2016).

III.3.5. Effet pharmacologique

La vitamine C semble exercer une multitude d'effets bénéfiques sur les fonctions cellulaires du système immunitaire inné et adaptatif. Bien qu'elle soit un antioxydant puissant protégeant l'organisme contre les défis oxydatifs endogènes et exogènes, elle stimule aussi la migration des neutrophiles vers le site de l'infection, améliore la phagocytose et la production d'oxydants, ainsi que les effets microbiens. En même temps, elle protège les tissus de l'hôte contre les excès de nutriments endommagés en augmentant l'apoptose et en diminuant la nécrose des neutrophiles. Il est donc évident que la vitamine C est nécessaire au système immunitaire pour mettre en place et maintenir une réponse adéquate contre les pathogènes et traiter les infections respiratoires et systémiques (Carr et Maggini, 2017).

III.3.6. Effet toxicologique de la vitamine C

La vitamine C à hautes doses (jusqu'au seuil limite d'innocuité, de 2000 mg/jour) n'est généralement pas toxique pour les adultes qui sont en bonne santé. Parfois, des doses plus élevées provoquent une diarrhée ou des nausées et perturbent l'équilibre de l'activité antioxydante dans l'organisme (msdmanuals.com).

III.4. Zinc

III.4.1. Définition et structure

Le zinc (Zn, numéro atomique 30) est un élément chimique métallique blanc bleuâtre appartenant au sous-groupe II *b* de la classification périodique, il se trouve dans la nature sous deux formes principales : d'une part, les variétés sulfurées, blende (ou sphalérite) et wurtzite, d'autre part, les variétés oxydées, smithsonite, hydrozincite (carbonates), franklinite, zincite (oxydes), hémimorphite (ou calamine), willemite (silicates) (universalis.fr). Le zinc est un oligo-élément essentiel qui joue un rôle crucial dans la croissance, le développement et le maintien de la fonction immunitaire. Son influence s'étend à tous les organes et les types de cellules, représentant un composant intégral d'environ 10% du protéome humain et englobant des centaines d'enzymes clés et des facteurs de transcription (Read et *al.*, 2019).

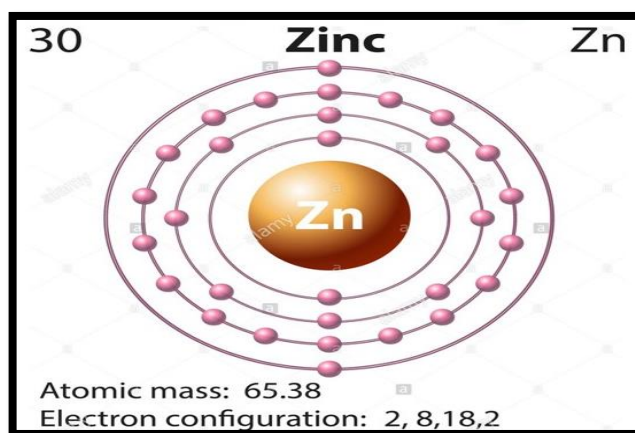


Figure 08 : Structure du zinc.

III.4.2. Sources et apport recommandé

L'apport de zinc est assuré pour l'essentiel par le lait et les produits laitiers, la viande et les produits carnés ainsi que les céréales complets (Keller et Suisse, 2012). L'apport quotidien recommandé en zinc dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, le poids, la teneur en phytates dans l'alimentation et d'un pays à un autre. Aux États-Unis, l'apport conseillé est de 11 mg/jour et de 8 mg/jour pour les hommes et les femmes adultes, respectivement. En Allemagne l'apport conseillé est de 10 mg/jour et 7 mg/jour pour les hommes et les femmes adultes, respectivement (Nour et Lothar, 2017).

III.4.3. Rôle biologique

Le zinc intervient en tant que cofacteur enzymatique au niveau de la plupart des métabolismes, en particulier au niveau de la synthèse protéique, ainsi qu'au métabolisme des acides gras insaturés et des prostaglandines, tout en étant stabilisateur de l'insuline. Il agit sur la multiplication cellulaire, la migration, la réparation tissulaire, l'organogenèse et le développement fœtal et la stabilisation des membranes lipidiques. Le zinc intervient également au niveau de la fonction reproductrice : spermatogenèse, ovogenèse, activation de la 5- α -réductase (Favier et Hininger-Favier, 2005).

III.4.4. Conséquence de la carence

Le zinc est un oligo-élément indispensable à la croissance et au maintien des tissus. Sa carence peut survenir en raison d'une absorption réduite ou de pertes gastro-intestinales accrues entraînant diverses conséquences cliniques telles qu'une éruption cutanée, une alopecie, un ulcère non cicatrisé, un retard de cicatrisation des plaies, une diarrhée, une mauvaise croissance, une anorexie, une altération de la sensation olfactive, une anomalie congénitale et un hypofonctionnement gonadique (Livingstone, 2015).

III.4.5. Effet pharmacologique

Le zinc est un micronutriment essentiel, nécessaire à la mise en place d'un système antiviral efficace et à l'élaboration d'une réponse antivirale efficace. Bien que le zinc possède des propriétés antivirales directes (la grippe), il est également essentiel pour générer des réponses antivirales innées et acquises (humorales). En plus, le zinc est un composant intégral de nombreuses enzymes virales, protéases et polymérase virales, ce qui souligne l'importance de la régulation du distribution cellulaire et systémique du zinc pour inhiber la réplication et la dissémination virales (Read et *al.*, 2019).

III.4.6. Effet toxicologique du zinc

Trop de zinc peut provoquer des problèmes de santé importants, comme des crampes d'estomac, des vomissements, des nausées, des irritations de la peau, de l'anémie. De très hauts niveaux de zinc peuvent également endommager le pancréas et perturber le métabolisme des protéines. Il peut être un danger pour les femmes enceintes et les nouveau-nés mais aussi une menace pour les bétails et les plantes (lenntech.fr).

Méthodologie

1. Etude épidémiologique

1.1. Objectif et type de l'étude

Cette étude épidémiologique a été réalisée dans la région de Jijel, pour avoir une idée sur la consommation et la vente des compléments alimentaires à base de vitamines et de minéraux. Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, réalisée entre le 3 Mai et le 5 Juin 2021 auprès de 26 pharmacies et 87 citoyens de la région de Jijel et Taher.

1.2. Cadre de l'étude

Pour recueillir les données souhaitées pour l'étude, un questionnaire (voir annexe 1 et 2) a été établi, comportant les différentes questions nécessaires à l'établissement d'une étude complète avec des données pertinentes. Cette étude a été réalisée sur une durée d'un mois, entre le 3 Mai et le 5 Juin 2021 auprès des pharmacies et des citoyens de la région de Jijel.

1.3. Elaboration du questionnaire

Un questionnaire a été élaboré selon un plan en trois parties visant à répondre à l'objectif de l'étude. Il s'agit d'un questionnaire à questions à choix multiples aux pharmaciens et aux citoyens de la région de Jijel et Taher. Chaque questionnaire comprend les éléments suivants :

Introduction : elle comprenait le titre « Enquête sur la prise d'anti-inflammatoires et compléments alimentaires pour la diminution de l'inflammation ».

Première partie : elle visait à répondre à l'objectif principal : quel est l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur des vitamines et des minéraux ? Cette partie se décline en trois questions. La première concerne les médicaments anti-inflammatoires les plus vendus par les pharmaciens et les plus utilisés chez les citoyens, la seconde concerne leurs fréquences de vente et d'utilisation et la troisième concerne les maladies pour lesquelles ces anti-inflammatoires ou les compléments sont utilisés (Annexe 1 et 2).

Deuxième partie : qui visait à déterminer les compléments alimentaires. Combien ? Lesquels ? Pour quelles maladies doivent-ils être consommés ? Pendant combien de temps ? Y'a-t-il une amélioration en les prenant ? (Annexe 1 et 2).

Troisième partie : est relative aux caractéristiques sociodémographiques de la population : âge, sexe et niveau d'études (Annexe 2).

1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'inclusion des citoyens était faite sur base du volontariat. Les citoyens inclus étaient donc sans limite d'âge, de sexe, d'origine ou de niveau d'études. Deux critères d'exclusion ont ensuite été définis. Il s'agissait de :

- l'absence de la réponse à la question 9, dont le pharmacien n'avait pas répondu, on pouvait penser qu'il n'avait pas une idée sur le nombre des compléments alimentaires.
- l'absence de la réponse à la question 16 : laissait supposer que les citoyens n'avaient pas d'information à nous donner.

1.5. Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel EXCEL Microsoft Office® qui permet d'obtenir des histogrammes pour faire la comparaison entre les différents compléments alimentaires et médicaments anti-inflammatoires utilisés dans la région de Jijel.

2. Recherche bibliographique

2.1. Objectif de l'étude

En utilisant les résultats de l'étude descriptive, notre problématique est donc basée sur l'état actuel des connaissances de l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur de la vitamine C et du zinc.

2.2. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une synthèse des données des travaux menés sur l'effet anti-inflammatoire et/ou immuno-modulateur de la vitamine C et du zinc. En effet, trois bases de données ont été explorées depuis le mois d'Avril jusqu'au mois de Juin 2021 (Pub Med, Science Direct et Google Scholar) en utilisant les termes et les mots clés suivants : Inflammation, immuno-modulateur, anti-inflammatoire, vitamine C, zinc, acide ascorbique. Notre travail comporte deux étapes principales : dans la première, nous avons procédé à une étude épidémiologique descriptive et la deuxième a été portée sur une analyse de certains articles retenus après une recherche bibliographique.

2.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tout d'abord, certains critères d'inclusion et d'exclusion sont définis pour identifier les articles qui répondent à notre objectif. Les articles qui répondent aux critères suivants sont inclus :

- Publication en anglais.
- Publication de type recherche originale.
- Date de publication de 2017 jusqu'à ce jour.
- Titre proche ou en relation directe avec le thème abordé.

De plus, toutes les communications publiées dans les congrès et les séminaires ont été exclues.

2.2.2. Sélection d'articles

Après l'étape de recherche dans les différentes bases de données, une première sélection a été faite sur titre puis une deuxième après la lecture attentive du résumé. Les articles sélectionnés ont été ensuite lus entièrement en ne retenant que les articles englobant tous les critères d'inclusion décrits au-dessus.

2.2.3. Analyse d'articles sélectionnés

L'analyse a été réalisée tout en précisant :

- L'objectif principal.
- La méthodologie d'étude.
- Les différentes techniques utilisées (*in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*).
- Les principaux résultats obtenus.
- Les conclusions générales tirées par les auteurs.

Résultats de l'étude

1. Résultats de l'étude épidémiologique descriptive

Après une enquête auprès de 30 citoyens de Jijel et 57 citoyens de Taher, seulement 20 citoyens de Jijel et 45 citoyens de Taher ont répondu à ce questionnaire. Et parmi les 26 pharmacies consultées (10 pharmacies de la daïra de Jijel et 16 pharmacies de la daïra de Taher), 7 pharmacies de Jijel et 12 pharmacies de Taher ont répondu à cette enquête.

1.1. Prise des médicaments anti-inflammatoires

Tous les pharmaciens ont déclaré que les médicaments les plus vendus sont l'Ibuprofène® et Voltarène® (Figure 9). Alors que 80% des citoyens qui prennent les médicaments anti-inflammatoires ont déclaré qu'ils prenaient Voltarène®, Aspégic® et l'Ibuprofène® avec des proportions variables. Par contre, les 20% qui restent ne prennent pas des médicaments anti-inflammatoires dans les deux régions de Jijel et Taher.

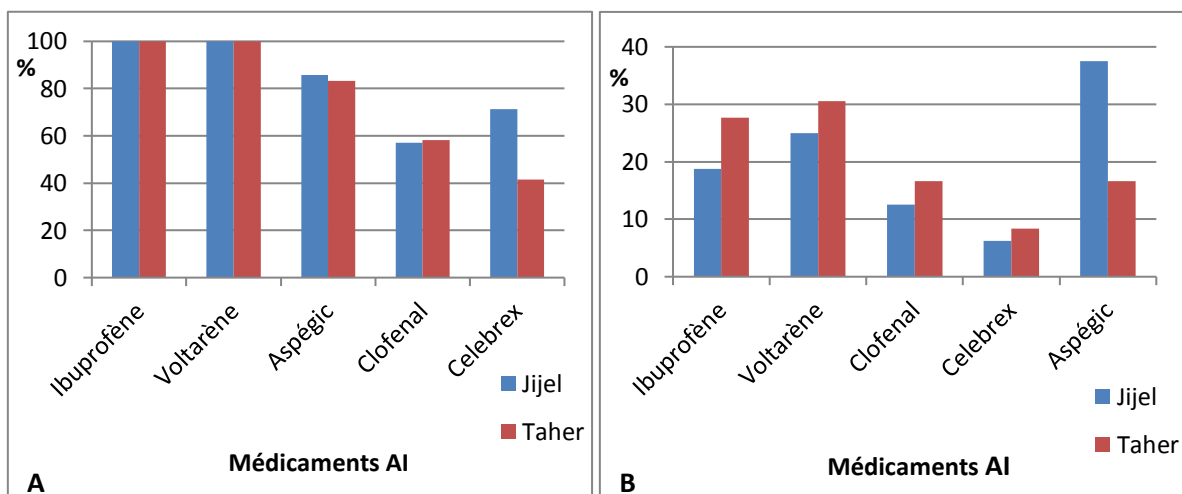


Figure 09 : Prise des médicaments anti-inflammatoires (AI) à Jijel et Taher. A (selon les pharmaciens), B (selon les citoyens).

1.2. Cas d'utilisation des AI

D'après les pharmaciens, les cas qui nécessitent la prise des médicaments AI parmi toutes les maladies proposées (maladie de crohn, douleur dentaire, allergie, polyarthrite, rhumatoïde, maladie du foie, myosite, maladie du sang, ulcère gastrique, rhumatisme, maladie du poumon, diabète, grippe, fièvre et douleurs articulaires) sont : la grippe (100%, 100%), le rhumatisme (85.7%, 91.6%) et les douleurs articulaires (71.42%, 75%) dans les régions de Jijel et Taher, respectivement. Pour les citoyens, c'est la grippe (68.75%, 30.5%), le rhumatisme (12.5%, 27.7%) et l'allergie (12.5%, 25%) qui nécessitent l'utilisation de ces médicaments dans les régions de Jijel et Taher, respectivement.

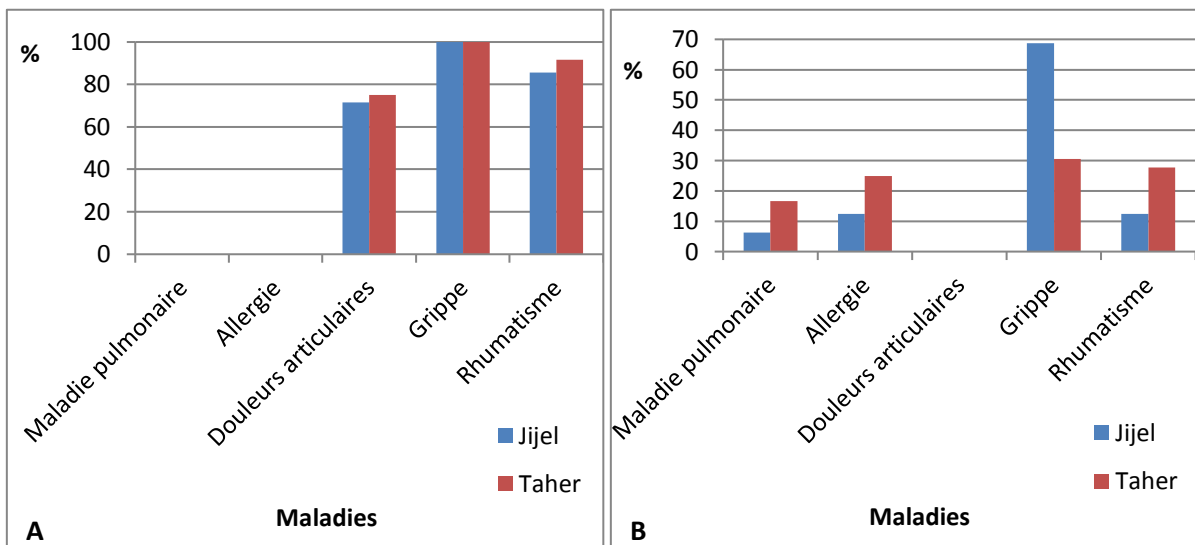


Figure 10 : Situations pathologiques nécessitant la prise des AI selon les pharmaciens (A) et les citoyens (B) dans la région de Jijel et Taher.

1.3. Prise et nature des compléments alimentaires

La majorité des citoyens dans les régions de Jijel et Taher (88.88 à 90%) ont déclaré qu'ils prenaient les compléments alimentaires, dont 50% utilisaient les vitamines, alors que (25 à 27.7%) ont voté pour les minéraux antioxydants. De même, les compléments alimentaires qui existent le plus dans les pharmacies de Jijel et Taher sont à base de vitamines et de minéraux antioxydants.

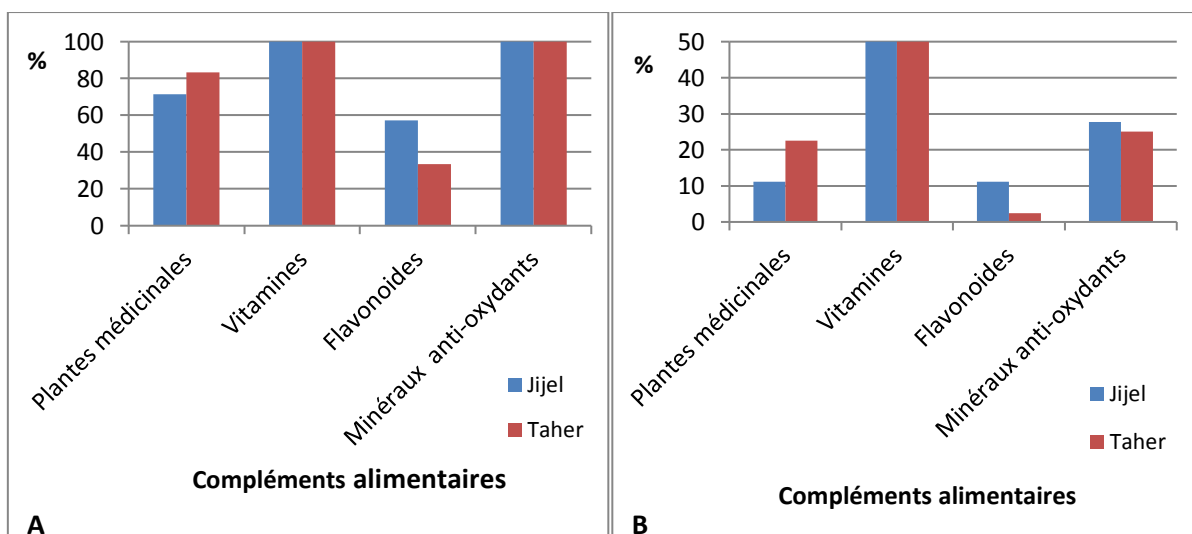


Figure 11 : Compléments alimentaires les plus disponibles dans les pharmacies (A) et les plus utilisés par les citoyens (B) à Jijel et Taher.

1.4. Compléments alimentaires utilisés

Tous les pharmaciens ont déclaré que les compléments alimentaires les plus vendus dans la région de Jijel et Taher sont : la vitamine C et le zinc avec des proportions égales à 100%. C'est pareil pour les citoyens enquêtés qui ont aussi confirmé que la vitamine C (38.8%, 35%) et le zinc (27.7%, 25%) étaient les plus utilisés dans les régions de Jijel et Taher, respectivement.

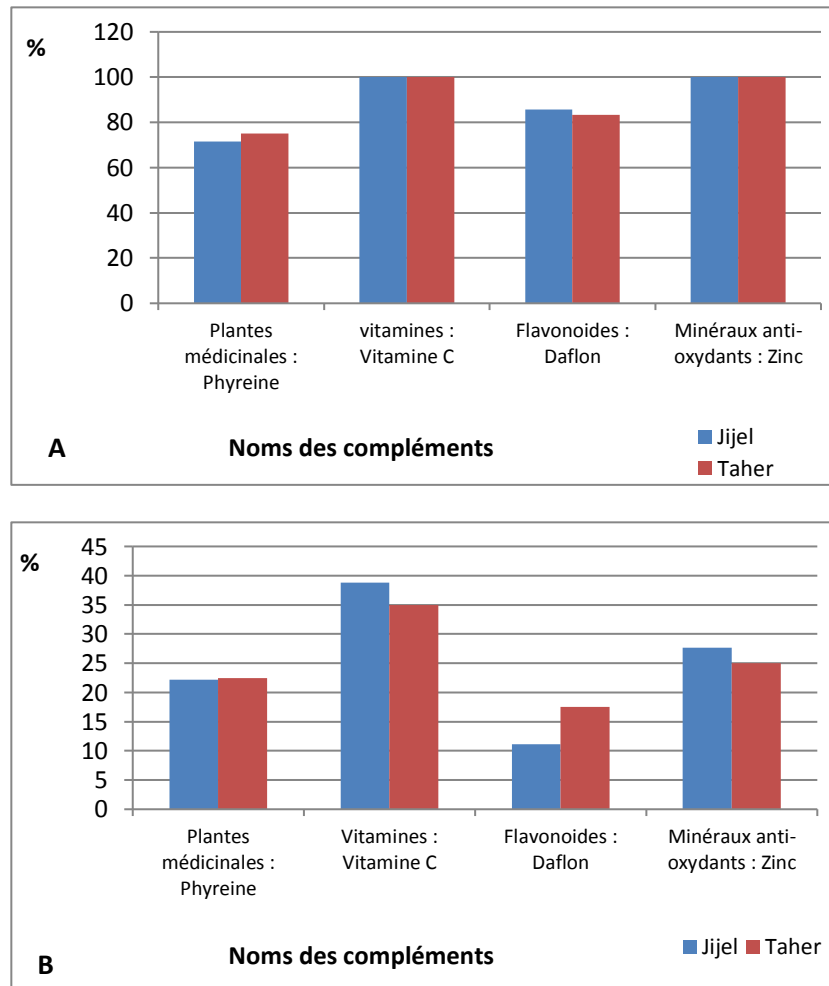


Figure 12 : Représentation graphique des noms des compléments alimentaires les plus utilisés à Jijel et Taher. A (les pharmaciens), B (les citoyens).

1.5. Cas d'utilisation des compléments alimentaires

Selon la population questionnée, et parmi toutes les maladies choisies dans cette enquête (maladie de crohn, douleur dentaire, allergie, polyarthrite, rhumatoïde, maladie du foie, myosite, maladie du sang, ulcère gastrique, rhumatisme, maladie du poumon, diabète, grippe, fièvre et douleurs articulaires), les maladies qui nécessitent la prise des compléments sont : la grippe (55.55%, 57.5%), l'allergie (22.2%, 7.5%), le rhumatisme (11.11%, 20%) et les douleurs articulaires (11.11%, 15%) dans les régions de Jijel et Taher, respectivement.

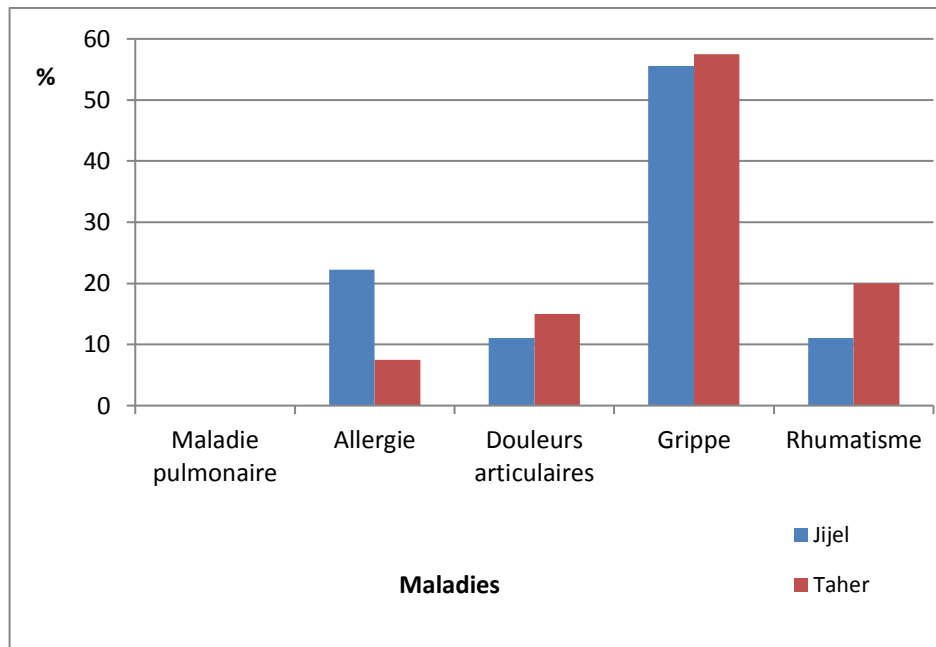


Figure 13 : Situations pathologiques conduisant à l'utilisation des compléments alimentaires selon les citoyens.

1.6. Répartition selon le genre, l'âge et le niveau d'éducation

Le taux de participation des femmes est supérieur à celui des hommes dans les deux régions, les femmes représentent 75% à Jijel et 66.6% à Taher, par rapport à 25% à Jijel et 33.3% à Taher pour les hommes. De plus, 40% et 37.7% des personnes enquêtées à Jijel et Taher se situent entre 36 et 60 ans dont la majorité d'entre eux a un niveau universitaire.

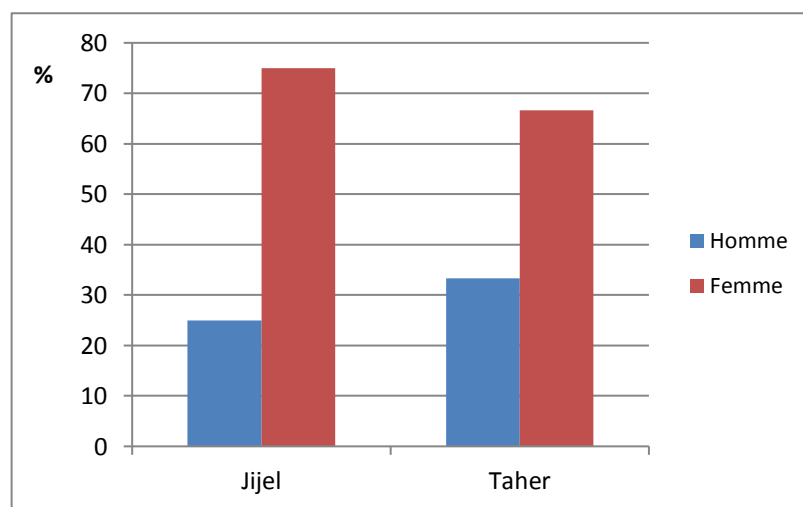


Figure 14 : Répartition des citoyens enquêtés dans les deux régions selon le sexe.

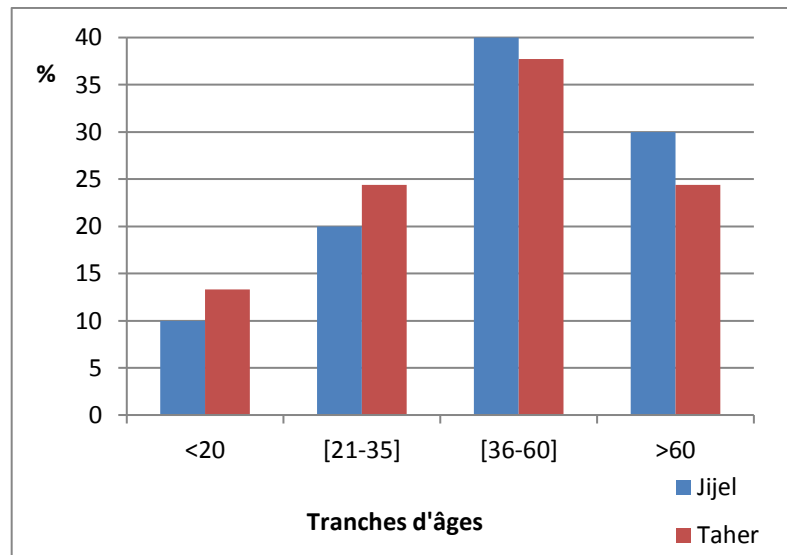


Figure 15 : Répartition des citoyens enquêtés selon l'âge dans la région de Jijel et Taher.

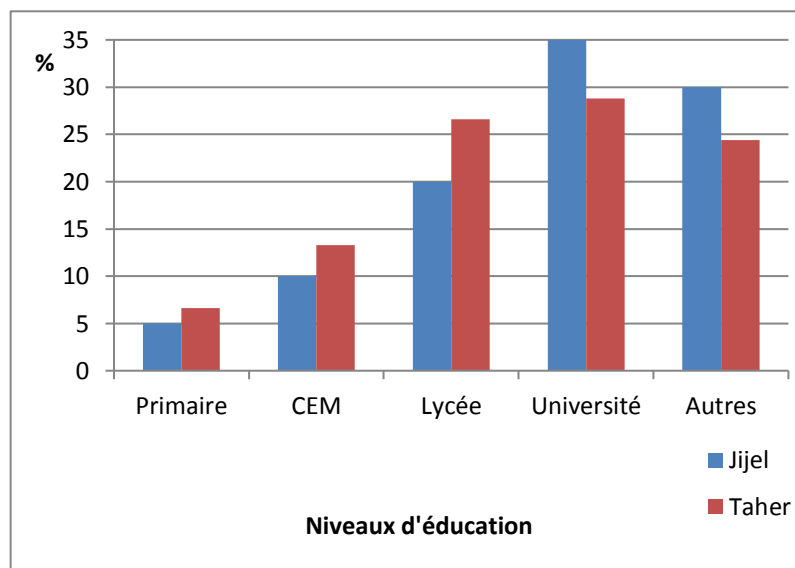


Figure 16 : Répartition des citoyens enquêtés selon le niveau d'éducation à Jijel et à Taher.

1.7. Influence sur l'état de santé

La majorité des personnes enquêtées (93.75% et 86.1% à Jijel et Taher, respectivement) dit qu'il y avait une amélioration de leur état de santé après avoir pris les AI, tandis que la minorité restante (6.25% et 13.8% à Jijel et Taher, respectivement) a déclaré que la prise des AI n'a rien changé. Concernant la prise des compléments alimentaires, la majorité (94.4% et 95% à Jijel et Taher, respectivement) a dit qu'il y avait également une amélioration de leur état de santé après avoir pris les compléments alimentaires.

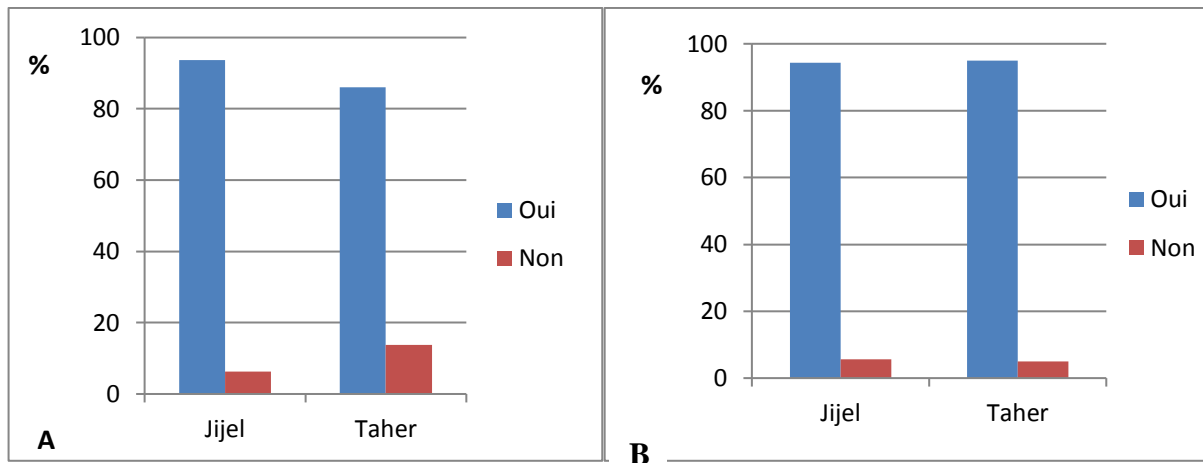


Figure 17 : Amélioration de l'état de santé des citoyens après utilisation des AI (A) ou des compléments alimentaires (B).

2. Analyse d'articles

2.1. Déroulement de l'étape de recherche

La recherche bibliographique primaire a permis d'identifier un total de 50 articles à partir des 3 bases de données explorées : Pub Med, Science Direct et Google Scholar. Après l'élimination des doublons et la première lecture du titre puis du résumé, 20 articles ont été sélectionnés. Les articles indexés dans deux ou trois bases de données sont comptés une seule fois.

Suite à une lecture rapide du texte intégrale, 16 ont été exclus car ils ne répondent pas à tous les critères d'inclusion. Ainsi, 4 articles seulement ont été retenus pour l'analyse finale. Parmi ces articles, (1) un est basé sur l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur de la vitamine C, (2) sur l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur du zinc et (1) sur une combinaison de l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur de la vitamine C et du zinc. En ce qui concerne la nature des techniques utilisées, (1) est *in vitro* et (3) sont *in vivo*.

2.2. Analyse d'articles sélectionnés

Nous avons identifié 4 articles pertinents concernant la problématique de la recherche :

Article de Jarosz et al., 2017.

Titre : Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc–ibuprofen and zinc–naproxen complexes in rats.

Objectif : Le but de cette étude est d'évaluer l'effet ulcérogène et anti-inflammatoire de deux médicaments AINS (ibuprofène et naproxène), du zinc et de leurs complexes (zinc-ibuprofène et zinc-naproxène) chez les rats.

Méthodes : L'effet anti-inflammatoire d'une dose unique et d'une triple dose des médicaments AINS étudiés, à savoir l'ibuprofène et le naproxène et de leurs deux complexes avec le zinc (zinc-ibuprofène et le zinc-naproxène : 20 mg/kg), ainsi que leurs mélanges physiques avec l'hydroaspartate de zinc (ZHA : 16,05 et 14,37 mg/kg) a été évalué en utilisant le modèle de l'œdème de la patte induit par la carraghénane dans la patte arrière des rats Wistar albinos mâles.

L'effet ulcérogène a été déterminé par la méthode de Komatsu (1973) où les composés testés ont été administrés par voie orale à des rats à jeun, ayant libre accès à l'eau potable pour produire une inflammation gastrique.

Résultats : Les figures 18 et 19 montrent que l'administration orale unique de ZHA seul à la dose de 16,05 et 14,37 mg/kg n'a pas influencé de manière significative l'œdème de la patte induit par la carraghénane. En revanche, une triple administration orale des mêmes faibles doses de zinc a réduit de manière significative l'œdème, 2 h après l'injection de carraghénane avec un pourcentage de 36,6% (ZHA 16,05 mg/kg) et après 2 et 3 h, avec 27,5 et 21,2%, respectivement (ZHA : 14,37 mg/kg) par rapport au groupe témoin.

Les résultats de l'action des différentes substances étudiées sur la muqueuse gastrique présentés dans les tableaux 06 et 07 montrent que les deux complexes AINS-Zinc et les mélanges avec la ZHA ont atténué l'ulcération.

Tableau 06 : Effet protecteur du zinc envers l'action irritante et ulcérogénique de l'ibuprofène.

	Effet ulcérogène	
	Administration unique	Triple administration
Ibuprofène	1,67 ± 0,11	1,58 ± 0,08
Zn-ibuprofène	1,08 ± 0,30	1,33 ± 0,11
ZHA + Ibuprofène	1,00 ^a ± 0,13	1,00 ± 0,22

Les lésions de la muqueuse ont été évaluées à l'aide d'une échelle de 0 à 5 points (0 : pas de lésions, 1 : érythème, 2 : stries hémorragiques, 3 : petits ulcères, 4 : grands ulcères, 5 : perforation). Chaque résultat est une moyenne ± SEM. Données évaluées par une ANOVA à deux voies, suivie du test de Tukey. ^a p < 0,05 par rapport au groupe Ibuprofène.

Tableau 07 : Effet protecteur du zinc envers l'action irritante et ulcérogénique du naproxène.

	Effet ulcérogène	
	Administration unique	Triple administration
Naproxène	1,92 ± 0,15	1,67 ± 0,17
Zn-naproxène	1,75 ± 0,11	1,50 ± 0,18
ZHA + Naproxène	1,83 ± 0,11	1,42 ± 0,15

Les lésions muqueuses ont été évaluées à l'aide d'une échelle à cinq points (0 : aucune lésion, 1 : érythème, 2 : ulcères punctiformes, 3 : petits ulcères, 4 : grands ulcères, 5 : perforation). Les données ont été évaluées par une ANOVA à deux voies, suivie du test de Tukey. Chaque résultat est une moyenne ± SEM.

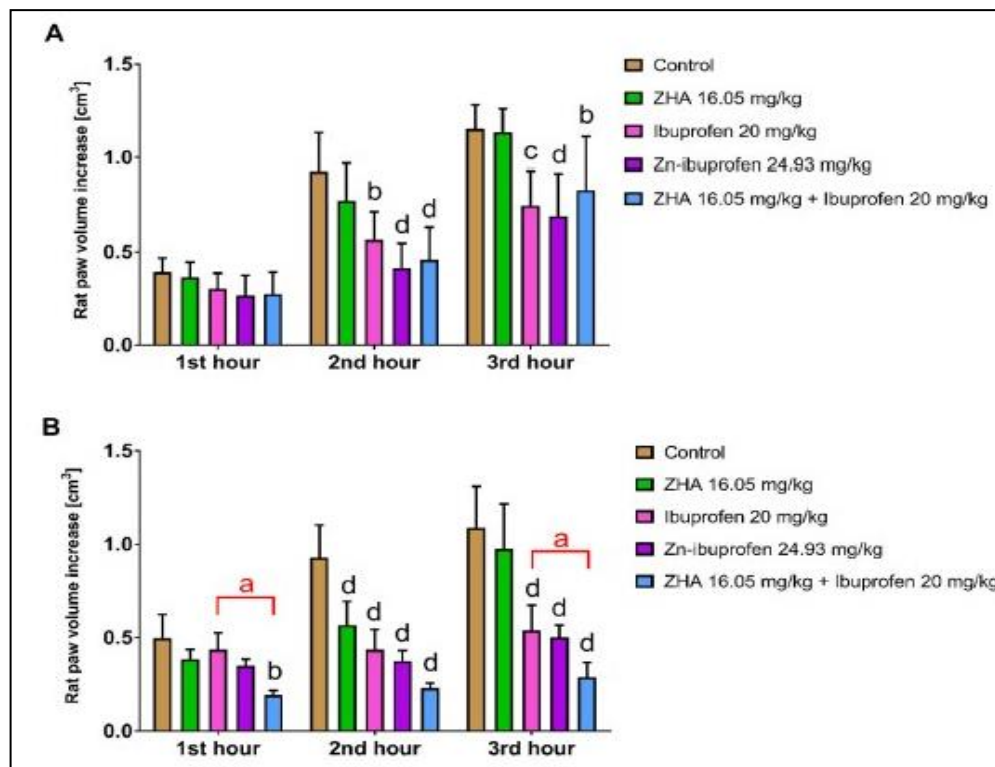


Figure 18 : Augmentation du volume de la patte (l'œdème induit par la carraghénane) après une seule (A) et triple (B) administration de l'ibuprofène, du zinc et de leurs complexes.

Abréviations : Hydroaspartate de zinc (ZHA). Les données sont exprimées moyenne ± SD (n = 6-7) et évaluées par le test d'ANOVA à deux voies, suivie du test de comparaison multiple de Bonferroni. ^a(p<0.05), ^b(p<0.01), ^c(p<0.001) et ^d(p<0.0001).

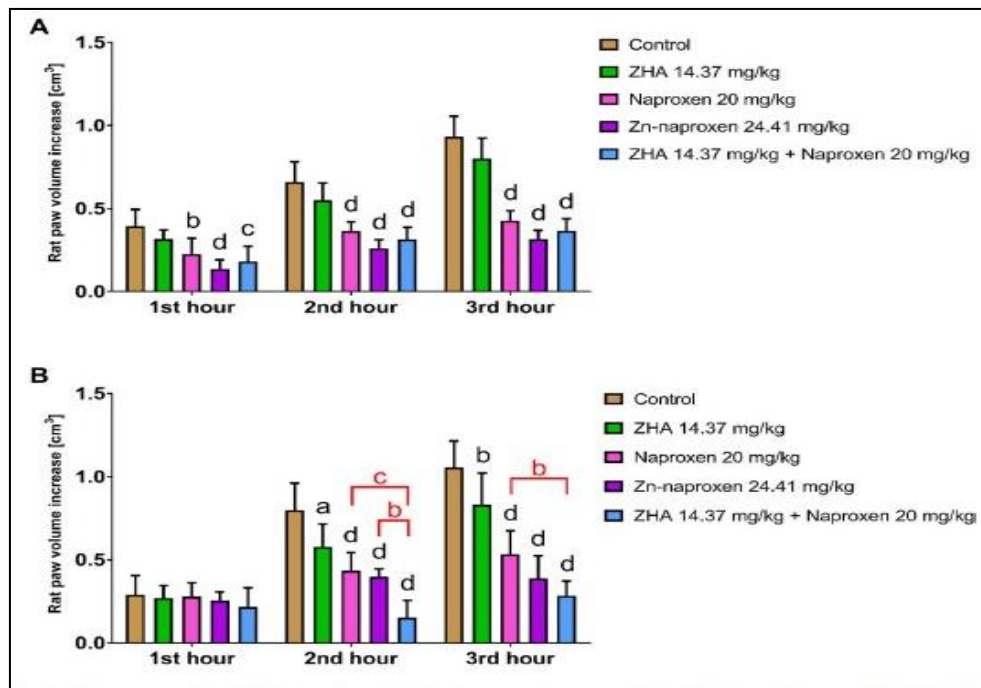


Figure 19 : Augmentation du volume de la patte (l'œdème induit par la carraghénane) après une seule (A) et triple (B) administration du naproxène, du zinc et de leurs complexes.

Abréviations : Hydroaspartate de zinc (ZHA). Les données sont exprimées moyenne \pm SD (n = 6-7) et évaluées par le test d'ANOVA à deux voies, suivie du test de comparaison multiple de Bonferroni. ^a(p<0.05), ^b(p<0.01), ^c(p<0.001) et ^d(p<0.0001).

Conclusion : Le test de l'œdème de la patte arrière a permis de conclure que l'utilisation combinée des ions de zinc avec les AINS et la ZHA est efficace dans la réduction de la gravité des lésions de la muqueuse gastrique et de l'œdème. Cette efficacité dépend de la fréquence d'administration et de l'application du traitement (une triple administration est toujours plus efficace qu'une seule administration de la même dose).

Article de Hadzi-Petrushev et al., 2017.

Titre : The impact of vitamin C on the relationship among inflammation, lipid peroxidation, and platelet activation during analgesic nephropathy in rats.

Objectif : Le but de cette étude est de démontrer le rôle important de la vitamine C dans l'inhibition du stress oxydatif et la régulation négative des cytokines pro-inflammatoires dans le cadre de la néphrotoxicité analgésique induite par le paracétamol.

Méthodes : Une néphropathie analgésique a été induite par le paracétamol chez des rats *Wistar* (males). Les animaux ont été divisés en trois groupes chacun contenant 12 rats :

- **1^{er} groupe** : rats témoins, traités par l'eau du robinet.
- **2^{ème} groupe** : rats traités par le paracétamol (500 mg/kg/jour pendant 30 jours) dans un pH= 6.7 ajusté par l'ajout de NaOH.
- **3^{ème} groupe** : rats traités par le paracétamol (500 mg/kg/jour pendant 30 jours) + vitamine C (8 mg/kg/jour) par voie orale.

Le sang des animaux a été collecté, puis centrifugé et le plasma obtenu a été utilisé. Les marqueurs sériques de la fonction rénale (l'urée et la créatinine) et de l'activité des enzymes antioxydantes (GPx, SOD et CAT) ont été déterminés par spectrophotométrie. Des tests immunologiques ont été utilisés pour mesurer le taux des marqueurs pro-inflammatoires (IL-1 β et TNF- α) et les marqueurs de peroxydation lipidique et d'activation plaquettaire (8-iso-PGF $_{2\alpha}$ et 11-déhydro-TXB $_2$). Avant sacrifice des animaux, des échantillons d'urine de chaque animal ont été également recueillis.

Résultats : Au niveau plasmatique, les lésions rénales ont été révélées par l'augmentation significative des taux d'urée et de créatinine chez les rats traités au paracétamol par rapport aux témoins (Figure 20).

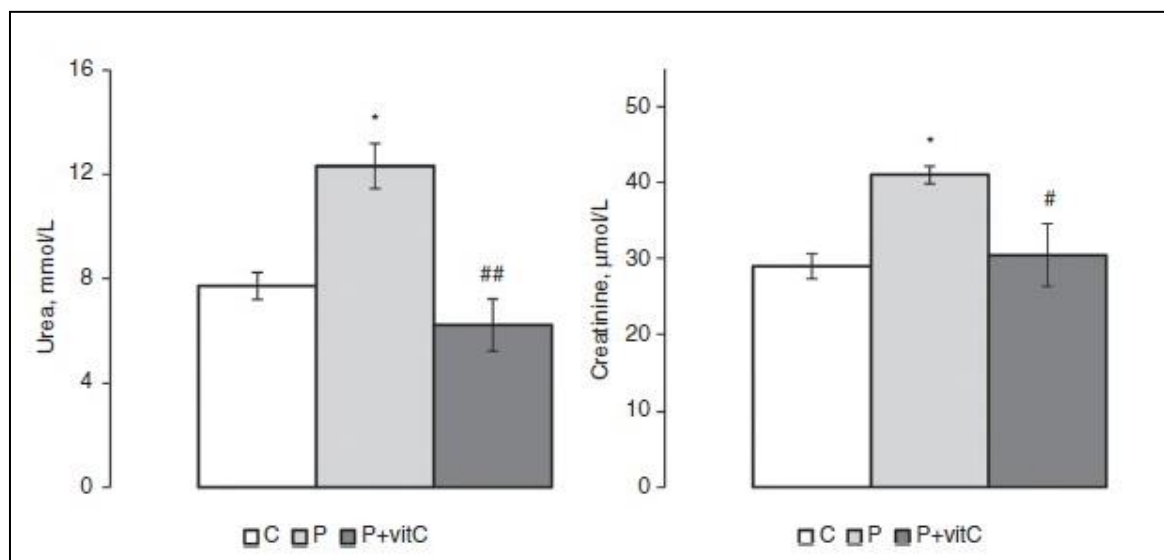


Figure 20 : Taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Concentration (moyenne \pm SEM) d'urée et de créatinine dans le plasma (* p < 0,05 en comparant le groupe marqué par rapport au témoin ; # p < 0,05 et ## p < 0,01 en comparant le groupe marqué au groupe traité au paracétamol). **Abréviation** : C, rats témoins ; P, rats traités par paracétamol ; P + vit C, paracétamol et rats traités à la vitamine C.

La figure 21 montre une diminution du statut enzymatique antioxydant, SOD ($p < 0,5$) et CAT ($p < 0,01$) dans les reins des rats traités au paracétamol, tandis qu'une diminution de l'activité GPx n'était pas significative, mais le traitement par le paracétamol a provoqué une altération de la réduction du glutathion oxydé en réduisant significativement l'activité du glutathion réductase (GR).

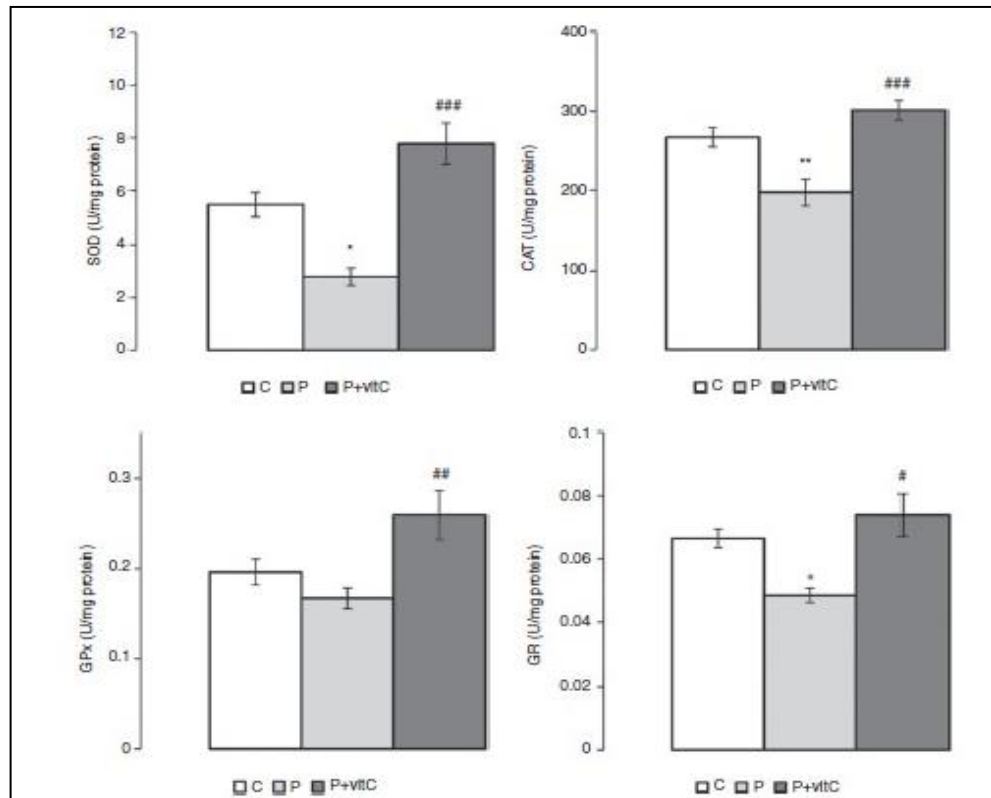


Figure 21 : Activité des enzymes antioxydantes dans le tissu rénal. Résultats représentant la moyenne \pm SEM. (* $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ en comparant le groupe contrôle ; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ et ### $p < 0,001$ par rapport au groupe traité par le paracétamol). **Abréviations :** C, rats témoins ; P, rats traités au paracétamol ; P + vit C, rats traités au paracétamol et à la vitamine C ; SOD, superoxyde dismutase ; CAT, catalase ; GPx, glutathion peroxydase ; GR, glutathion réductase.

La figure 22 montre que lors du traitement à la vitamine C, une réduction significative des marqueurs pro-inflammatoires (TNF- α et d'IL-1 β) a été observée par rapport aux groupe intoxiqué par le paracétamol. La figure 23 indique qu'une diminution du potentiel antioxydant a entraîné une augmentation de la peroxydation lipidique, comme le montre la concentration significativement élevée de 8-iso-PGF2 α ($p < 0,001$) chez les rats traités au paracétamol par rapport aux témoins.

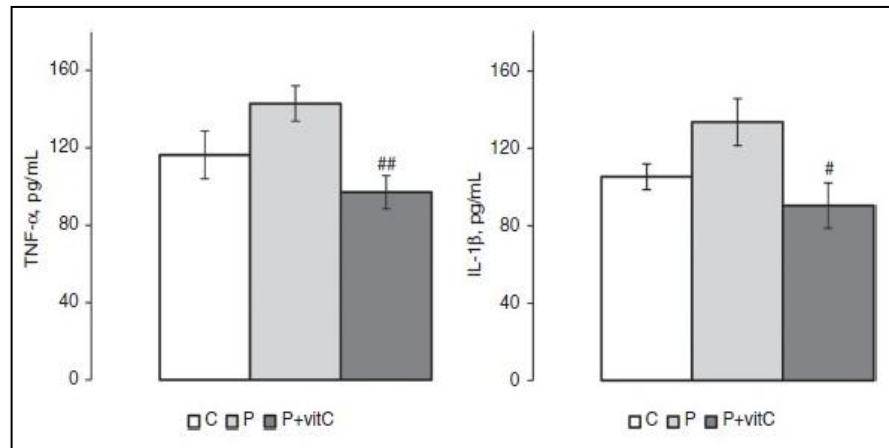


Figure 22 : Taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β). Concentration exprimée en moyenne \pm SEM. ([#] $p < 0,05$ et ^{##} $p < 0,01$ en comparaison avec le groupe traité au paracétamol). **Abréviations :** C : témoin ; P : traité au paracétamol ; P + vit C : traité au paracétamol et à la vitamine C.

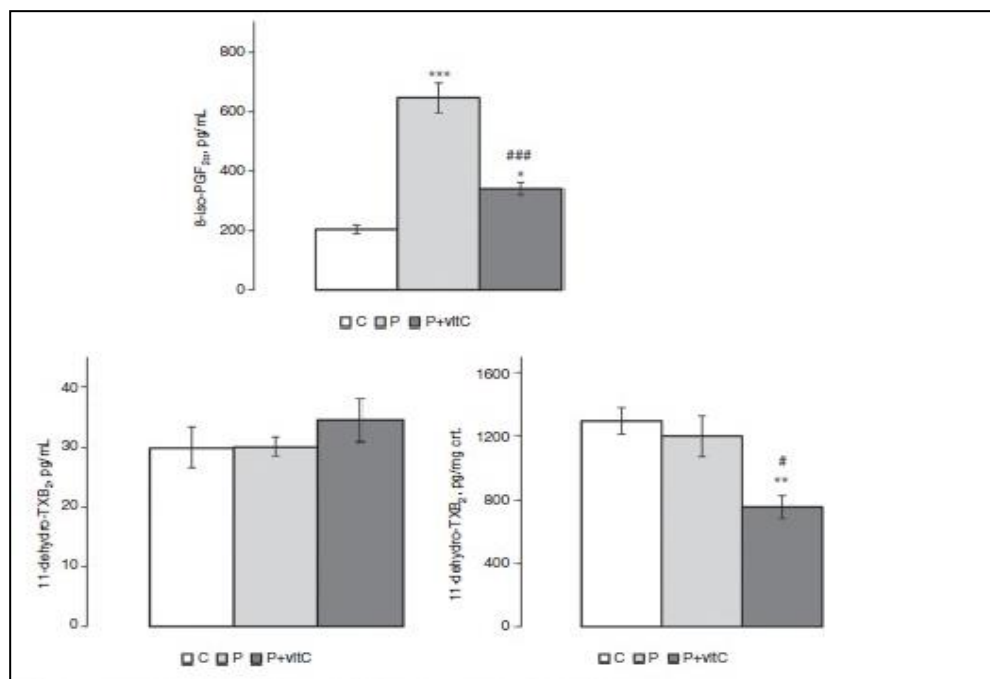


Figure 23 : Niveaux plasmatiques des marqueurs de la peroxydation lipidique et de l'activation plaquettaire. Concentration (Moyenne \pm SEM) de 8-iso-PGF 2 α dans le plasma et de 11-déhydro-TXB 2 dans le plasma et l'urine (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$ lors de la comparaison entre le groupe marqué et le groupe témoin ; # $p < 0,05$ et ### $p < 0,001$ lors de la comparaison du groupe marqué vs groupe traité au paracétamol). **Abréviation :** C, rats témoins ; P, rats traités au paracétamol ; P + vit C, rats traités au paracétamol et à la vitamine C.

Conclusion : Le stress oxydatif est impliqué dans le développement de la néphropathie induite par le paracétamol. Ce dernier entraîne un dysfonctionnement rénal, représenté par l'élévation de l'urée et de la créatinine sériques tout en maintenant les taux des TNF- α et IL-1 β pro-inflammatoires. Cependant, le traitement à la vitamine C s'est avéré particulièrement bénéfique pour rétablir les marqueurs de la fonction rénale à la normale, en augmentant le potentiel antioxydant enzymatique rénal, en inhibant la peroxydation lipidique et en réduisant la production des cytokines et l'excrétion du 11-déhydroTXA B₂.

Article de Fatima et al., 2020.

Titre : Possible Prophylactic Approach for SARS-CoV-2 Infection by Combination of Melatonin, Vitamin C and Zinc in Animals.

Objectif : Le but de cette étude est conçu pour évaluer et comparer l'efficacité prophylactique éventuelle de certains compléments proposés : la mélatonine, la vitamine C et le zinc, seuls ou en combinaison, dans l'atténuation du stress oxydatif, des marqueurs inflammatoires et des lésions de l'ADN durant l'infection par le SRAS-CoV-2.

Méthode : L'effet inflammatoire a été estimé *in vivo* en utilisant la méthode de stress d'immobilisation chronique (CIS). Quarante (40) rats albinos mâles (200-250 g) ont été divisés en cinq groupes contenant chacun 8 rats traités par voie intrapéritonéale :

- **1^{er} groupe :** rats témoins non stressés recevant du sérum physiologique normal.
- **2^{ème} groupe :** rats soumis à CIS (protocole de 3 h à 8 h pendant 3 semaines).
- **3^{ème} groupe :** rats stressés traités à la mélatonine (MLT) (20 mg/kg, 2 fois/jour) pendant 3 semaines.
- **4^{ème} groupe :** rats stressés traités à la Vit C+Zn (250+2,5 mg/kg/jour, respectivement) pendant 3 semaines.
- **5^{ème} groupe :** rats stressés traités par la MLT (10 mg/kg) avec la Vit C + Zn (250 + 2,5 mg/kg) pendant 03 semaines.

Après 3 semaines, les animaux ont été anesthésiés, le sang collecté, centrifugé puis utilisé pour des paramètres biochimiques : les enzymes antioxydants (SOD, CAT, GSH et MDA) par spectrophotométrie et les marqueurs inflammatoires (TNF- α , IL-6 et IL-10) par l'ELISA.

Résultats : Les tableaux 08 et 09 indiquent que le traitement avec la mélatonine et Vit C+Zn, seul ou en combinaison, a restauré de manière significative les paramètres biochimiques altérés.

Tableau 08 : Effet des traitements à la mélatonine, la vitamine C et le zinc sur les paramètres du bilan oxydant/antioxydant circulants altérés par le stress.

Groupes	SOD (U/mg protéine)	CAT (U/mg protéine)	GSH (nmol/mg protéine)	MDA (nmol/mg protéine)
Témoin	421.0 ± 7.8	18.7 ± 1.31	1.13 ± 0.01	10.41 ± 1.10
CIS	285.0 ± 5.41*	13.1 ± 1.01*	0.64 ± 0.01*	6.43 ± 1.01*
CIS+MLT	379.5 ± 6.12**	16.9 ± 1.12**	1.03 ± 0.03**	8.91 ± 1.05**
CIS+(Vit C+Zn)	388.7 ± 5.83**	17.0 ± 1.21**	0.95 ± 0.02**	8.72 ± 1.11**
CIS+MLT+(Vit C+Zn)	419.3 ± 6.71#	18.5 ± 0.98#	1.16 ± 0.02#	10.37 ± 0.95#

Mélatonine (MLT), vitamine C (Vit C), zinc (Zn). Les données représentent la moyenne ± SEM (n = 8). *P < 0,001 par rapport au témoin ; **P < 0,01 et #P < 0,001 par rapport au CIS.

Tableau 09 : Effet des traitements à la mélatonine, la vitamine C et le zinc sur le taux des agents pro-inflammatoires altérés par le stress.

Groupes	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Contrôle	25.4 ± 1.1	38.3 ± 1.3	41.1 ± 2.5
CIS	34.6 ± 1.3*	51.6 ± 1.5*	52.3 ± 1.9*
CIS+MLT	28.5 ± 0.97**	44.5 ± 1.3**	43.8 ± 2.1**
CIS+Vit C+Zn	29.2 ± 1.0**	43.7 ± 1.1**	44.3 ± 1.8**
CIS+MLT+Vit C+Zn	26.2 ± 0.95#	37.8 ± 1.2#	40.4 ± 2.1#

Mélatonine (MLT), vitamine C (Vit C), zinc (Zn). Les données représentent la moyenne ± SEM (n = 8). *P < 0,001 par rapport au contrôle ; **P < 0,02 par rapport au CIS ; #P < 0,001 par rapport au CIS.

Conclusion : Les paramètres antioxydants *in vivo*, les dommages à l'ADN lymphocytaire et les paramètres immunologiques atténués par le stress oxydatif ont été rétablis par une combinaison entre la mélatonine, la vitamine C et le zinc. Ces derniers peuvent être utilisés comme des médicaments prophylactiques ou complément de traitement pour combattre le stress, la dépression et renforcer le système immunitaire en cas d'infection par le virus SARS-CoV-2.

Article de Balduit et al., 2020.

Titre : Zinc Oxide Exerts Anti-Inflammatory Properties on Human Placental Cells.

Objectif : Le but de cette étude est d'évaluer la capacité d'oxyde de zinc (ZnO) à moduler la réponse inflammatoire des cellules endothéliales placentaires (CED) et des trophoblastes au cours du premier trimestre de la grossesse.

Méthodes : Les propriétés anti-inflammatoires du ZnO pendant la grossesse ont été évaluées par des tests *in vitro* sur des cellules endothéliales isolées du placenta normal et des trophoblastes et analysées en terme d'expression des molécules d'adhésion et de sécrétion de cytokines inflammatoires par PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) et test immuno-enzymatique (ELISA).

Résultats : La figure 24 montre que le ZnO a exercé un effet anti-inflammatoire en réduisant l'expression de VCAM-1 par les CED stimulés par la TNF- α , par contre il n'a exercé aucun effet sur l'exocytose de la molécule d'adhésion intracellulaire 1 (ICAM-1).

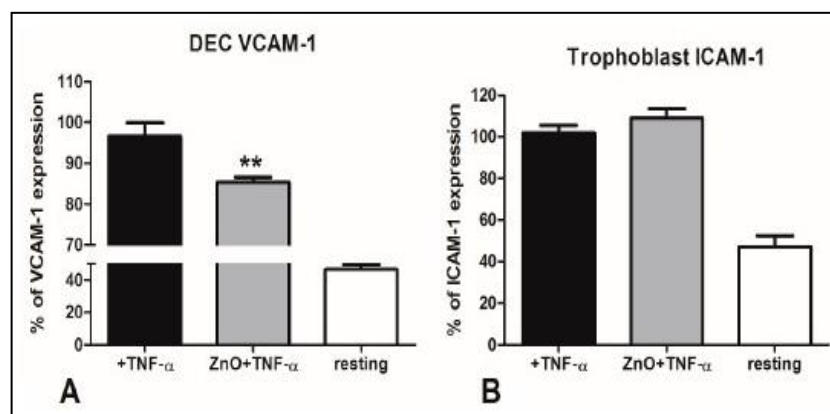


Figure 24 : Expression des molécules d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) ou des molécules d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) sur les cellules placentaires et les trophoblastes stimulées par la TNF- α .

Conclusion : Le ZnO peut être utilisé pendant la grossesse pour prévenir l'inflammation locale du placenta et réduire les trophoblastes par la modulation de la réponse pro-inflammatoire des cellules placentaires.

Discussion et synthèse
générale

Discussion et synthèse générale

De multitudes études ont été réalisées pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices de certains compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux. Pour cela, un questionnaire a été fait dans la wilaya de Jijel dont l'objectif principal est de connaître quels compléments alimentaires sont les plus utilisés par les citoyens et les plus vendus au niveau des pharmacies dans notre région. Ainsi, cette étude nous a permis de conclure que les compléments à base de vitamine C et de zinc sont les plus utilisés, et c'est sur cette base qu'on a choisi d'analyser des articles traitant les propriétés de la vitamine C et du zinc.

Les résultats obtenus par Jarosz et *al.*, 2017, indiquent que les complexes des AINS avec du zinc et du ZHA ont atténué efficacement les ulcérations provoquées par les AINS administrés et les œdèmes de la patte induits par la carraghénane. Ces résultats viennent du fait que le zinc est un antagoniste des réactions catalysées par les métaux de transition en stabilisant les sulfhydryls des protéines et en activant donc les enzymes antioxydantes. De plus, le zinc diminue l'activation de NF- κ B et de ses gènes cibles, tels que TNF- α et IL-1 β et augmente l'expression des gènes de A20 et PPAR- α (tumornecrosis factor (TNF)-induced protein 3(TNFAIP3) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes).

Dans l'autre l'étude réalisée par Balduit et *al.*, 2020 et qui ont travaillé sur des cellules placentaires, le ZnO apparaît comme une molécule potentielle pour le traitement et la prévention de l'inflammation pendant la grossesse. En fait, le ZnO n'a pas réduit l'expression d'ICAM-1 par les cellules trophoblastes, mais, il exerce plutôt un effet dans la réduction de l'expression de VCAM-1 par les cellules endothéliales placentaires (stimulées par la TNF- α). De plus, le ZnO est capable de moduler la réponse inflammatoire tout en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires comme IL-6, TNF- α , MCP-1 et IL-8. Cependant, un retard de croissance et un dysfonctionnement immunitaire à médiation cellulaires sont les principaux effets cliniques chez l'homme de la carence en zinc (Prasad, 2014).

D'autre part, le traitement à la vitamine C dans l'étude de Hadzi-Petrushev et *al.*, 2017, a réduit significativement les niveaux sériques de TNF- α et IL-1 β . Cette réduction est due à la diminution des peroxydes cellulaires trouvés dans les cellules enflammées, ce qui a amélioré la capacité du paracétamol à inhiber la COX responsable de la production de ces cytokines (Boutaud et *al.*, 2002; Ouellet et Percival, 2001).

Le traitement à la vitamine C a réussi également à récupérer l'activité des enzymes antioxydantes dans le tissu rénal, à diminuer la peroxydation lipidique et à restaurer la fonction rénale en réduisant les taux d'urée et de la créatinine qui ont été perturbés par le paracétamol (Hadzi-Petrushev et *al.*, 2017).

L'étude de Fatima et *al.*, 2020 a montré une diminution significative des activités de la SOD et de la CAT qui pourrait être expliquée par une dénaturation protéique induite par les radicaux libres ou par leur utilisation excessive pour récupérer les produits du SO. Elle a également montré une augmentation des cytokines de l'inflammation tels que la TNF- α , l'IL-6, l'IL-10 qui vont être diminuées par la GSH (un antioxydant non enzymatique) avec l'aide de la mélatonine qui améliore la défense antioxydante de ce dernier. Cependant, un traitement combiné de la mélatonine, du zinc et de la vitamine C a permis de restaurer les valeurs initiales de ces paramètres (Fatima et *al.*, 2020).

En effet, plusieurs études ont discuté les propriétés anti inflammatoires, antioxydantes et immuno-modulatrices de la vitamine C et du zinc.

La vitamine C est reconnue comme un antioxydant puissant protégeant l'organisme contre les agressions oxydatifs endogènes et exogènes. Elle stimule aussi la migration des neutrophiles vers le site de l'infection, améliore la phagocytose et les effets antimicrobiens. En même temps, la vitamine C est également nécessaire à l'apoptose et diminue ainsi la nécrose des neutrophiles. Il est donc évident que la vitamine C est nécessaire au système immunitaire pour maintenir une réponse adéquate contre les agents pathogènes et traiter les infections respiratoires et systémiques (Carr et Maggini, 2017).

D'autre part, une étude de Read et *al.*, 2019 a indiqué que le zinc est un élément nécessaire à l'élaboration d'une réponse antivirale efficace innée et acquise, car il possède des propriétés antivirales directes (par exemple contre la grippe). L'autre étude de Jarosz et *al.*, 2017, a montré aussi que cet élément est indispensable à la structure et à la fonction de nombreuses macromolécules, y compris les enzymes qui régulent les processus cellulaires.

En 2000, Powell a indiqué que ce minéral (le zinc) module également la réponse immunitaire et présente une activité antioxydante et anti-inflammatoire. Le zinc retarde les processus oxydatifs à long terme en induisant l'expression des métallothionéines. En outre, il augmente l'activation des protéines et des enzymes antioxydantes telles que le glutathion et la catalase. D'autre part, le zinc exerce son effet antioxydant par le biais de deux mécanismes aigus, dont l'un est la stabilisation des sulfhydryls des protéines contre l'oxydation alors que le deuxième mécanisme consiste à s'opposer aux réactions catalysées par les métaux de transition. Le zinc

peut échanger des métaux redox actifs tels que le cuivre et le fer dans certains sites de liaison et atténuer les lésions oxydatives spécifiques du site cellulaire. La vitamine C et le zinc ont donc des effets bénéfiques et directs sur l'inflammation.

Conclusion

Conclusion

L'objectif primordial assigné par cette étude est basé sur l'état actuel de littérature sur les propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices de la vitamine C et du zinc largement utilisées dans le domaine médical et l'industrie pharmaceutique à travers le monde.

Pour entamer notre étude et répondre à cet objectif, une simple étude descriptive a été faite pour connaître l'état de consommation et de vente des compléments alimentaires dans la wilaya de Jijel. Ainsi, cette étude nous a permis de conclure que les compléments à base de vitamine C et de zinc sont les plus utilisés et les plus vendus dans la région étudiée, notamment, dans le traitement de la grippe et du rhumatisme.

D'un autre côté, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène® et voltarène® ont été considérés comme AI les plus utilisés contre les inflammations, seul ou en association avec la vitamine C et le zinc.

De plus, l'analyse d'articles sélectionnés permet de retirer les conclusions suivantes :

- Le zinc a un effet bénéfique sur la prévention et la guérison des ulcères.
- Le zinc est utilisé pour la prévention de l'inflammation locale pendant la grossesse.
- La vitamine C est bénéfique pour rétablir les marqueurs de la fonction rénale à la normale en augmentant le potentiel antioxydant enzymatique rénal, en inhibant la peroxydation lipidique et en réduisant la production des cytokines et l'excrétion de 11-déhydrothromboxane B2.
- La combinaison entre la vitamine C et le zinc est utilisée pour combattre le stress, la dépression et renforcer le système immunitaire.

En se basant sur tout ce qu'on a vu précédemment, on peut dire que la vitamine C et le zinc sont bénéfiques et possèdent un grand pouvoir anti-inflammatoire et immuno-modulateur, et contribue ainsi à réduire la gravité des inflammations et/ou le risque d'infections virales. Cependant, des doses élevées de ces deux compléments peuvent provoquer des effets secondaires désagréables pour les patients qui les prennent fréquemment tels que des nausées, de la diarrhée et des crampes d'estomac, il ne faut donc pas en abuser dans leur utilisation.

Références

bibliographiques

- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74(7), 636–643.
- Aim, F., Klouche, S., Frison, A., Bauer, T., & Hardy, P. (2017). Efficacité de la vitamine C en prévention du syndrome douloureux régional complexe de type 1 après fracture du poignet : revue systématique et méta-analyse. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 103(3), 324–329.
- Asgarpanah, J. (2012). Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Coriandrum sativum* L. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(31), 2340-2345.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs : a review. *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 11(1), 52–64.
- Balduit, A., Mangogna, A., Agostinis, C., Zito, G., Romano, F., Ricci, G., & Bulla, R. (2020). Zinc oxide exerts anti-inflammatory properties on human placental cells. *Nutrients*, 12(6), 1822.
- Bannwarth, B. (2005). Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. *EMC - Médecine*, 2(5), 524–531.
- Barbarin, A., Herbelin, A., & Gombert, J. M. (2017). Les fonctions innées des lymphocytes T CD8 dans la lutte contre le cancer. *Médecine/Sciences*, 33(11), 927–929.
- Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2009). Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *The Lancet*, 373(9678), 1905–1917.
- Boutaud, O., Aronoff, D. M., Richardson, J. H., Marnett, L. J., & Oates, J. A. (2002). Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(10), 7130–7135.
- Buckley, C. D., Gilroy, D. W., & Serhan, C. N. (2014). Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*, 40(3), 315–327.
- Carcelain, G., Chevailler, A., Fournal, S., Gubler, B., Lelièvre, J. D., Seillès, E., & Vitte, J. (2018). *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. 2^{ème} Edition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, Elsevier Masson SAS, France, 26-30.
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
- Castan, L., Magnan, A., & Bouchaud, G. (2016). Rôles des récepteurs de chimiokines dans les maladies allergiques. *Revue Française d'Allergologie*, 56(5), 426–433.
- Charles, N. S., Peter, A. W., & Derek, W. G. (2010). *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press, 2-3.

- Chiaburu, V., & Ciobanu, E. (2018). Vitamine C—miracles inconnus. *Modern Technologies in the Food Industry*, 343.
- Da Silva, E. Z. M., Jamur, M. C., & Oliver, C. (2014). Mast cell function. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 62(10), 698–738.
- Demoerlose, P., Reber, G., & Pugin, J. (2002). Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? Activation and inhibition of coagulation. *Réanimation*, 11(8), 584–590.
- Dohan, S., Choukroun, J., Dohan, A., Donsimoni, J., Gabrieleff, D., Fioretti, F., & Dohan, D. (2004). Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation. *Implantodontie*, 13(2), 87–97.
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair : molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525.
- Esmon, C. T. (2014). Targeting factor Xa and thrombin : impact on coagulation and beyond. *Thrombosis and Haemostasis*, 111(4), 625–633.
- Fain, O. (2004). Carences en vitamine C. *La Revue de Médecine Interne*, 25(12), 872–880.
- Fatima, S., Zaidi, S. S., Alsharidah, A. S., Aljaser, F. S., & Banu, N. (2020). Possible prophylactic approach for SARS-CoV-2 infection by combination of melatonin, vitamin C and zinc in animals. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 994.
- Faure, S. (2009). Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques*, 48(487), 51–56.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'Actualité Chimique*, 108(10), 863-832.
- Favier, A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 64(6), 390–396.
- Favier, M., & Hininger-Favier, I. (2005). Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique and Fertilité*, 33(4), 253–258.
- Féléto, M., Busse, R., Edwards, G., Fleming, I., Weston, A. H., & Vanhoutte, P. M. (2003). Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. *Médecine/Sciences*, 19(12), 1242–1250.
- Gayen, S. K., Abdelrahman, A. A., Preston, I. R., Petit, R. D., & Hill, N. S. (2020). Vitamin C deficiency-induced pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 157(2), 21–23.
- Ginhoux, F., & Jung, S. (2014). Monocytes and macrophages : developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(6), 392–404.

- Guesnet, P., Alessandri, J. M., Astorg, P., Pifferi, F., & Laviolle, M. (2005). Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 12(5-6), 333–343.
- Hadzi-Petrushev, N., Mitrov, D., Kostovski, V., & Mladenov, M. (2017). The impact of vitamin C on the relationship among inflammation, lipid peroxidation and platelet activation during analgesic nephropathy in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28(5), 473-481.
- Hamma, S., Benlatreche, M., Abadi, N., & Benlatreche, C. (2007). P055 Détermination des valeurs usuelles de la vitamine E dans la population de Constantine. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 21, 72–73.
- Headland, S. E., & Norling, L. V. (2015). The resolution of inflammation : principles and challenges. *Seminars in Immunology*, 27(3), 149–160.
- Jamet, A., Botturi, K., Diquet, B., & Mollimard, M. (2006). Histamine : le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(5), 474–479.
- Jarosz, M., Szkaradek, N., Marona, H., Nowak, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc–ibuprofen and zinc–naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology*, 25(6), 653–663.
- Keller, U., & Suisse. (2012). Office fédéral de la santé publique. Sixième rapport sur la nutrition en Suisse. Office Fédéral de la Santé Publique.
- Khanna, S., Biswas, S., Shang, Y., Collard, E., Azad, A., Kauh, C., & Roy, S. (2010). Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*, 5(3), e9539.
- Kohler, O., Krogh, J., Mors, O., & Eriksen Benros, M. (2016). Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 732–742.
- Krych-Madej, J., & Gebicka, L. (2017). Interactions of nitrite with catalase : enzyme activity and reaction kinetics studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 171, 10–17.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. (2007). *Robbins Basic Pathology*. 8th Edition, Saunders Elsevier, 20-60.
- Landrier, J. F. (2011). Vitamine E et physiologie du tissu adipeux. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 18(2), 83–87.
- Lee, H. N., & Surh, Y. J. (2012). Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochemical Pharmacology*, 84(10), 1340–1350.
- Livingstone, C. (2015). Zinc. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(3), 371–382.
- Lykkesfeldt, J., Michels, A. J., & Frei, B. (2014). Vitamin C. *Advances in Nutrition*, 5(1), 16–18.

- Ma, Y., Li, Y., Li, X., & Wu, Y. (2013). Anti-inflammatory effects of 4-methylcyclopentadecanone on edema models in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(12), 23980–23992.
- Malandrakis, E. E., Exadactylos, A., Dadali, O., Golomazou, E., Klaoudatos, S., & Panagiotaki, P. (2014). Molecular cloning of four glutathione peroxidase (GPx) homologs and expression analysis during stress exposure of the marine teleost *Sparus aurata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B : Biochemistry and Molecular Biology*, 168, 53–61.
- Miao, L., & St. Clair, D. K. (2009). Regulation of superoxide dismutase genes : implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(4), 344–356.
- Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2016). Carotenoids : biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1290–1324.
- Monsuez, J. J. (2013). Du « ferment de fibrine » à la thrombine. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*, 219, 45–46.
- Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC - Stomatologie*, 1(1), 21–29.
- Narsinghani, T., & Sharma, R. (2014). Lead optimization on conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs : an approach to reduce gastrointestinal toxicity. *Chemical Biology and Drug Design*, 84(1), 1–23.
- Ndoye Foe, F. M. C., Tchingang, T. F. K., Nyegue, A. M., Abdou, J. P., Yaya, A. J. G., Tchinda, A. T., & Etoa, F. X. (2016). Chemical composition, in vitro antioxidant and anti-inflammatory properties of essential oils of four dietary and medicinal plants from Cameroon. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 117.
- Noack, M., & Kolopp-Sarda, M. N. (2018). Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 499, 28–37.
- Nour, Z. G., & Lothar, R. (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624.
- Ortega-Gómez, A., Perretti, M., & Soehnlein, O. (2013). Resolution of inflammation : an integrated view. *EMBO Molecular Medicine*, 5(5), 661–674.
- Ouellet, M., & Percival, M. D. (2001). Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 387(2), 273–280.
- Postiaux, G. (2016). Kinésithérapie et bruit respiratoire : nouveau paradigme. *Nourrisson, enfant, adulte*. 1^{ère} Edition De Boeck Supérieur, Bruxelles, 48.
- Potier, L. (2015). Système kallikréine-kinines et diabète. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*, 234, 31–34.
- Prasad, A. S. (2014). Zinc : an antioxidant and anti-inflammatory agent : role of zinc in degenerative disorders of aging. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 364–371.

- Rapa, S. F., Di Iorio, B. R., Campiglia, P., Heidland, A., & Marzocco, S. (2019). Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 263.
- Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710.
- Roifman, I., Beck, P. L., Anderson, T. J., Eisenberg, M. J., & Genest, J. (2011). Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk : a systematic review. *Canadian Journal of Cardiology*, 27(2), 174–182.
- Sinha, A., Singh, V., Tandon, R., & Mohan Srivastava, L. (2020). Dichotomy of complement system : tumorigenesis or destruction. *Immunology Letters*, 223, 89-96.
- Strohle, A., Wolters, M., & Hahn, A. (2011). Micronutrients at the interface between inflammation and infection ascorbic acid and calciferol. Part 1 : general overview with a focus on ascorbic acid. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 10(1), 54–63.
- Tanaka, K. I., Ishihara, T., Azuma, A., Kudoh, S., Ebina, M., Nukiwa, T., & Mizushima, T. (2010). Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 298(3), 348–360.
- Tinggi, U. (2008). Selenium : its role as antioxidant in human health. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 13(2), 102–108.
- Touyz, R. M., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Neves, K. B., Camargo, L. L., & Montezano, A. C. (2020). Oxidative stress – a unifying paradigm in hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(5), 659–670.
- Verdeguer, F., & Aouadi, M. (2017). Macrophage heterogeneity and energy metabolism. *Experimental Cell Research*, 360(1), 35–40.
- Vikerfors, A., Svenungsson, E., Ågren, A., Mobarrez, F., Bremme, K., Holmström, M., & Antovic, A. (2014). Studies of fibrin formation and fibrinolytic function in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*, 133(5), 936–944.
- Vivanco, G. N., Oliveria, J. P., Tebaykin, D., Ivison, G. T., Mukai, K., Tsai, M. M., & Bendall, S. C. (2020). Mass cytometry phenotyping of human granulocytes reveals novel basophil functional heterogeneity. *IScience*, 23(11), 101724.
- Wang, Q., Wen, X., & Kong, J. (2019). Recent progress on uric acid detection : a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 50(4), 359-375.
- Weill, B., & Batteux, F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. 1^{ère} Edition De Boeck Supérieur, Paris, 12-23.

Yatoo, M. I., Gopalakrishnan, A., Saxena, A., Parray, O. R., Tufani, N. A., Chakraborty, S., & Iqbal, H. M. N. (2018). Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders – a review. *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*, 12(1), 39-58.

Yin, C. X., Xiong, K. M., Huo, F. J., Salamanca, J. C., & Strongin, R. M. (2017). Fluorescent probes with multiple binding sites for the discrimination of Cys, Hcy, and GSH. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(43), 13188–13198.

Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., & Caraglia, M. (2020). Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2605.

Zulfiqar, A. A., Martin-Kleisch, A., El Adli, A., Andres, E., Vogel, T., Kadri, N., & Doucet, J. (2016). Carence en vitamine C : y penser chez le sujet âgé fragile. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 30(2), 198–200.

<https://www.lenntech.fr/francais/data-perio/zn.htm#ixzz6xP6VFFbL>

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/excès-de-vitamine-c>.

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/zinc/>

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire utilisé dans l'étude descriptive (destiné aux pharmaciens).

Etablissement : Université Mohamed Seddik Ben Yahia –Jijel-

Thème du mémoire : Zinc et vitamine C : potentiel anti-inflammatoire et immuno-modulateur.

Objectif : Connaître les compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux et étudier leurs effets anti-inflammatoires.

Titre de l'enquête : « Enquête sur la prise d'anti-inflammatoires et des compléments alimentaires».

Nom du pharmacien :

Adresse :

Tél ou Email :

Q1/ Quels sont les médicaments anti-inflammatoires les plus vendus ?

- | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ibuprofène | <input type="checkbox"/> Voltarène | <input type="checkbox"/> Clofenal |
| <input type="checkbox"/> Aspegic | <input type="checkbox"/> Célébrex | |

Q2/ Quelle est la fréquence de vente de ces médicaments ?

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Par jour | <input type="checkbox"/> Par mois |
|-----------------------------------|-----------------------------------|

Q3/ Quelles sont les cas d'utilisation de ces médicaments ?

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Maladie de crohn | <input type="checkbox"/> Douleur dentaire | <input type="checkbox"/> Allergie |
| <input type="checkbox"/> Polyarthrite | <input type="checkbox"/> Rhumatoïde | <input type="checkbox"/> Maladie du foie |
| <input type="checkbox"/> Myosite | <input type="checkbox"/> Maladie du sang | <input type="checkbox"/> Ulcère gastrique |
| <input type="checkbox"/> Rhumatisme | <input type="checkbox"/> Maladie du poumon | <input type="checkbox"/> Diabète |
| <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Fièvre | <input type="checkbox"/> Douleurs articulaires |

Q4/ Quels sont les compléments alimentaires qui existent le plus dans votre pharmacie ?

-
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> À base de plantes médicinales | <input type="checkbox"/> Vitamines |
| <input type="checkbox"/> Flavonoïdes | <input type="checkbox"/> Minéraux anti oxydants |

Q5/ Quels sont les compléments alimentaires les plus utilisés à base de plantes médicinales ?

.....

Q6/ Quels sont les compléments alimentaires les plus utilisés à base de Flavonoïdes ?

.....

Q7/ Quels sont les compléments alimentaires les plus utilisés à base de vitamines ?

.....

Q8/ Quels sont les compléments alimentaires les plus utilisés à base des minéraux antioxydants ?

.....

Q9/ Combien de compléments alimentaires existent-ils dans votre pharmacie ?

Annexe 02 : Questionnaire utilisé dans l'étude descriptive (destiné aux citoyens).

Etablissement : Université Mohamed Seddik Ben yahia –Jijel-

Thème du mémoire : Zinc et vitamine C : potentiel anti-inflammatoire et immuno-modulateur.

Objectif : Connaître les compléments alimentaires à base de vitamines et de minéraux et étudier leurs effets anti-inflammatoires.

Titre de l'enquête : « Enquête sur la prise d'anti-inflammatoires et des compléments alimentaires »

Q1/ Prenez-vous des médicaments anti-inflammatoires ?

Oui Non

- Si oui, lesquels ?

Ibuprofène Voltarène Clofenal

Aspegic Célébrex

Q2/ Avez-vous pris votre médicament :

Tout seul Précrit par un médecin

Q3/ Vous utilisez ces médicaments depuis combien de temps ?

.....

Q4/ A quelle fréquence utilisez-vous ces médicaments pour vous soigner ?

Une fois par jour Deux fois par jour

Au moins une fois par semaine Au moins cinq fois par semaine

Q5/ Pour quelles maladies utilisez-vous ces médicaments ?

Maladie de crohn Douleur dentaire Allergie

Polyarthrite Rhumatoïde Maladie du foie

Myosite Maladie du sang Ulcère gastrique

Rhumatisme Maladie du poumon Diabète

Grippe Fièvre Douleurs articulaires

Q6/ Depuis votre dernière utilisation de ce médicament, votre état de santé s'est-il amélioré ?

Oui Non

Q7/ Prenez-vous des compléments alimentaires ?

Oui

Non

Q8/ Quelles sont ces compléments ?

À base de plantes médicinales

Vitamines

Flavonoïdes

Minéraux anti oxydants

Q9/ Quel est le nom de ces compléments ?

-à base de plantes médicinales.....

-à base de Flavonoïdes.....

-à base de vitamines.....

-à base de minéraux antioxydants.....

Q10/ Pour quelles maladies utilisez-vous ces compléments ?

Maladie de crohn

Douleur dentaire

Allergie

Polyarthrite

Rhumatoïde

Maladie du foie

Myosite

Maladie du sang

Ulcère gastrique

Rhumatisme

Maladie du poumon

Diabète

Grippe

Fièvre

Douleurs articulaires

Q11/ A quelle fréquence utilisez-vous ces compléments alimentaires pour vous soigner ?

Une fois par jour

Deux fois par jour

Au moins une fois par semaine

Au moins cinq fois par semaine

Q12/ Depuis votre dernière utilisation de ces compléments alimentaires, votre état de santé s'est-il amélioré ?

Oui

Non

Q13/ Etes-vous un homme ou une femme ?

Homme

Femme

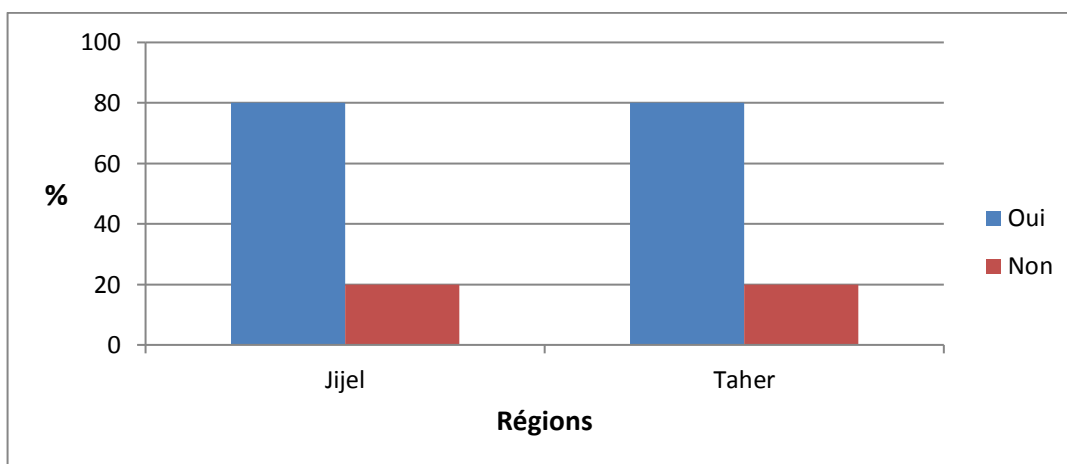
Q14/ Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- Moins de 20 ans
- Entre 21 et 35 ans
- Entre 36 et 60 ans
- Plus de 60 ans

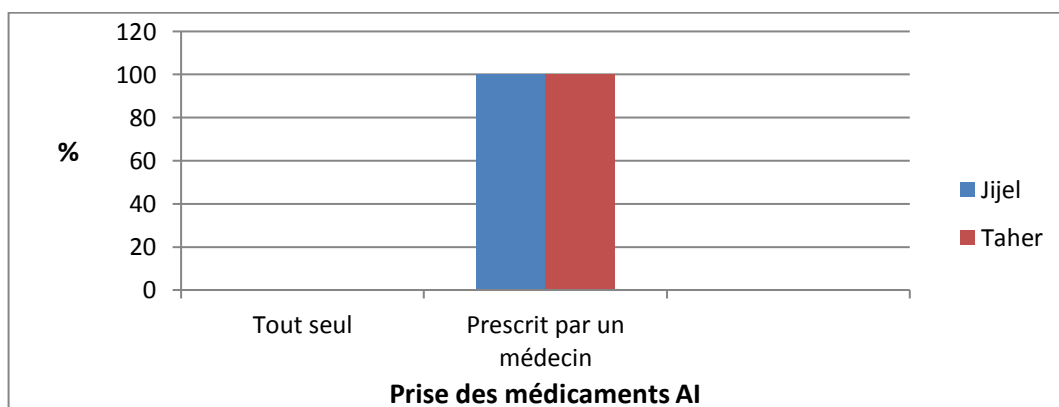
Q15/ Quel est votre niveau d'éducation ?

- Primaire CEM Lycée Université Autres

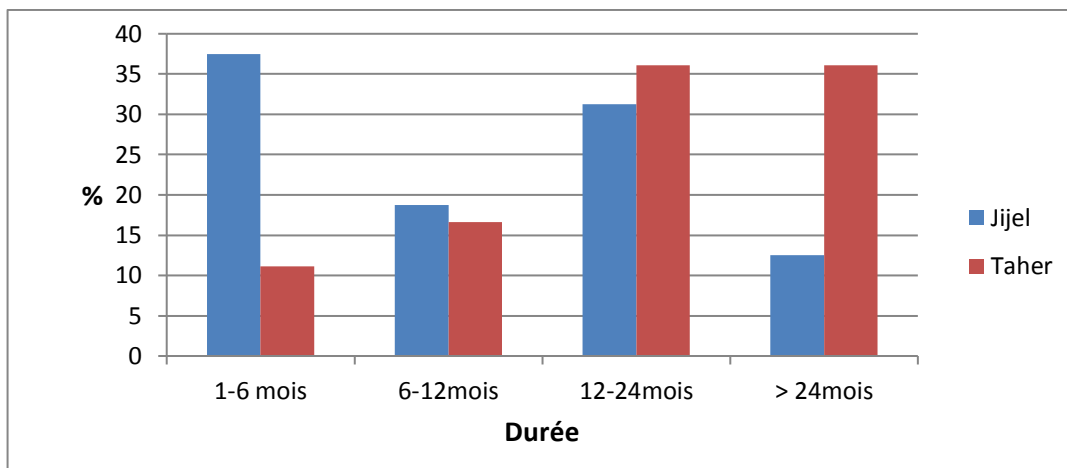
Q16/ Quelle est la tranche d'âge qui répond plus rapidement à l'effet anti-inflammatoire des compléments alimentaires ?



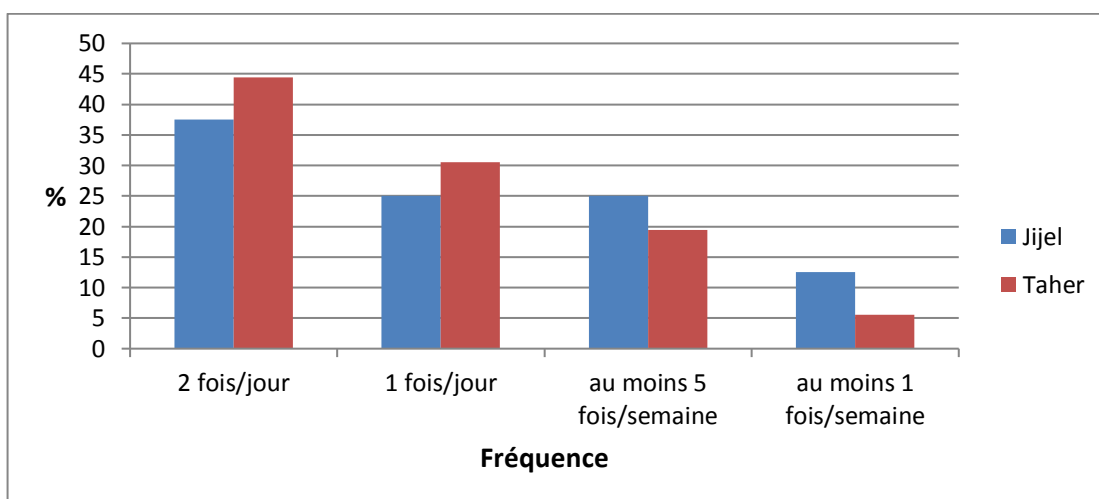
Annexe 03 : Représentation graphique des réponses de la prise des médicaments anti-inflammatoires dans la région de Jijel et Taher.



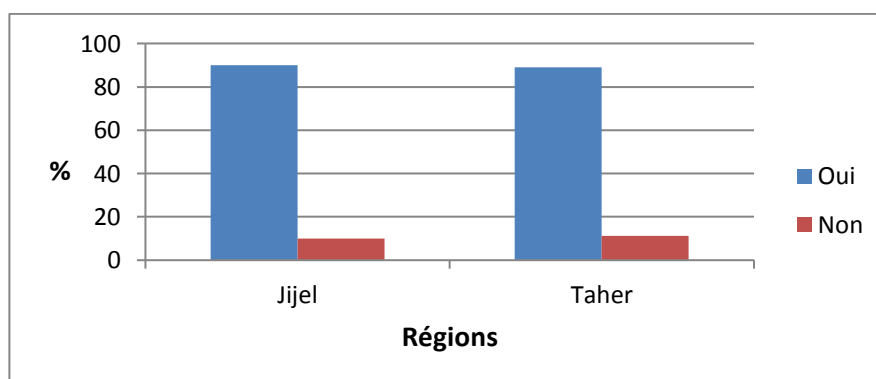
Annexe 04 : Représentation graphique des décisions des malades de Taher et de Jijel sur la prise des médicaments AI.



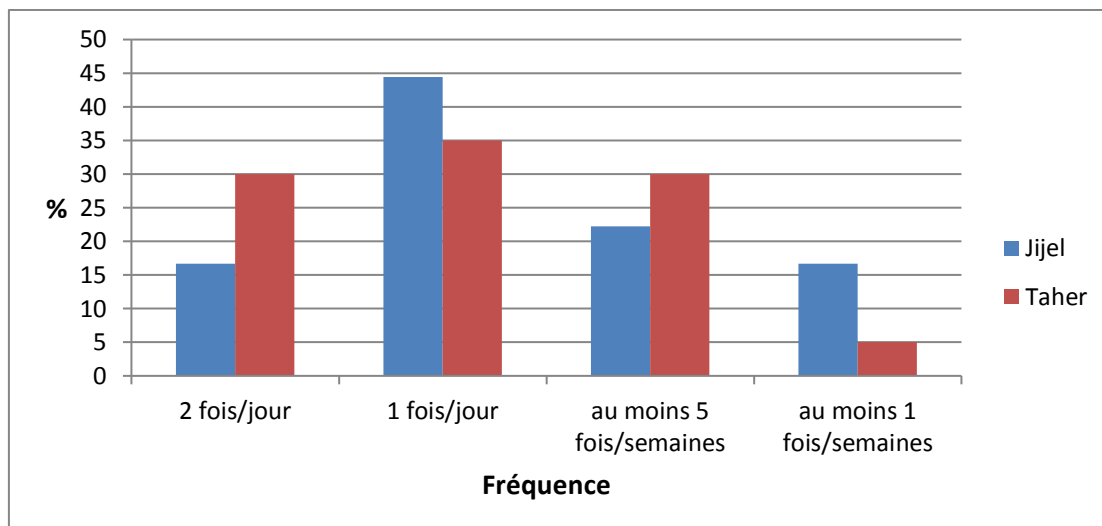
Annexe 05 : Représentation graphique des durées d'utilisation des médicaments AI à Jijel et Taher.



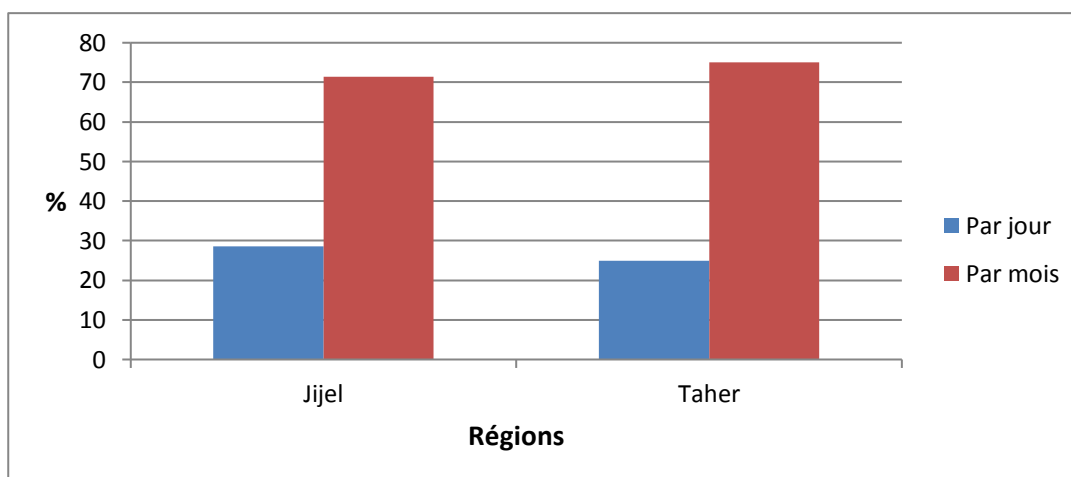
Annexe 06 : Représentation graphique de la fréquence de consommation des médicament AI à Jijel et Taher.



Annexe 07 : Représentation graphique sur la prise des compléments alimentaires à Jijel et Taher.



Annexe 08 : Représentation graphique de la fréquence de consommation des compléments à Jijel et Taher.



Annexe 09 : Représentation graphique de la fréquence de vente des médicaments à Jijel et Taher.

Membres du Jury :**Président : Dr CHERBAL Asma****Examinateur : Dr BOUHAFS Leila****Encadrant : M^{me} REZZAGUI Abir****Présenté par :****BOULAROUK Hayet Hadia****BOUHABILA Samiha****MOUBHA Roumaissa****Zinc et vitamine C : potentiel anti-inflammatoire et immuno-modulateur****Résumé :**

L'inflammation est la réaction de l'organisme *vis-à-vis* des corps étrangers y compris les microbes. Elle peut avoir des effets néfastes graves sur l'organisme (ulcère gastrique, œdèmes et insuffisance rénale). Cependant, plusieurs agents peuvent aider le corps à faire face à ces dégâts comme les anti-inflammatoires classiques (stéroïdiens et non stéroïdiens) ou naturels (vitamines et minéraux). Ainsi, l'objectif de notre présente étude est de connaître l'état de littérature concernant l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur de la vitamine C et du zinc. Cette étude se déroule en deux étapes : la première représente une enquête descriptive sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les compléments alimentaires consommés chez la population jijlienne et la deuxième comporte une analyse de quatre articles sélectionnés sur l'effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur de la vitamine C et du zinc. D'après les résultats de l'étude descriptive, on a remarqué que la vitamine c et le zinc sont largement utilisés par les citoyens de Jijel. L'analyse de certains articles indique qu'ils peuvent être utilisés comme des médicaments prophylactiques ou complément de traitement pour combattre le l'inflammation, le stress, la dépression et renforcer le système immunitaire en cas d'infection. Ils sont capables aussi de rétablir les marqueurs de la fonction rénale à la normale, tout en augmentant le potentiel antioxydant enzymatique rénal, en inhibant la peroxydation lipidique et en réduisant la production des cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-6 et la TNF- α .

Mots clés : anti-inflammatoire, vitamine C, zinc, antioxydant, immuno-modulateur.

Abstract :

Inflammation is the body's reaction to foreign molecules and organisms such as bacteria and viruses. It can cause adverse effects on tissues and organs, such as gastric ulcers, edema and nephrotic failure. However, several agents can help the body to cope with the damage caused by this inflammation, such as classic anti-inflammatories (steroidiens and none steroidiens) or natural anti-inflammatories (including vitamins and minerals). Thus, the aim of our study is to know the anti-inflammatory and immuno-modulatory effects of one of the most important vitamins and minerals (Vitamin C and Zinc). This study contains two parts: a first one includes a descriptive survey on the consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and food supplements in Jijel. The second part includes an analysis of four selected articles on the anti-inflammatory and immune-modulatory effects of vitamin C and zinc. The results of the descriptive study indicated that vitamin C and zinc are very used by the citizens of Jijel. According to the analysis of selected articles, vitamin C and zinc can be used as prophylactic or adjunct drugs to combat inflammation, stress, depression and strengthen the immune system in case of infection. In addition, they are able to restore markers of renal function to normal values, while increasing the renal enzymatic antioxidant potential, inhibiting lipid peroxidation and reducing the production of pro-inflammatory cytokines especially IL-6 and TNF- α .

Key words : anti-inflammatory, vitamin C, zinc, antioxidant, immuno-modulator.

المخلص :

يعتبر الالتهاب رد فعل طبيعي وقائي حيث انه يصدر عن الجهاز المناعي لدى دخول أي جسم غريب (جراثومة، فيروس...)، لكن، يمكن أن يؤثر التفاعل الالتهابي سلبا على العضوية مكونا أضرارا معتبرة على مختلف الأنسجة كالقرحة المعدية، الوذمات وحتى القصور الكلوي. يمكن السيطرة على التفاعل باستعمال مضادات الالتهاب الكلاسيكية (الستيرويدية وغير الستيرويدية) او الطبيعية (كالفيتامينات والمعادن مثل الفيتامين س والزنك). تهدف هذه الدراسة إلى معرفة التأثير المناعي والمضاد للالتهاب لهذه المواد، حيث تشمل هذه الدراسة قسمين أساسيين: الأول عبارة عن دراسة وصفية حول استعمال المضادات الالتهابية غير الستيرويدية والمكملات الغذائية على مستوى ولاية جيجل، أما الثاني فقد تضمن تحليلا لأربعة مقالات مختارة تتمحور حول الفعالية المضادة للالتهاب والتحفيز المناعي للفيتامين س والزنك. أظهرت نتائج الدراسة الوصفية أن الفيتامين س والزنك يستعملان بصفة كبيرة من طرف سكان ولاية جيجل. اعتمادا على تحليل المقالات المختارة، يتضح أن الفيتامين س والزنك قد يستخدمان كأدوية وقائية أو كمكملات غذائية لمواجهة الالتهاب، التوتر والانهيار العصبي ومن أجل دورها الكبير في تحفيز الجهاز المناعي (بعض الحالات الميكروبية مثلا). يمكن أيضا ان يكون لهاتين الماديتين دور فعال في تعديل وظيفة الكلى وذلك برفع القدرة المضادة للأكسدة للإنزيمات الكلوية والسيطرة على أكسدة الدهون فيها. كما يلاحظ أن للزنك والفيتامين س تأثير كبير في التصدي للالتهابات وذلك بخفض إنتاج المواد المحفزة للالتهابات خاصة الأنترلوكين 6 و TNF- α .

الكلمات المفتاحية : مضاد للالتهاب، فيتامين س، زنك ، مضاد للأكسدة، محفز مناعي.