

2023-2024

Thèse

pour le

diplôme d'État de docteur en pharmacie

**Intérêt des compléments
alimentaires et médicaments non
soumis à prescription médicale
dans la prévention et le
traitement des maladies
infectieuses chez l'adulte en
France**

Badin de Montjoye Tristan

Né le 20 août 1998 à Suresnes (92)

Sous la direction de M. Faure Sébastien et Mme Derbré Séverine

Membres du jury

Landreau Anne | Président

Faure Sébastien | Directeur

Derbré Séverine | Co-Directeur

Cormier Gwladys | Membre

Soutenue publiquement le :
Mercredi 27 mars 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

AVERTISSEMENT

La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussigné, Tristan Badin de Montjoye, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, numérique ou papier, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

Signé par l'étudiant le 22/12/2023

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine

VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie

PAILHORIES Héléne	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Héléne	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	INDUSTRIE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
ATER		
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PIRAUX Arthur	PRATIQUE OFFICINALE	Pharmacie
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie

REMERCIEMENTS

À Sébastien Faure et Séverine Derbré, merci pour l'enthousiasme que vous portez à ce projet, et merci d'avoir accepté de diriger mon travail. Votre accompagnement fut précieux et essentiel.

À Anne Landreau, merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

À Gwladys Cormier, merci pour l'intérêt que vous portez à cette thèse, et merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

À tous les enseignants de la Faculté de pharmacie, merci d'avoir nourri ma curiosité et de m'avoir enseigné le beau métier de pharmacien. Je tâcherai de vous faire honneur.

À mes parents, merci pour votre soutien sans faille, au cours de la réalisation de ce travail comme depuis le début de mes études.

À Marine, merci d'avoir été à mes côtés durant la rédaction de cette thèse. Tu as rendu ces jours plus tendres.

SOMMAIRE

Introduction	11
Méthodes	13
1. Choix des ingrédients	13
2. Stratégie de recherche de données.....	14
Résultats	17
1. Micronutriments.....	17
1.1 Vitamine A	17
1.2 Vitamines B6, B9 et B12	18
1.3 Vitamine C	18
1.4 Vitamine D	19
1.5 Zinc.....	22
1.6 Fer	23
1.7 Cuivre	24
1.8 Sélénium	24
2. Plantes	25
2.1 Échinacées	25
2.2 Ail	27
2.3 Thym.....	27
2.4 Acérola	27
3. Bactéries	27
3.1 Lactobacillus acidophilus	27
3.2 Bifidobacterium lactis.....	28
3.3 Spiruline	29
4. Produits de la ruche	29
4.1 Propolis	29
4.2 Gelée royale	30
Discussion.....	31
1. Formes d'utilisation, toxicité et précautions d'emploi des ingrédients dont les données ont été analysées	31
1.1 Vitamine A	31
1.2 Vitamine C	31
1.3 Vitamine D	31
1.4 Zinc.....	32
1.5 Sélénium	32
1.6 Échinacées	32
1.7 Ail	33
1.8 Probiotiques	33
1.9 Spiruline	33
1.10 Propolis	33
2. Intérêt des ingrédients étudiés dans la prévention des maladies infectieuses.....	34

2.1	Vitamine A	34
2.2	Vitamine C	34
2.3	Vitamine D	35
2.4	Zinc.....	36
2.5	Sélénium	36
2.6	Échinacées	36
2.7	Ail	37
2.8	Lactobacillus acidophilus	38
2.9	Bifidobacterium lactis.....	38
2.10	Spiruline	38
2.11	Autres ingrédients	39
3.	Intérêt des ingrédients étudiés dans le traitement des maladies infectieuses.....	39
3.1	Infections des voies respiratoires supérieures.....	39
3.2	Infections des voies respiratoires inférieures	40
3.3	Gingivite	41
3.4	Infections cutanées	41
3.5	Infection à Helicobacter pylori	41
3.6	Infection par le VIH	42
3.7	Infections génitales	42
3.8	Hépatite C chronique	43
3.9	Paludisme	43
4.	Limites	43
5.	Piste de réflexion : l'effet placebo.....	44
	Conclusion	45
	Bibliographie	53
	Table des tableaux	64
	Table des graphiques.....	64

INTRODUCTION

En ces temps marqués par la pandémie de Covid-19, un regain d'intérêt important pour les compléments alimentaires visant à stimuler l'immunité est observé en France. Selon le Synadiet, en 2017 comme en 2019, la catégorie « défenses immunitaires » était à la douzième place des ventes de compléments alimentaires en pharmacie, avec respectivement 30,2 et 36,3 millions d'euros de chiffre d'affaires (1) (2). En 2020, elle montait à la septième place avec 52,1 millions d'euros de chiffre d'affaires (3). En 2022, la catégorie « vitalité/immunité » (les deux catégories sont fusionnées depuis 2021 dans les rapports du Synadiet) était à la première place avec 312,3 millions d'euros de chiffre d'affaires (4). En 2023, parmi les différents motifs de consommation de compléments alimentaires, le renforcement du système immunitaire se place en première position avec 45 % des cas, suivi de la recherche de forme/vitalité avec 43 % des cas, et de la relaxation/amélioration du sommeil avec 35 % des cas (5). Lorsque l'on analyse la liste des compléments alimentaires déclarés en France auprès de la direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes (DGCCRF) depuis le 26 avril 2016 classés par « objectif/effet recherché », la catégorie « immunité » arrive en tête avec 6300 produits (en juin 2023) (6). Elle est suivie des catégories « sport » et « digestion » avec, respectivement, 5200 et 3900 produits. Par ailleurs, il n'est pas rare aujourd'hui de voir apparaître des mots tels que « défenses immunitaires » ou « immunité » sur les emballages de produits alimentaires pour attirer le consommateur.

En 2022, 54 % des compléments alimentaires sont vendus en pharmacie (4). Par son conseil, le pharmacien a donc un rôle important à jouer auprès des consommateurs dans le choix de ceux-ci, en plus de veiller à leur sécurité. C'est d'ailleurs sur lui que repose en grande partie leur crédibilité auprès des patients, outre l'ancienneté et la réputation du produit, comme en témoigne l'observatoire 2023 du Synadiet (3).

Certains ingrédients retrouvés dans les compléments alimentaires visant à stimuler l'immunité figurent également dans les compositions de médicaments non soumis à prescription médicale. Ces deux types de produits de santé, facilement accessibles pour les patients et délivrables par les pharmaciens, représentent une option thérapeutique intéressante dans la lutte contre les maladies infectieuses. Malheureusement, il existe peu de références concernant leur usage dans ce domaine.

Dans son règlement n°1924/2006, l'Union Européenne reconnaît dix micronutriments comme « contribuant au fonctionnement normal du système immunitaire » : les vitamines A, B6, B9, B12, C, D, le zinc, le fer, le cuivre et le sélénium. Mais ces allégations, outre leur aspect évasif, ont pour seule justification qu'elles « reposent sur des données scientifiques généralement admises », sans plus de précision.

Concernant les plantes, l'Agence européenne des médicaments (EMA) considère « bien établi » l'usage des parties aériennes fleuries de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) dans le traitement et la prévention à court terme du rhume (7), et reconnaît « l'usage traditionnel » des racines de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) (8), des racines de l'échinacée pâle (*Echinacea pallida*) (9), des racines de l'échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*) (10), du bulbe de l'ail (*Allium sativum*) (11) et des feuilles et fleurs de thym (*Thymus vulgaris* et *Thymus zygis*) (12) pour le soulagement de ses symptômes. L'EMA considère l'usage d'une drogue végétale dans une indication, sous une ou des forme(s) donnée(s) administrée(s) à une ou des posologie(s) donnée(s), comme « bien établi » si son efficacité est prouvée par un nombre suffisant de données cliniques, et comme « traditionnel » si des documents attestent son utilisation depuis au moins 30 ans dont 15 ans dans l'Union Européenne.

Par ailleurs, plusieurs méta-analyses et revues se sont intéressées aux effets des vitamines, minéraux, plantes et divers autres ingrédients sur le système immunitaire et les maladies infectieuses. Cependant, aucune n'englobe dans une même publication leurs effets préventifs et curatifs sur l'ensemble des maladies infectieuses. Certaines se concentrent sur une seule maladie comme le rhume (13), d'autres sur les infections virales (14), et d'autres encore uniquement sur la prévention des infections (15). Mais elles ne couvrent jamais la

diversité des ingrédients que l'on retrouve dans les différents compléments alimentaires et médicaments non soumis à prescription médicale visant à stimuler l'immunité.

Dans le dessein de fournir un support de réflexion aux professionnels de santé, cette thèse a pour objectif d'évaluer, en se basant sur des données cliniques, l'intérêt de 21 ingrédients présents dans ces produits, dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses chez l'adulte, en supplémentation orale : vitamines A, B6, B9, B12, C, D, zinc, fer, cuivre, sélénium, échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*), échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*), échinacée pâle (*Echinacea pallida*), ail, thym, acérola, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, spiruline, propolis, gelée royale.

Après avoir expliqué les méthodes suivies pour la réalisation de ce travail, les résultats seront présentés de manière synthétique. Enfin, ceux-ci seront discutés, avant de conclure.

METHODES

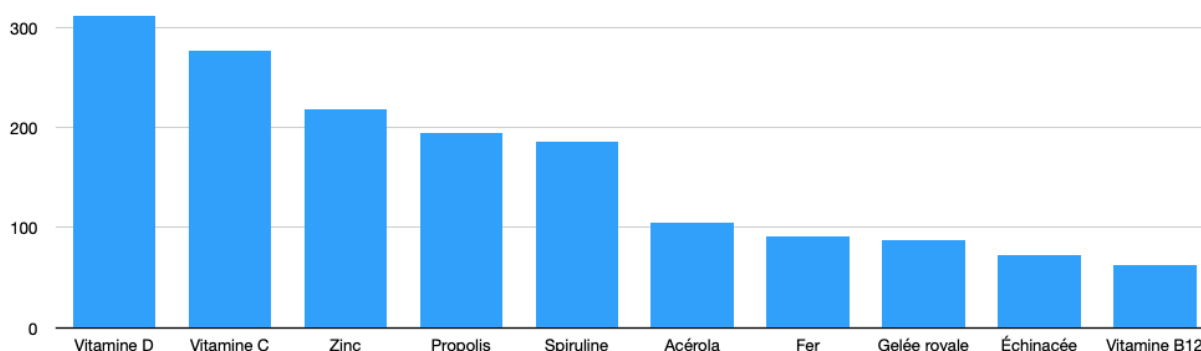
1. CHOIX DES INGREDIENTS

Les vitamines A, B6, B9, B12, C, D, le zinc, le fer, le cuivre et le sélénium ont été choisis parce qu'ils peuvent revendiquer l'allégation européenne « contribue au fonctionnement normal du système immunitaire » à certaines doses (16).

L'échinacée pourpre, l'échinacée à feuilles étroites, l'échinacée pâle, l'ail et le thym ont été choisis parce que l'Agence européenne des médicaments (EMA) leur reconnaît un usage « bien établi » et/ou « traditionnel » dans la prévention et/ou le traitement du rhume (7) (8) (9) (10) (11) (12).

Pour refléter le marché français des compléments alimentaires, un classement des 10 ingrédients les plus retrouvés dans leurs compositions a été établi. Pour cela, l'outil en ligne du ministère de l'Économie, qui répertorie les compléments alimentaires déclarés en France depuis le 26 avril 2016, a été utilisé (en décembre 2022) (6). Le filtre « immunité » a été sélectionné dans la catégorie « objectif_effet », afin d'afficher la liste de tous les produits classés dans celle-ci. Ensuite, la liste a été exportée au format Excel. Après avoir recensé les différents ingrédients retrouvés dans les compositions, la colonne « NomCommercial » a été filtrée en utilisant le nom de chaque ingrédient afin d'obtenir leur nombre d'apparitions, permettant d'établir ce classement (Graphique 1).

Graphique 1. Classement des 10 ingrédients les plus retrouvés dans les compositions des compléments alimentaires visant à stimuler l'immunité déclarés en France depuis le 26 avril 2016 (décembre 2022)

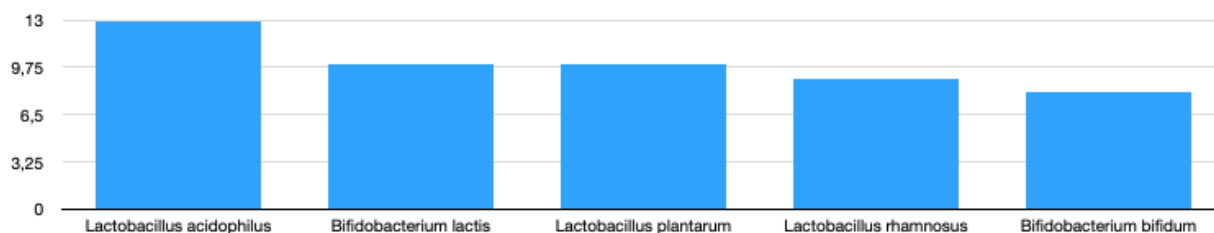


L'acérola, la spiruline, la propolis et la gelée royale faisant partie de ce classement, elles ont été ajoutées à la sélection.

Malheureusement, il n'existe pas une telle liste concernant les médicaments non soumis à prescription médicale.

En outre, afin d'inclure certains probiotiques régulièrement proposés comme ingrédients dans des spécialités visant à stimuler l'immunité (et bien qu'aucun ne figure dans la liste du ministère de l'Économie et des Finances), les compositions de 17 de ces produits présents sur le marché français en ligne et destinés aux adultes ont été analysées pour établir le classement des 5 espèces les plus utilisées (Graphique 2). Il s'agissait des 17 premiers produits apparaissant sur le moteur de recherche Google en décembre 2022 en recherchant « complément alimentaire immunité » et incluant des souches probiotiques à leurs compositions.

Graphique 2. Aperçu des 5 espèces probiotiques les plus retrouvées dans les compositions de 17 spécialités pour adulte visant à stimuler l'immunité, présentes sur le marché français en ligne en décembre 2022



Produits analysés : Lactibiane Immuno, Bion 3 Défense, Garden of Life Immune+, Alvityl ImmunoStim+ Probiotiques, Ergyphilus Plus, Therapinov Probiotiques Immunité, Juvamine Probiotiques Vitamine D3 Immunité, Ultibio Immune, Copmed Probiotiques Immunité, NaturesPlus Immune Microbiome, Be-Life Imubiol, Biocyte Microbiote Immunité, Arko Royal Défenses de l'organisme, Fortébiotic+ Immunité, Hyperbiotics Immune défense, Health Aid ImmuProbio

Les bactéries *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium lactis* ont été ajoutées à la sélection, appartenant chacune à l'un des deux principaux genres de bactéries probiotiques : *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

2. STRATEGIE DE RECHERCHE DE DONNEES

La recherche de données a été effectuée dans la base de données Medline à l'aide du moteur de recherche PubMed, de décembre 2022 à février 2023. Dans la barre de recherche, pour chaque ingrédient, une question spécifique a été posée, sur la base de la suivante :

("nom"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")

Elle est constituée de deux parenthèses. La première contient les mots-clés correspondants à l'ingrédient et ses différentes formes. La deuxième contient les mots-clés correspondants au thème de la recherche. Dans chaque parenthèse, les mots-clés sont séparés par l'opérateur booléen OR et les parenthèses sont elles-mêmes séparées par l'opérateur AND. Ainsi, cette formule permet de rechercher les publications concernant à la fois un ingrédient et le système immunitaire et/ou les infections. Certains termes sont suivis de [mesh], cela signifie qu'ils figurent dans le thesaurus médical MeSH, utilisé par PubMed pour l'indexation des publications. Leur utilisation permet de rechercher les publications indexées avec ces termes ou des termes englobés par ceux-ci. Pour ne pas dépendre entièrement de l'indexation, d'autres mots-clés ont été ajoutés dans la seconde parenthèse, afin de les rechercher dans les résumés des publications. Pour chaque ingrédient, la formule entrée dans Pubmed figure dans le Tableau 1.

Tableau 1. Formules entrées dans le moteur de recherche Pubmed

Ingrédient	Formule entrée dans le moteur de recherche Pubmed
Vitamine A	("vitamin A"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Vitamine B6	("vitamin B 6"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Vitamine B9	("folic acid"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Vitamine B12	("vitamin B 12"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Vitamine C	("ascorbic acid"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Vitamine D	("vitamin D"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Zinc	("zinc"[mesh] OR "zinc acetate"[mesh] OR "zinc compounds"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Fer	("iron"[mesh] OR "iron compounds"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Cuivre	("copper"[mesh] OR "copper sulfate"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Sélénium	("selenium"[mesh] OR "selenium compounds"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Echinacées	("echinacea"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Ail	("garlic"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Thym	("thymus plant"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Acérola	("malpighiaceae"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	("lactobacillus acidophilus"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
<i>Bifidobacterium lactis</i> ^a	("bifidobacterium lactis" OR "bifidobacterium animalis"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Spiruline	("spirulina"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")
Propolis	("propolis"[mesh]) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")

Gelée royale ^b (royal jelly) AND ("immune system"[mesh] OR "immune system phenomena"[mesh] OR "infections"[mesh] OR "immune" OR "immunity" OR "infection" OR "infections")

- a. *Bifidobacterium lactis* n'a pas de terme MeSH associé. Mais il s'agit d'une sous-espèce de *Bifidobacterium animalis* (figurant dans le MeSH) et elle est parfois nommée *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*. Ainsi, les deux termes sont présents dans la première parenthèse.
- b. La gelée royale n'a pas non plus de terme MeSH associé. La première parenthèse est donc simplement composée du nom commun « royal jelly ».

Quatre filtres étaient activés pour les recherches :

- Période : de 1990 à aujourd'hui
- Type d'article : essai randomisé contrôlé
- Espèce : humains
- Âge : adulte (19 ans et plus)

Les études obtenues ont été analysées manuellement par la lecture des titres et des résumés. Elles ont été incluses à ce travail, à l'exception de celles qui présentaient au moins une des caractéristiques suivantes :

- Elle ne traitait pas de l'ingrédient concerné
- Elle ne traitait pas d'effets sur le système immunitaire ou une maladie infectieuse
- Les participants étaient atteints d'une pathologie non infectieuse
- Elle ne traitait pas d'un usage par voie orale
- L'ingrédient était testé uniquement en association avec d'autres ingrédients
- Elle ne traitait pas d'effets sur des adultes
- Elle aboutissait à des résultats non significatifs

Enfin, une étude découverte en dehors des résultats des recherches effectuées sur Pubmed, en raison d'une mauvaise indexation par le site, mais répondant aux critères de sélection décrits précédemment, a également été incluse. Elle correspond à la référence n° 104.

RESULTATS

1. MICRONUTRIMENTS

1.1 Vitamine A

11 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine A, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention (doses en équivalent rétinol)	Références
Meilleure réponse à la vaccination contre la rage	40 sujets sains	5 x 60 000 µg (forme non renseignée) sur 30 jours	(17)
Diminution des concentrations sériques de TGFβ, d'IL-4, d'IL-13 et d'IL-17	28 sujets sains	7500 µg/j (palmitate de rétinol) pendant 4 mois	(18) (19)
Augmentation de la prolifération des lymphocytes spécifiques après vaccinations contre la fièvre jaune et le tétanos	36 sujets sains carencés en vitamine A	4 x 60 000 µg (palmitate de rétinol) sur 15 jours	(20)
Augmentation de la prolifération des lymphocytes T et de la production de TNFα, d'IL-2 et d'IL-4	36 sujets sains carencés en vitamine A	4 x 60 000 µg (palmitate de rétinol) sur 15 jours	(21)
Amélioration de la production d'IL-5, d'IL-10 et de TNFα après vaccination contre la fièvre jaune mais réduction de la production d'IL-10 après vaccination contre le tétanos	36 sujets sains carencés en vitamine A	4 x 60 000 (palmitate de rétinol) µg sur 15 jours	(20)
Augmentation de la concentration sérique de CXCL10 après vaccinations contre la fièvre jaune et le tétanos	36 sujets sains carencés en vitamine A	4 x 60 000 µg (palmitate de rétinol) sur 15 jours	(22)
Diminution du nombre de lymphocytes T totaux et de lymphocytes T auxiliaires dans le sang	118 sujets âgés	800 µg/j (palmitate de rétinol) pendant 3 mois	(23)
Amélioration de la réponse immunitaire après vaccination contre la grippe H1N1	112 femmes enceintes carencées en vitamine A	3000 µg (forme non renseignée) une fois par semaine pendant environ 15 semaines	(24)
Réduction de l'incidence et de la prévalence de la vaginose bactérienne	33 femmes enceintes carencées en vitamine A	7000 µg (palmitate de rétinol) une fois par semaine pendant 8 semaines	(25)
Réduction de la parasitémie placentaire chez des femmes enceintes atteintes du paludisme	98 patientes enceintes	3000 µg (palmitate de rétinol) une fois par semaine pendant environ 22 semaines	(26)
Réduction de la charge virale chez des patients atteints d'hépatite C chronique (génotype 1)	20 patients	45 000 µg/m ² /j (acide tout-trans rétinoïque) pendant 12 semaines	(27)

1.2 Vitamines B6, B9 et B12

Concernant les vitamines B6 et B9, aucune étude n'a été incluse. Concernant la vitamine B12, 1 étude a été incluse. Celle-ci montre que chez 68 femmes enceintes supplémentées en fer et en acide folique, 250 µg/j de vitamine B12 pendant environ 15 semaines améliorent les réponses IgA spécifiques dans le plasma après vaccination contre la grippe H1N1 (28).

1.3 Vitamine C

12 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine C, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention (doses en quantité d'acide ascorbique)	Référence
Augmentation de l'activité des lymphocytes NK et réduction de l'apoptose des leucocytes	20 sujets sains	500, 1000 ou 5000 mg/j (forme acide ascorbique) pendant 2 semaines	(29)
Réduction de l'incidence du rhume, et réduction de la gravité des symptômes et de leur durée moyenne de 1,3 jour	168 sujets sains	1000 mg/j d'Ester-C® apportant 790 mg (forme ascorbate de calcium) et 9 mg de L-thréonate ^a , pendant 2 mois	(30)
Réduction de l'incidence des infections des voies respiratoires supérieures chez des coureurs après un ultra-marathon, et réduction de leur gravité et de leur durée moyenne (1,4 jour) chez des non coureurs	92 coureurs et 92 non coureurs	600 mg/j (forme non renseignée) pendant les 21 jours précédant la course	(31)
Réduction de l'incidence du rhume et de la durée moyenne des épisodes infectieux de 3,2 jours	28 sujets sains carencés en vitamine C	1000 mg/j (forme non renseignée) pendant 8 semaines	(32)
Diminution de l'inflammation gingivale lors d'une période d'abstention d'hygiène bucco-dentaire expérimentale	48 sujets sains carencés en vitamine C	200 mg/j (forme non renseignée) pendant 28 jours dont 14 avant l'expérimentation	(33)
Réduction de l'incidence des infections urinaires chez des femmes enceintes issues d'une population à forte incidence de bactériurie et d'infections urinaires et supplémentées en fer et en acide folique	110 femmes enceintes	100 mg/j (forme acide ascorbique) pendant 3 mois	(34)
Réduction de la gravité des symptômes chez des patients âgés hospitalisés pour des bronchites et bronchopneumonies	57 patients âgés carencés en vitamine C	200 mg/j (forme acide ascorbique) pendant 4 semaines	(35)
Allongement de la durée de survie moyenne de 4 jours chez des patients hospitalisés gravement atteints de la Covid-19	120 patients	500 mg/j (forme non renseignée) pendant 14 jours	(36)
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> chez 30 % des patients	60 patients	5000 mg/j (forme non renseignée) répartis en 4 prises, pendant 4 semaines	(37)
Augmentation du taux d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en addition à une quadrithérapie classique	312 patients	500 mg/j (forme non renseignée) pendant 2 semaines	(38)

Réduction de la gravité des symptômes chez des patientes atteintes d'une cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i> , en addition à un traitement classique	80 patientes	250 mg/j (forme acide ascorbique) pendant 10 jours	(39)
Réduction du saignement gingival chez des patients atteints de gingivite chronique, en addition aux soins dentaires classiques	120 patients	Un comprimé à croquer de 500 mg par jour (formes acide ascorbique et ascorbate de sodium) pendant 2 semaines	(40)

- a. Ester-C® est un complexe breveté composé d'ascorbate de calcium lié à du L-thréonate. Les quantités correspondantes en acide ascorbique et L-thréonate ont été trouvées dans la composition détaillée du complément alimentaire Gélules Ester-C® de Kräuterhaus Sanct Bernhard.

1.4 Vitamine D

33 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine D, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention (doses en équivalent calciférol)	Références
Augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs dans le sang	59, 60 sujets sains	3500 µg/mois (cholécalférol) pendant 3 mois	(41) (42)
	57 femmes enceintes	50 µg/j (cholécalférol) pendant 36 semaines	(43)
Réduction de l'incidence et de la gravité (réduction de la charge virale) des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS)	600 sujets sains	250 µg (cholécalférol) une fois par semaine pendant 8 semaines	(44)
Réduction de l'incidence des syndromes grippaux	255 soignants	125 µg/j (cholécalférol) pendant 2 mois	(45)
Réduction de la gravité des IVRS et de leur durée moyenne de 3 jours	252 sujets sains adultes à âgés, carencés ou non carencés en vitamine D	10 µg/j (calcifédiol) pendant 16 semaines	(46)
Augmentation du risque d'IVRS et de la durée moyenne des symptômes de 2 jours	46 résidents âgés de logements protégés et 194 soignants, carencés en vitamine D	10 µg/j + 2400 µg/2 mois pour les résidents, 3000 µg/2 mois pour les soignants (cholécalférol), pendant 1 an	(47)
Réduction de la gravité des symptômes des IVRS, en particulier les symptômes nasaux	215 sujets sains carencés en vitamine D	10 µg/j (calcifédiol) pendant 16 semaines	(48)
Réduction du risque d'absence au travail en raison d'une infection aiguë des voies respiratoires chez des conscrits suivant une formation militaire obligatoire de 6 mois	164 sujets sains	10 µg/j (cholécalférol) pendant 6 mois	(49)

Augmentation de la concentration plasmatique de cathélicidine et des taux de sécrétion salivaire de cathélicidine et d'IgA durant 14 semaines d'entraînement hivernal	39 sportifs	125 µg/j (cholécalficérol) pendant 14 semaines	(50)
Réduction de la gravité des IVRS durant 12 semaines d'exercice militaire	250 militaires	25 µg/j pendant 4 semaines puis 10 µg/j pendant 8 semaines (cholécalficérol)	(51)
Réduction de la gravité des symptômes des IVRS durant 4 semaines d'entraînement hivernal	25 sportifs carencés en vitamine D	125 µg/j (cholécalficérol) pendant 4 semaines	(52)
Réduction de l'incidence des infections respiratoires aiguës	107 sujets âgés	2500 µg/mois (cholécalficérol) pendant 1 an	(53)
Réduction du nombre de prescriptions d'antibiotiques, en particulier chez les patients carencés en vitamine D	21 315 sujets âgés, carencés ou non en vitamine D	1500 µg/mois (cholécalficérol) pendant 5 ans	(54)
Réduction du nombre d'hospitalisations d'une durée supérieure à 6 jours	21 315 sujets âgés, carencés ou non en vitamine D	1500 µg/mois (cholécalficérol) pendant 5 ans	(55)
Diminution du ratio lymphocytes Th1/Th2	38 sujets âgés carencés en vitamine D	2500 µg/15j (cholécalficérol) pendant 3 mois	(56)
Augmentation du taux plasmatique de TGFβ et diminution des taux plasmatiques de TNFα et d'IL-6 après vaccination contre la grippe	38 sujets âgés carencés en vitamine D	2500 µg/15j (cholécalficérol) pendant 3 mois	(56)
Diminution des taux plasmatiques d'interleukines 5, 6, 12, 17, de TNFα et d'IFNγ	160 femmes ménopausées	25 µg/j (cholécalficérol) pendant 9 mois	(57)
Diminution des concentrations sériques d'éotaxine, d'IL-12, de MCP-1 et de MIP-1β	20 femmes ménopausées	20 µg/j (calcifédiol) pendant 4 mois	(58)
En addition au traitement standard chez des patients atteints de tuberculose, accélération de la conversion des frottis d'expectoration et renforcement des effets du traitement, mais atténuation de l'effet supprimeur du traitement sur la production d'IL-4, de CCL5 et d'IFNα	95 patients	4 x 2500 µg (cholécalficérol) sur 6 semaines	(59)
Réduction du taux d'admission en soins intensifs de patients hospitalisés pour la Covid-19, en addition à des soins standards	76 patients	532 µg (calcifédiol) le premier jour suivis de 266 µg le troisième et septième jour puis une fois par semaine jusqu'à la sortie ou admission en soins intensifs	(60)
Accélération de la guérison de la tuberculose en addition au traitement standard	288 patients	125 µg/j (cholécalficérol) pendant 4 semaines	(61)
Amélioration de l'efficacité du traitement chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire	496 patients	15 µg/j (cholécalficérol) pendant 6 mois	(62)
Réduction de la gravité des symptômes de la tuberculose en addition au traitement standard	761 patients	10 µg/j (forme non précisée) pendant 2-4 semaines	(63)

Accélération de la guérison de la tuberculose chez les participants avec le génotype tt du polymorphisme TaqI du récepteur de la vitamine D, en addition au traitement standard	146 patients	4 x 2500 µg (cholécalférol) sur 6 semaines	(64)
Augmentation du taux de guérison de l'hépatite C chronique (génotype 1b) en addition au traitement standard	84 patients	25 µg/j (forme non précisée) pendant 24 semaines	(65)
Augmentation du taux de guérison de l'hépatite C chronique (génotype 1) en addition au traitement standard	72 patients	50 µg/j (cholécalférol) pendant 4 ans	(66)
Réduction de l'inflammation gingivale	110 patients	12,5, 25 ou 50 µg/j (cholécalférol) pendant 3 mois	(67)
Diminution les taux d'activation et d'épuisement des lymphocytes T auxiliaires ainsi que les taux d'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des monocytes chez des patients infectés par le VIH traités par des antirétroviraux	51 patients carencés en vitamine D	3000 µg/mois (cholécalférol) pendant 1 an	(68)
Diminution des taux sériques d'IL-10 et de DPP4 chez des patients atteints d'hépatite C chronique	80 patients carencés en vitamine D	1500 à 2500 µg (ergocalciférol) une fois par semaine en fonction du niveau de carence, pendant 6 semaines	(69)
Diminution des taux sériques de TFG-β1 et de TIMP-1, et augmentation des taux sériques de MMP2 et MMP9, chez des patients atteints d'hépatite C chronique	54 patients carencés en vitamine D	1500 à 2500 µg (ergocalciférol) une fois par semaine en fonction du niveau de carence, pendant 6 semaines	(70)
Amélioration du taux de guérison de la Covid-19 et réduction du taux sérique de fibrinogène chez des patients atteints de formes asymptomatiques à légères	89 patients carencés en vitamine D	1500 µg (cholécalférol) par jour jusqu'à atteindre une concentration sanguine en 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL, puis la même dose une fois par semaine, pendant 21 jours	(71)
Réduction du temps de récupération moyen de 3 jours pour la toux et de 5,5 jours pour l'agueusie, chez des patients atteints de formes légères à modérées de la Covid-19	69 patients carencés en vitamine D	125 µg/j (cholécalférol) pendant 2 semaines	(72)
Augmentation du taux de guérison de la vaginose bactérienne asymptomatique	208 patientes carencées en vitamine D	50 µg/j (cholécalférol) pendant 15 semaines	(73)

1.5 Zinc

22 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des résultats des études incluses concernant le zinc, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention (doses en quantité de zinc élémentaire)	Référence
Augmentation du taux d'IgA spécifiques dans les fèces, augmentation des réponses vibriocides sériques, et diminution des taux sériques d'IgG et d'IgA spécifiques, après vaccination contre le choléra	30 sujets sains	135 mg/j (forme sulfate de zinc) pendant 9 jours (en commençant 2 jours avant l'administration du vaccin)	(74)
Diminution de l'expression des gènes du TNF α et de l'IL-1 β	20 sujets sains	45 mg/j (forme gluconate de zinc) pendant 8 semaines	(75)
Augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes T auxiliaires dans le sang	118 sujet âgés	25 mg/j (forme sulfate de zinc) pendant 3 mois	(23)
Augmentation de l'expression du gène de l'IL-2, diminution de la production de TNF α et réduction de la prévalence des infections	50 sujets âgés	45 mg/j (forme gluconate de zinc) pendant 1 an	(76)
Augmentation du nombre de lymphocytes T dans le sang périphérique	31 sujets âgés carencés en zinc	30 mg/j (forme gluconate de zinc) pendant 3 mois	(77)
Réduction de la gravité des symptômes du rhume, et réduction de leur durée moyenne de 3,6 jours, chez des patients recrutés dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes	50 patients	6 pastilles par jour contenant chacune 12,8 mg de zinc (forme acétate de zinc) espacées de 2 à 3 heures	(78)
Réduction de la gravité des symptômes du rhume, et réduction de leur durée moyenne de 3,1 jours, chez des patients recrutés dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes	50 patients	7 pastilles par jour contenant chacune 13,3 mg de zinc (forme acétate de zinc) espacées de 2 heures	(79)
Réduction de la durée moyenne des symptômes du rhume de 3,2 jours, chez des patients recrutés dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes	100 patients	6 pastilles par jour contenant chacune 13 mg de zinc (forme gluconate de zinc) espacées de 2 heures	(80)
Réduction de la gravité des symptômes du rhume après 7 jours de traitement, et réduction de la durée moyenne des symptômes de 1,2 jours, chez des patients recrutés entre 1 et 2 jours après l'apparition des symptômes	73 patients	8 pastilles par jour contenant chacune 23,7 mg de zinc (forme gluconate de zinc) espacées d'au moins 2 heures	(81)
Réduction de la durée moyenne des symptômes de 2 jours chez des patients atteints d'une forme simple de la Covid-19, et réduction du taux d'admission en soins intensifs et de la durée moyenne d'hospitalisation de 3 jours, en addition à des soins de support quand cela était nécessaire, chez des patients hospitalisés pour la Covid-19	482 patients	25 mg (forme bisglycinate de zinc) deux fois par jour pendant 15 jours	(82)

Réduction de l'incidence des infections opportunistes chez des patients infectés par le VIH, en addition au traitement standard	146 patients	50 mg/j (forme sulfate de zinc) pendant 6 mois	(83)
Augmentation du taux d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en association à une trithérapie classique	303 patients	34,5 ou 69 mg/j (forme zinc L-carnosine) ^a répartis en 2 prises, pendant 14 jours	(84)
	66 patients	69 mg/j (forme zinc L-carnosine) ^a répartis en 2 prises, pendant 7 jours	(85)
Chez des patients atteints de verrues vulgaires, plantaires et planes récalcitrantes, guérison chez 61 % des patients après 1 mois de traitement et chez 87 % des patients après 2 mois	80 patients	2,3 mg/kg/j (forme sulfate de zinc) ^b sans dépasser 138 mg/j, pendant 2 mois	(86)
Chez des patients atteints de verrues multiples récalcitrantes, guérison chez 59 % des patients après 1 mois de traitement et chez 78 % des patients après 2 mois	55 patients	2,3 mg/kg/j (forme sulfate de zinc) ^b sans dépasser 138 mg/j, pendant 2 mois	(87)
Guérison de la leishmaniose cutanée chez 84 à 97 % des patients	104 patients	0,57 à 2,3 mg/kg/j (forme sulfate de zinc) ^b pendant 45 jours	(88)
Réduction du taux de réapparition de verrues vulvaires, en association aux traitements classiques	228 patients	92 mg/j (forme sulfate de zinc) ^b pendant 8 semaines	(89)
Réduction de la gravité des symptômes chez des patients atteints de prostatite bactérienne chronique, en addition à un traitement standard	61 patients	Non disponible	(90)
Augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang chez des patients infectés par le VIH après un traitement par antirétroviraux	12 patients carencés en zinc	15 mg/j (forme bisglycinate de zinc) pendant 6 mois	(91)
Augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang, augmentation du taux plasmatique de thymuline active liée au zinc, et réduction de l'incidence des infections opportunistes chez des patients infectés par le VIH traités par zidovudine	57 patients carencés en zinc	45,5 mg/j (forme sulfate de zinc) pendant 30 jours	(92)
Réduction par 4 du risque d'échec immunologique chez des patients infectés par le VIH et diminution de la diarrhée liée au VIH, en addition au traitement standard	231 patients carencés en zinc	12 mg/j pour les femmes et 15 mg/j pour les hommes (forme non renseignée) pendant 18 mois	(93)

a. La dose est exprimée en quantité de zinc L-carnosine dans l'étude. La quantité de zinc élémentaire correspondante a été calculée selon le rapport suivant : 1 mg de zinc L-carnosine = 0,23 mg de zinc élémentaire.

b. La dose est exprimée en quantité de sulfate de zinc dans l'étude. La quantité de zinc élémentaire correspondante a été calculée selon le rapport suivant : 1 mg de sulfate de zinc = 0,23 mg de zinc élémentaire.

1.6 Fer

Aucune étude n'a été incluse.

1.7 Cuivre

Aucune étude n'a été incluse.

1.8 Sélénium

9 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Synthèse des résultats des études incluses concernant le sélénium, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention (doses en quantité de sélénium élémentaire)	Référence
Augmentation de l'activité des lymphocytes NK et des lymphocytes T cytotoxiques	32 sujets sains non carencés en sélénium	92 µg/j (forme sélénite de sodium) ^a pendant 8 semaines	(94)
Augmentation de l'expression du récepteur de l'IL-2 par les lymphocytes	22 sujets sains non carencés en sélénium	92 µg/j (forme sélénite de sodium) ^a pendant 8 semaines	(95)
Diminution de l'expression des gènes de l'IL-1 et du TNFα	36 sujets sains	200 µg/j (levure enrichie) pendant 8 semaines	(96)
Absence d'anergie dans les réponses cutanées et absence d'augmentation du nombre de lymphocytes NK et de lymphocytes T exprimant le récepteur de l'IL-2 dans le sang lors de tests de réponses cutanées d'hypersensibilité de type retardée	42 sujets sains	300 µg/j (levure enrichie) pendant 48 semaines	(97)
Pic de prolifération des lymphocytes T observé plus tôt, augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang, amélioration de la production d'IFNγ et d'IL-10, élimination plus rapide du poliovirus et diminution de ses mutations, après vaccination contre le poliovirus	22 sujets sains carencés en sélénium	50 ou 100 µg/j (forme sélénite de sodium) pendant 6 semaines	(98)
Augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques dans le sang	82 sujets sains carencés en sélénium	100 µg/j (forme sélénométhionine contenue dans de la levure enrichie) pendant 10 semaines	(99)
Amélioration de la prolifération des lymphocytes T après vaccination contre la grippe	82 sujet sains carencés en sélénium	50, 100 ou 200 µg/j (forme sélénométhionine contenue dans de la levure enrichie) pendant 10 semaines	(99)
	35 sujet sains carencés en sélénium	50 µg/j (forme méthylsélénocystéine contenue dans de l'oignon enrichi) pendant 10 semaines	(99)
Amélioration de la production d'IFNγ et des teneurs en granzyme et en perforine des lymphocytes T cytotoxiques après vaccination contre la grippe	35 sujets sains carencés en sélénium	50 µg/j (forme méthylsélénocystéine contenue dans de l'oignon enrichi) pendant 10 semaines	(99)

Amélioration de la sécrétion d'IL-8 après vaccination contre la grippe	82 sujets sains carencés en sélénium	100 µg/j (forme sélénométhionine contenue dans de la levure enrichie) pendant 10 semaines	(99)
	35 sujets sains carencés en sélénium	50 µg/j (forme méthylsélénocystéine contenue dans de l'oignon enrichi) pendant 10 semaines	(99)
Amélioration de la production d'IL-10 et altération de la teneur en granzyme B des lymphocytes T cytotoxiques après vaccination contre la grippe	82 sujets sains carencés en sélénium	200 µg/j (forme sélénométhionine contenue dans de la levure enrichie) pendant 10 semaines	(99)
Augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang chez des patients infectés par le VIH	174 patients	200 µg/j (levure enrichie) pendant 9 mois	(100)
Réduction du taux de déplétion des lymphocytes T auxiliaires chez des patients infectés par le VIH	300 patients	200 µg/j (forme sélénométhionine contenue dans de la levure enrichie) pendant 24 mois	(101)
Diminution des hospitalisations chez des patients infectés par le VIH, en addition au traitement standard	186 patients	200 µg/j (forme non précisée) pendant 24 mois	(102)

-
- a. La dose est exprimée en quantité de sélénite de sodium dans l'étude. La quantité de sélénium élémentaire correspondante a été calculée selon le rapport suivant : 1 µg de sélénite de sodium = 0,46 µg de sélénium élémentaire.

2. PLANTES

2.1 Échinacées

8 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Synthèse des résultats des études incluses concernant les échinacées, participants et interventions

Résultats	Espèces (parties utilisées)	Participants	Intervention	Référence
Maintien de la concentration et du taux de sécrétion d'IgA dans la salive après un exercice intense	<i>E. purpurea</i> (parties aériennes)	32 sujets sains	3200 mg/j de poudre pendant 4 semaines	(103)
Augmentation de la concentration sanguine de properdine	<i>E. purpurea</i> (entière) et <i>E. angustifolia</i> (racines)	48 sujets sains	908 mg/j d'extrait sec ^a d' <i>E. purpurea</i> apportant 36,32 mg de phénols, 464 mg/j de poudre d' <i>E. purpurea</i> , 36 mg/j de poudre de racines d' <i>E. angustifolia</i> , pendant 4 semaines	(104)
Diminution de la production d'IL-8 et de TNF α	<i>E. purpurea</i> (95 % de parties aériennes et 5 % de racines)	10 sujets sains	Une dose unique de 4 mL ou 12 comprimés d'Echinaforce ^{® b}	(105)
Réduction de l'incidence des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS)	<i>E. purpurea</i> (95 % de parties aériennes et 5 % de racines)	755 sujets sains	2,7 mL/j d'Echinaforce ^{® b} ou 4,5 mL/j pendant les phases aiguës des infections, pendant 4 mois	(106)
Réduction de la durée moyenne des IVRS de 5 jours, après un exercice intense	<i>E. purpurea</i> (parties aériennes)	32 sujets sains	3200 mg/j de poudre pendant 4 semaines	(103)
Réduction de la gravité des symptômes d'IVRS	<i>E. purpurea</i> (entière)	282 patients	40 mL/j d'extrait hydro-alcoolique standardisé Echinilin ^{® c} le premier jour puis 16 mL/j pendant 6 jours	(107)
Réduction de la durée moyenne des symptômes du rhume de 3 jours	<i>E. purpurea</i> (parties aériennes)	80 patients	5 mL de jus pressé (DER 1,7–2,5:1) stabilisé à l'éthanol, deux fois par jour pendant 10 jours	(108)
Réduction de la gravité des symptômes du rhume et de la grippe, et réduction de leur durée moyenne de 2 jours	<i>E. purpurea</i> (parties aériennes et racines) et <i>E. angustifolia</i> (parties aériennes)	95 patients	6 tasses/j de la tisane Echinacea Plus ^{® d} pendant 5 jours	(109)
Réduction du taux de réapparition de condylomes génitaux après traitement au laser	<i>E. purpurea</i> et <i>E. angustifolia</i> (racines)	125 patients	200 mg/j d'extrait sec standardisé HPVADL18 ^{® e} apportant 4 mg de polyphénols et 0,6 mg d'échinacosides, pendant 4 mois	(110)

a. Le solvant d'extraction ainsi que le DER ne sont pas renseignés.

b. Extrait hydro-alcoolique (57,3 % éthanol) préparé à partir d'*E. purpurea* fraîchement récoltée avec une combinaison de 95 % de parties aériennes (DER 1:12) et de 5 % de racines (DER 1:11). 1 mL correspond à 850 mg de parties aériennes fraîches et 45 mg de racines fraîches.

c. Extrait hydro-alcoolique (40 % éthanol, DER 1,5-2,5:1) préparé à partir d'*E. purpurea* entière fraîchement récoltée, contenant 0,25 mg/mL d'alkylamides, 2,5 mg/mL d'acide chicorique et 25 mg/mL de polysaccharides.

d. Un sachet contient 1065 mg de poudre de parties aériennes d'*E. purpurea*, 37,5 mg d'extrait sec de racines d'*E. purpurea* (solvant d'extraction non renseigné, DER 6:1) et 30 mg de poudre de parties aériennes d'*E. angustifolia*.

e. Mélange d'extraits secs (solvant d'extraction et DER non renseignés) de racines d'*E. purpurea* et d'*E. angustifolia*.

2.2 Ail

5 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Synthèse des résultats des études incluses concernant l'ail, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention	Référence
Augmentation de la prolifération des lymphocytes T γ δ et lymphocytes NK	120 sujets sains	2560 mg/j d'extrait d'ail noir vieilli ^a pendant 45 jours	(111)
Augmentation du taux urinaire d'IL-12	60 sujets sains	Une dose unique de 1000 ou 3000 mg de poudre d'ail déshydraté	(112)
Augmentation de l'expression du gène NFAM1	17 sujets sains	5000 mg/j d'ail cru écrasé pendant 10 jours	(113)
Réduction de la gravité rhume et de la grippe	120 sujets sains	2560 mg/j d'extrait d'ail noir vieilli ^a pendant 90 jours	(111)
Réduction de l'incidence du rhume, de la durée moyenne des symptômes de 3,5 jours, et du risque de réinfection	146 sujets sains	180 mg/j d'extrait sec Allisure [®] AC-23 ^b (apportant 54 μ g d'allicine) pendant 12 semaines	(114)
Réduction de la gravité des symptômes de la candidose vaginale	110 patients	1500 mg/j de poudre d'ail déshydraté pendant 7 jours	(115)

a. Extrait sec (DER 10:1) standardisé obtenu à partir de gousses vieilles durant deux ans et contenant 0,1 % de S-allylcystéine.

b. Extrait sec obtenu par un processus complexe breveté. Le DER n'est pas renseigné.

2.3 Thym

Aucune étude n'a été incluse.

2.4 Acérola

Aucune étude n'a été incluse.

3. BACTERIES

3.1 Lactobacillus acidophilus

7 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Synthèse des résultats des études incluses concernant *Lactobacillus acidophilus*, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention	Référence
Augmentation de la phagocytose	28 sujets sains	70.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(116)
Augmentation de la phagocytose et de l'explosion oxydative des leucocytes en addition à <i>Streptococcus thermophilus</i>	42 sujets sains	0,01.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(117)
Amélioration des concentrations sériques d'anticorps neutralisants et d'IgA et d'IgG spécifiques après vaccination contre le poliovirus	64 sujets sains	10.10 ⁹ UFC/j pendant 5 semaines	(118)
Amélioration de la concentration sérique d'IgG après vaccination contre le choléra	83 sujets sains	20.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(119)
Chez des patientes atteintes de candidoses vaginales récurrentes, diminution du nombre d'infections et de la colonisation par des espèces du genre <i>Candida</i>	21 patientes	Dose non renseignée. Traitement de 6 mois.	(120)
Augmentation du taux d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en addition à une trithérapie classique	234 patients	0,03.10 ⁹ UFC/j pendant 2 semaines, avant ou après 1 semaine de trithérapie	(121)
Diminution de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i>	20 patients	Non renseigné	(122)

3.2 Bifidobacterium lactis

8 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Synthèse des résultats des études incluses concernant *Bifidobacterium lactis*, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention	Référence
Augmentation de la phagocytose	50 sujets sains	50.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(123)
	30 sujets âgés	5.10 ⁹ ou 50.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(124)
	25 sujets âgés	300.10 ⁹ UFC/j pendant 6 semaines	(125)
Augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes NK	50 sujets sains	50.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(123)
	30 sujets âgés	5.10 ⁹ ou 50.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(124)
Amélioration de la concentration sérique d'IgG après vaccination contre le choléra	83 sujets sains	20.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(119)
Augmentation du taux d'IL-8 dans les sécrétions nasales mais diminution après l'inoculation d'un rhinovirus, et réduction de la charge virale dans les sécrétions nasales	152 sujets sains	2.10 ⁹ UFC/j pendant 28 jours avant l'inoculation et pendant 5 jours après l'inoculation	(126)
Diminution de la plaque dentaire et de l'inflammation gingivale	51 sujets sains	0,1.10 ⁹ UFC/j pendant 4 semaines	(127)

Augmentation des proportions de lymphocytes NK, de lymphocytes T totaux, de lymphocytes T activés et de lymphocytes T auxiliaires parmi les leucocytes du sang	30 sujets âgés	5.10 ⁹ ou 50.10 ⁹ UFC/j pendant 3 semaines	(124)
Augmentation de la production d'IFN α	25 sujets âgés	300.10 ⁹ UFC/j pendant 6 semaines	(125)
Augmentation du taux d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en addition à un traitement classique	159 patients	7.10 ⁹ UFC/j pendant 10 jours	(128)

3.3 Spiruline

3 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Synthèse des résultats des études incluses concernant la spiruline, participants et interventions

Résultats	Participants	Intervention	Référence
Diminution du ratio lymphocytes T régulateurs/lymphocytes T cytotoxiques dans le sang périphérique avant et après un exercice intense, et maintien du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$ et inhibition de l'augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs après l'exercice	19 sportifs	1500 mg/j pendant 6 semaines	(129)
Augmentation de la concentration plasmatique d'IL-2 et diminution de la concentration plasmatique d'IL-6 chez les hommes	78 sujets âgés	8000 mg/j pendant 16 semaines	(130)
Augmentation du nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang et réduction de la charge virale chez des patients infectés par le VIH, en addition au traitement standard	320 patients	10 000 mg/j pendant 6 mois	(131)

4. PRODUITS DE LA RUCHE

4.1 Propolis

4 études ont été incluses. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Synthèse des résultats des études incluses concernant la propolis, participants et interventions

Résultats	Type et/ou provenance	Participants	Intervention	Référence
Augmentation de la prolifération des lymphocytes et de l'expression du gène Foxp3 chez des patients infectés par le VIH, en addition au traitement standard	Propolis verte du Brésil	40 patients	500 mg/j d'extrait sec (DER non renseigné) standardisé EPP-AF [®] , apportant 77,96 mg de phénols et 35,5 mg de flavonoïdes, pendant 3 mois	(132)
Réduction de la durée des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures non compliquée d'environ 2 jours	Propolis type peuplier	122 patients	2 à 4 pulvérisations 3 fois par jour d'extrait hydro-alcoolique (40 % éthanol, DER non renseigné) standardisé M.E.D. [®] , contenant 15 mg/mL de polyphénols, pendant 5 jours	(133)
Réduction de la durée moyenne d'hospitalisation de 5 à 6 jours, en addition à des soins standards, chez des patients hospitalisés pour la Covid-19	Propolis verte du Brésil	124 patients	400 ou 800 mg/j d'extrait sec (DER non renseigné) standardisé EPP-AF [®] , apportant respectivement 54 mg de phénols et 21,2 mg de flavonoïdes ou 108 mg de phénols et 42,4 mg de flavonoïdes, pendant 7 jours	(134)
Traitement des verrues vulgaires	Propolis d'Assiout en Égypte	135 patients	500 mg/j de propolis pure (composition non renseignée) pendant 3 mois	(135)

4.2 Gelée royale

Aucune étude n'a été incluse.

DISCUSSION

1. FORMES D'UTILISATION, TOXICITE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI DES INGREDIENTS DONT LES DONNEES ONT ETE ANALYSEES

1.1 Vitamine A

La vitamine A désigne une famille de molécules similaires dans leur structure et dans leurs propriétés. Trois sont présentes dans l'organisme : le rétinol, le rétinal et l'acide rétinoïque, correspondant à trois niveaux d'oxydation du rétinol. Les doses de vitamine A sont exprimées en équivalent rétinol ou en unités internationales (UI) : 1 UI = 0,3 µg équivalent rétinol.

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande de ne pas dépasser un apport journalier de 3000 µg (10 000 UI) chez l'adulte, toutes sources confondues. Pour les femmes ménopausées, cette limite est peut-être trop élevée, cette population présentant un risque accru de fracture osseuse (risque majoré par un excès de vitamine A), mais des données supplémentaires sont nécessaires pour le déterminer. Concernant les apports moins fréquents mais à plus grandes doses, aucune recommandation n'est émise. Les études utilisant des doses uniques de 60 000 µg n'ont pas montré de toxicité, mais les participants étaient carencés en vitamine A. Ainsi, la prudence reste de mise, en particulier chez les femmes enceintes et les femmes ménopausées (136).

1.2 Vitamine C

La vitamine C se présente sous sa forme pure, l'acide ascorbique, ou sous forme de sels tels que l'ascorbate de calcium et l'ascorbate de sodium. Chaque sel contient un certain pourcentage d'acide ascorbique. On la retrouve parfois encapsulée dans des liposomes (vésicules artificielles formées de bicouches lipidiques) sous le nom de vitamine C liposomale. La vitamine C sous forme de sel est dite tamponnée, les ascorbates étant moins acides que l'acide ascorbique. Une autre façon de réduire l'acidité de l'acide ascorbique est d'ajouter des molécules antiacides, comme le bicarbonate de sodium, à la composition des produits. Dans ce cas-là, la vitamine C peut aussi être qualifiée de tamponnée. Dans ce travail, les doses sont exprimées en quantité d'acide ascorbique.

Bien que l'EFSA estime les données insuffisantes pour établir une limite journalière, la vitamine C présente peu de toxicité aiguë (136). Les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et crampes abdominales) sont les effets indésirables les plus clairement définis à haute dose. Ils peuvent survenir à partir de 1000 mg par prise, mais prendre la vitamine C sous une forme tamponnée ou après les repas permet souvent de les éviter (137).

1.3 Vitamine D

La vitamine D désigne une famille de molécules de structures proches dont les deux principales sont la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalfiérol). Il existe également la 25-hydroxyvitamine D3 (calcifédiol), un dérivé de la vitamine D3. La vitamine D3 est la forme physiologique de la vitamine D et la plus utilisée en supplémentation. Les doses sont exprimées en équivalent calciférol ou en unités internationales (UI) : 1 UI = 0,025 µg équivalent calciférol.

Les risques principaux d'un excès en vitamine D sont l'hypercalcémie (pouvant entraîner une diminution de la densité osseuse) et l'hypercalciurie. L'EFSA recommande de ne pas dépasser un apport journalier de 100 µg (4000 UI) chez l'adulte, toutes sources confondues. Les études sur lesquelles se base cette recommandation permettent d'identifier une dose

minimale avec effet indésirable observé de 250 µg (10 000 UI). Cette valeur est divisée par 2,5 pour tenir compte de l'absence de dose sans effet nocif observé (138). Concernant les apports moins fréquents mais à plus grandes doses, aucune recommandation n'est arrêtée (136). Des études ont montré que des doses uniques de 7500 µg (300 000 UI) et 10 000 µg (400 000 UI) en intramusculaire n'engendrent pas d'effet toxique (139) (140).

1.4 Zinc

Le zinc se présente sous forme de sels (gluconate de zinc, acétate de zinc, sulfate de zinc, pantothénate de zinc, orotate de zinc, entre autres) ou sous des formes chélatées (bisglycinate de zinc, zinc L-carnosine ou polaprezinc, zinc L-méthionine, entre autres). Chaque forme contient un certain pourcentage de zinc élémentaire. Attention, certains emballages de compléments alimentaires mettent en avant une quantité de zinc sous sa forme de sel mais précisent, au dos, la quantité réelle de zinc élémentaire par portion. Il est donc important de lire la composition détaillée des produits. Dans ce travail, les doses sont exprimées en quantité de zinc élémentaire.

Le risque principal d'un excès de zinc est la carence en cuivre. L'EFSA recommande de ne pas dépasser un apport journalier de 25 mg chez l'adulte, toutes sources confondues, bien que les études sur lesquelles se base cette recommandation suggèrent la limite de 50 mg/j. Cette valeur est divisée par deux par précaution, en raison du faible nombre de participants inclus dans ces études et de leurs relativement courtes durées (136).

1.5 Sélénium

Le sélénium existe sous des formes inorganiques telles que le sélénite et le sélénate de sodium, ou sous des formes organiques telles que la sélénométhionine et la méthylsélénocystéine, ces dernières pouvant être isolées ou contenues dans des aliments naturellement riches ou enrichis en sélénium (comme la levure de bière et l'oignon). Chaque forme contient un certain pourcentage de sélénium élémentaire. Dans ce travail, les doses sont exprimées en quantité de sélénium élémentaire.

L'intoxication au sélénium est caractérisée par les symptômes suivants : perte de cheveux ou d'ongles, anomalies des ongles, dents marbrées, lésions cutanées et modifications des nerfs périphériques (136). L'EFSA recommande de ne pas dépasser un apport journalier de 255 µg de sélénium chez l'adulte, toutes sources confondues. L'étude sur laquelle se base cette recommandation permet d'identifier une dose minimale avec effet nocif observé de 330 µg/j. Cette valeur est divisée par 1,3 pour tenir compte des incertitudes restantes (141).

1.6 Échinacées

Echinacea est un genre regroupant plusieurs espèces, dont trois sont utilisées en phytothérapie : l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*), l'échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*) et l'échinacée pâle (*Echinacea pallida*). La plante entière ou une partie seulement (parties aériennes ou racines) peut être consommée, séchée ou non, broyée, sous la forme de jus pressé ou sous la forme d'extraits. Pour certains extraits, le solvant d'extraction et le rapport entre la quantité de matière végétale utilisée et la quantité d'extrait obtenu [i.e. ratio d'extraction ou Drug Extract Ratio (DER)] sont indiqués. Ces informations sont essentielles pour qualifier les extraits et donc pour la reproductibilité des études.

Une étude utilisant de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) pendant 4 mois conclut qu'elle ne présente pas de risque pour la santé (106). Néanmoins, la consommation d'échinacées est contre-indiquée chez les personnes allergiques aux échinacées et aux autres plantes de la famille des Astéracées, et déconseillée chez les patients atteints de troubles systémiques progressifs ou de maladies immunitaires, chez les patients sous traitement immunosuppresseur et chez les patients atopiques (risque de réactions d'hypersensibilité

sévères). Elle est également déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et les femmes allaitantes en raison de données insuffisantes (7) (8) (10).

1.7 Ail

Le bulbe de l'ail (*Allium sativum*) peut être employé cru et écrasé, déshydraté et réduit en poudre, ou sous la forme d'extraits, dont l'extrait d'ail noir vieilli [extrait sec (DER 10:1) standardisé obtenu à partir de gousses vieilles durant deux ans et contenant 0,1 % de S-allylcystéine].

La consommation d'une supplémentation en ail est contre-indiquée chez les personnes allergiques à l'ail ou traitées par du saquinavir ou du ritonavir en raison des risques de diminution de la concentration plasmatique du médicament et de baisse d'efficacité du traitement. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant des anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires car elle peut augmenter le temps de saignement. Enfin, elle est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, sous la forme d'extrait sec, et chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison de données insuffisantes (11).

1.8 Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries ou champignons). Administrés en quantité suffisante, ils sont susceptibles de modifier l'équilibre de la flore intestinale. Il en existe plusieurs genres, espèces et souches. La plupart des bactéries probiotiques appartiennent aux genres *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. Les doses sont exprimées en nombre d'Unités Formant Colonie (UFC). Cette unité de mesure permet d'estimer le nombre de bactéries dans un échantillon.

L'utilisation de probiotiques est sans danger dans la plupart des cas. Néanmoins, ils peuvent être responsables d'effets indésirables graves comme le sepsis, la fongémie et l'ischémie gastro-intestinale dans certaines populations. Les plus à risque sont les patients en unité de soins intensifs, les nourrissons gravement malades, les patients hospitalisés après une opération et les patients immunodéprimés. Ces effets indésirables s'expliqueraient par un dérèglement de la flore intestinale commensale provoqué par l'apport de bactéries exogènes favorisant le développement de pathogènes opportunistes (142).

1.9 Spiruline

La spiruline est un aliment produit à partir de cyanobactéries de l'espèce *Arthrospira platensis* (anciennement *Spirulina platensis*) séchées et broyées. Son utilisation est sans danger. L'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux a même classé la spiruline dans la catégorie « généralement reconnu comme sûr » (143).

1.10 Propolis

La propolis est une substance naturelle résineuse collectée par les abeilles à partir des bourgeons et des exsudats de divers arbres et plantes ; il est largement admis que la composition de la propolis dépend des caractéristiques phytogéographiques du site de collecte (144). Selon le lieu de collecte, la propolis peut être riche en phénols et en flavonoïdes (type peuplier) ou en être totalement dépourvue. Elle peut être consommée brute, purifiée de ses impuretés (pollen, cire, éclats de bois, pattes d'abeilles, etc.) ou sous la forme d'extraits.

Par voie orale, les études existantes sont rassurantes, concluant que la propolis est bien tolérée et non toxique, à moins d'être consommée en très grandes quantités (au-delà de 15

grammes par jour) (145) (146). Cependant, ces résultats ne concernent peut-être pas tous les types de propolis existants. La prudence reste de mise.

2. INTERET DES INGREDIENTS ETUDIES DANS LA PREVENTION DES MALADIES INFECTIEUSES

2.1 Vitamine A

Les effets de la supplémentation en vitamine A sur le système immunitaire sont complexes. En plus de présenter à la fois des effets stimulants et des effets modulateurs, certains sont inconstants. Deux études montrent un effet bénéfique sur la prolifération des lymphocytes chez des sujets carencés en vitamine A recevant 4 fois la dose de 60 000 µg (200 000 UI) sur 15 jours (20) (21), mais, d'une manière surprenante, 800 µg/j, soit l'apport journalier recommandé, diminuent le nombre de lymphocytes T dans le sang, en particulier les lymphocytes T auxiliaires, chez des personnes âgées (23). Alors que la vitamine A augmente la production d'interleukine 4 dans une étude menée chez des sujets carencés en vitamine A recevant 4 doses de 60 000 µg (200 000 UI) sur 15 jours (21), 7500 µg (25 000 UI) par jour en diminuent la concentration sérique dans une autre étude, laquelle ne précise pas les réserves en vitamine A des participants (19). Ces résultats pourraient s'expliquer par des déficits en vitamine A plus ou moins importants entre les participants de ces études, par les variations d'âge et par les doses utilisées. Cette dernière explication signifierait que la vitamine A peut, sur certains éléments du système immunitaire, présenter un effet stimulant à des doses élevées mais, au contraire, présenter un effet modulateur à des doses plus faibles. Enfin, dans une étude menée chez des patients carencés en vitamine A recevant 4 doses de 60 000 µg sur 15 jours, la production d'interleukine 10 était réduite après la vaccination contre le tétanos mais améliorée après la vaccination contre la fièvre jaune (20). Les auteurs suggèrent que ces résultats pourraient s'expliquer par des réserves individuelles de vitamine A différentes chez les participants et par le type de stimulation immunitaire produite par le vaccin. Des études supplémentaires sont nécessaires pour éclaircir ces points.

Toutefois, la supplémentation en vitamine A a montré des effets bénéfiques, mais principalement dans des populations pauvres carencées en vitamine A. La vitamine A améliore la réponse du système immunitaire à plusieurs vaccinations : la vaccination contre la rage (5 doses de 60 000 µg (200 000 UI) sur 30 jours) (17), la vaccination contre la grippe H1N1 chez des femmes enceintes carencées en vitamine A (3 000 µg (10 000 UI) une fois par semaine) (24) et les vaccinations contre la fièvre jaune et le tétanos chez des Bangladais carencés en vitamine A (4 doses de 60 000 µg (200 000 UI) sur 15 jours) (20) (22). Enfin, 7000 µg (23 333 UI) une fois par semaine chez des femmes enceintes bangladaises carencées en vitamine A réduisent le risque de vaginose bactérienne (25).

2.2 Vitamine C

La supplémentation en vitamine C présente des résultats encourageant son usage en prévention des maladies infectieuses, notamment les infections des voies respiratoires supérieures (IVRS). Les doses quotidiennes de 500, 1000 et 5000 mg augmentent l'activité des lymphocytes NK et réduisent l'apoptose des leucocytes (29). Lors d'une étude menée chez des coureurs et des non coureurs, tous les participants ont consommé 600 mg/j pendant les 21 jours précédant un ultra-marathon auquel seuls les coureurs prirent part. Cette supplémentation a réduit l'incidence des IVRS dans les 14 jours suivants la course chez les coureurs, et a réduit la gravité et la durée moyenne des épisodes de 1,4 jour chez les non coureurs (31). La consommation de 1000 mg/j d'Ester-C^{®1}, apportant 790 mg d'acide

¹ Complexe breveté composé d'ascorbate de calcium lié à du L-thréonate.

ascorbique et 9 mg de L-thréonate, permet de réduire le risque de rhume, ainsi que la gravité des symptômes et leur durée moyenne de 1,3 jour (30). Enfin, 1000 mg/j, chez des sujets carencés en vitamine C, permettent de réduire le risque de rhume et la durée moyenne des épisodes infectieux de 3,2 jours (32).

Par ailleurs, la supplémentation en vitamine C diminue l'inflammation gingivale lors d'une période d'abstention d'hygiène bucco-dentaire expérimentale chez des sujets carencés en vitamine C. Les participants consommèrent 200 mg/j pendant 28 jours dont 14 avant l'expérimentation (33). Néanmoins, aucune étude n'évalue l'effet d'une supplémentation en vitamine C chez des sujets ayant une bonne hygiène bucco-dentaire, essentielle dans la prévention de la gingivite. Enfin, une étude montre une réduction du risque d'infection urinaire grâce à une supplémentation de 100 mg/j de vitamine C, mais les participantes étaient des femmes enceintes issues d'une population pauvre à forte incidence de bactériurie et d'infections urinaires, recevant une supplémentation standard en fer et en acide folique (34). Ces résultats ne sont donc pas extrapolables à la population générale.

2.3 Vitamine D

La supplémentation en vitamine D présente un intérêt certain dans la prévention des infections des voies respiratoires. 10 µg (400 UI) par jour de vitamine D3 (cholécalférol) ou de calcifédiol permettent de réduire la gravité des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) (en particulier les symptômes nasaux) et la durée moyenne des épisodes infectieux de 3 jours, que l'on soit âgés ou non et carencés ou non en vitamine D (46) (48). Lors d'une étude menée sur des conscrits suivant une formation militaire obligatoire, le risque d'absence au travail en raison d'une infection aiguë des voies respiratoires était réduit chez les participants ayant consommé 10 µg (400 UI) de vitamine D3 par jour (49). Chez des militaires suivis durant 12 semaines d'exercice, 25 µg (1000 UI) par jour de vitamine D3 pendant 4 semaines, puis 10 µg (400 UI) par jour pendant 8 semaines, ont permis de réduire la gravité des IVRS (51). 125 µg (5 000 UI) par jour de vitamine D3 réduisent le risque de syndrome grippal chez des soignants (45), et réduisent la gravité des symptômes d'IVRS chez des sportifs carencés en vitamine D suivis durant 4 semaines d'entraînement hivernal (52). Enfin, 250 µg (10 000 UI) de vitamine D3 une fois par semaine réduisent le risque d'IVRS ainsi que la gravité des infections (réduction de la charge virale) (44). Ces résultats sont peut-être expliqués, au moins en partie, par la stimulation de la sécrétion de cathélicidine (peptide antimicrobien) observée dans le sang et la salive, en plus d'une augmentation du taux de sécrétion salivaire d'IgA, à la dose de 125 µg (5000 UI) par jour de vitamine D3 chez des sportifs suivis durant 14 semaines d'entraînement hivernal (50).

À des doses plus élevées, chez des personnes âgées, 1500 µg (60 000 UI) de vitamine D3 une fois par mois réduisent le nombre de prescriptions d'antibiotiques, en particulier chez les patients carencés en vitamine D (54), ainsi que le nombre d'hospitalisations pour infection d'une durée supérieure à 6 jours (55), et 2500 µg (100 000 UI) une fois par mois réduisent le risque d'infections respiratoires aiguës (53). Cependant, une étude menée sur des résidents âgés de logements protégés et leurs soignants, presque tous carencés en vitamine D, a montré que des apports bimensuels de 2400 µg (96 000 UI) de vitamine D3 pour les résidents et 3000 µg (120 000 UI) pour les soignants (en plus d'un apport quotidien de 10 µg (400 UI) pour les résidents) augmentent le risque d'IVRS et la durée moyenne des symptômes de 2 jours (47). En supplémentation à haute dose, seule la consommation de 1500 µg (60 000 UI) de vitamine D3 une fois par mois présente un effet bénéfique démontré.

Ces résultats contradictoires à hautes doses sont peut-être expliqués par les effets modulateurs importants de la vitamine D sur le système immunitaire. Elle augmente le nombre de lymphocytes T régulateurs dans le sang (41) (42) (43) et diminue, chez des femmes ménopausées, les taux sanguins d'interleukines 5, 6, 12, 17, de TNFα, d'IFNγ, d'éotaxine, de MCP-1 et de MIP-1β (57) (58). Chez des personnes âgées carencées en vitamine D, elle diminue le ratio lymphocytes Th1/Th2 et, à la suite d'une vaccination contre la grippe, augmente le taux plasmatique de TGFβ et diminue les taux plasmatiques de TNFα et d'IL-6 (56). Des effets modulateurs sont observés pour des doses allant de 20 µg (800 UI)

par jour à 2500 µg (100 000 UI) tous les 15 jours, mais sont peut-être plus importants à hautes doses. Des études axées sur cette question seraient les bienvenues.

2.4 Zinc

La supplémentation préventive en zinc fut principalement étudiée chez les personnes âgées et présente de bons résultats dans cette population. 25 mg/j augmentent le nombre de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes T auxiliaires dans le sang (23). Chez des sujets carencés en zinc, 30 mg/j permettent d'augmenter le nombre de lymphocytes T totaux dans le sang périphérique (77). Enfin, 45 mg/j augmentent l'expression du gène codant l'IL-2 et réduisent le risque d'infection (76).

Chez l'adulte non âgé, l'intérêt d'une supplémentation préventive en zinc n'est pas évident. 45 mg/j ont un effet anti-inflammatoire en diminuant l'expression des gènes du TNFα et de l'IL-1 (75). Cependant, la même dose chez des personnes âgées réduit le risque d'infection tout en diminuant la production de TNFα (76). Dans une étude s'intéressant aux effets de la supplémentation en zinc sur les réponses systémique et intestinale à la vaccination contre le choléra, 135 mg/j pendant 9 jours, en commençant 2 jours avant l'administration du vaccin, améliorent la réponse antitoxine intestinale (augmentation du taux d'IgA spécifiques dans les fèces), augmentent les réponses antibactériennes dans le sérum, mais diminuent la réponse antitoxine sérique (diminution des taux d'IgA et d'IgG spécifiques) (74).

2.5 Sélénium

La supplémentation en sélénium présente principalement des effets stimulants sur le système immunitaire, en particulier sur les lymphocytes. Chez des sujets non carencés en sélénium, 92 µg/j augmentent l'activité des lymphocytes NK et des lymphocytes T cytotoxiques (94) et augmentent l'expression du récepteur de l'IL-2 par les lymphocytes (95). Chez des sujets carencés en sélénium, 100 µg/j augmentent le nombre de lymphocytes T cytotoxiques dans le sang (99), 50 et 100 µg/j permettent d'observer un pic de prolifération des lymphocytes T totaux plus tôt et augmentent le nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang après la vaccination contre le poliovirus, en plus d'éliminer plus rapidement le virus et de diminuer ses mutations (98) et, enfin, 50, 100 et 200 µg/j améliorent la prolifération des lymphocytes T et 50 µg/j améliorent la production d'IFNγ et les teneurs en granzyme et perforine des lymphocytes T cytotoxiques après la vaccination contre la grippe (99).

La supplémentation en sélénium présente également quelques effets modulateurs. 200 µg/j diminuent l'expression des gènes de l'IL-1 et du TNFα (96) tandis que 300 µg/j bloquent les réponses immunitaires (absence d'augmentation des lymphocytes NK et des lymphocytes T exprimant le récepteur de l'IL-2) lors de tests de réponses cutanées d'hypersensibilité de type retardée (97). Chez des sujets carencés en sélénium, 50 et 100 µg/j améliorent la production d'IL-10 après la vaccination contre le poliovirus (98) et 200 µg/j améliorent la production d'IL-10 et altèrent la teneur en granzyme B des lymphocytes T cytotoxiques après la vaccination contre la grippe (99).

2.6 Échinacées

L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère un « bien établi » l'usage des parties aériennes fleuries de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) dans la prévention à court terme du rhume, sous la forme de jus pressé (DER 1,5-2,5:1) ou de jus pressé déshydraté. La posologie est de 1,5 à 4,5 mL de jus pressé par prise et 6 à 9 mL par jour (ou les quantités correspondantes de jus pressé déshydraté), pendant 10 jours maximum (7).

Plusieurs études incluses montrent une efficacité de l'échinacée pourpre pour la prévention des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS), mais elles ne concernent pas la forme de jus et les durées d'utilisation sont de plus de 10 jours. Cette contradiction ne

s'explique pas par la période sélectionnée, aucun essai randomisé contrôlé traitant du sujet de cette thèse n'étant antérieur à 1990 concernant les échinacées. Lors d'une étude au cours de laquelle les participants devaient consommer 2,7 mL/j d'Echinaforce^{®1} (ou 4,5 mL/j pendant les phases aiguës des infections) ou un placebo pendant 4 mois, l'incidence des IVRS était inférieure dans le groupe traité. La supplémentation a particulièrement prévenu les infections à virus enveloppés et a montré des effets maximaux sur les infections récurrentes (106). Dans une autre étude, à la suite d'un protocole d'exercice connu pour affecter le système immunitaire des muqueuses, les participants ont consommé 3200 mg/j de poudre de parties aériennes pendant 4 semaines. Grâce à cette consommation, la concentration et le taux de sécrétion d'IgA dans la salive fut maintenu à la normale et la durée moyenne des épisodes infectieux fut réduite de 5 jours (103). Néanmoins, les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés à la population générale.

En analysant les références utilisées par l'EMA pour l'évaluation de la plante (147), peu de données cliniques semblent soutenir l'usage du jus pressé de parties aériennes d'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) pour la prévention des IVRS. Parmi ces références, figure une méta-analyse (148) recensant, entre autres, 6 études concernant l'usage du jus pressé en prévention des IVRS chez l'adulte. Cependant, une d'entre elles (utilisant du jus pressé pendant 10 jours) est recensée comme traitant d'un usage préventif alors qu'elle concerne des participants présentant les premiers symptômes du rhume au moment de leur inclusion (108), deux sont non consultables en ligne au moment de la rédaction de ce chapitre (juin 2023) (149) (150) (l'étude n° 149 utilisant du jus pressé pendant 10 jours), et trois concluent elles-mêmes que leurs résultats ne sont pas significatifs (151) (152) (153). D'ailleurs, l'indication de ne pas dépasser 10 jours est surprenante pour un usage préventif, et l'EMA recommande exactement la même posologie en traitement.

Hormis l'effet de l'échinacée pourpre décrit précédemment sur la sécrétion d'IgA dans la salive, 2 autres études montrent des effets de la supplémentation en échinacées sur le système immunitaire : un mélange à base d'échinacée pourpre et d'échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*) consommé quotidiennement a augmenté la concentration sanguine de properdine (104) et une dose unique d'échinacée pourpre a montré un effet modulateur en diminuant la production d'IL-8 et de TNF α (105).

2.7 Ail

La supplémentation en ail présente des résultats encourageant son usage en prévention des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS). 2560 mg/j d'extrait d'ail vieilli réduisent la gravité du rhume et de la grippe (111) et 180 mg/j de la poudre Allisure[®] AC-23², apportant 54 μ g d'allicine, réduisent le risque de rhume, la durée moyenne des symptômes de 3,5 jours, et le risque de réinfection (114).

Par ailleurs, la supplémentation en ail présente également des résultats stimulants sur le système immunitaire, lesquels encouragent son usage général en prévention des maladies infectieuses. 2560 mg/j d'extrait d'ail vieilli augmentent la prolifération des lymphocytes T γ δ et lymphocytes NK (111). Une dose unique de 1000 ou 3000 mg de poudre d'ail déshydraté augmente le taux urinaire d'IL-12 (112). Enfin, 5000 mg/j d'ail cru écrasé augmentent l'expression du gène codant pour la protéine NFAM1 impliquée dans la production de cytokines et dans la signalisation et le développement des lymphocytes B (113).

¹ Extrait hydro-alcoolique préparé à partir d'échinacée pourpre fraîchement récoltée avec une combinaison de 95 % de parties aériennes (DER 1:12) et de 5 % de racines (DER 1:11). 1 mL équivaut à 850 mg de parties aériennes fraîches et 45 mg de racines fraîches.

² Extrait sec obtenu par un processus complexe breveté. Le DER n'est pas renseigné.

2.8 *Lactobacillus acidophilus*

La supplémentation en bactéries *Lactobacillus acidophilus* présente des effets stimulateurs sur le système immunitaire. 70 milliards d'UFC par jour augmentent l'activité phagocytaire des leucocytes (116). Une étude testant des suppléments à bases de *Streptococcus thermophilus* seule ou associée à *Lactobacillus acidophilus* a montré que l'association seule a augmenté l'activité phagocytaire et l'explosion oxydative des leucocytes à la dose de 0,01 milliards d'UFC par jour de *Lactobacillus acidophilus* (117). Enfin, deux études montrent une amélioration des réponses à des vaccinations : 10 milliards d'UFC par jour améliorent les concentrations sériques d'anticorps neutralisants et d'IgA et d'IgG spécifiques après la vaccination contre le poliovirus (118) et 20 milliards d'UFC par jour améliorent la concentration sérique d'IgG après la vaccination contre le choléra (119).

Par ailleurs, lors d'une étude menée chez des femmes atteintes de candidoses vaginales récurrentes, un traitement par *Lactobacillus acidophilus* a permis de réduire le nombre d'infections ainsi que la colonisation par des espèces du genre *Candida*. Néanmoins, la dose utilisée n'est pas renseignée (120).

2.9 *Bifidobacterium lactis*

La supplémentation en bactéries *Bifidobacterium lactis* a été autant étudiée chez l'adulte que chez la personne âgée et présente de bons résultats dans ces deux populations. La consommation de 5 ou de 50 milliards d'UFC par jour augmentent les proportions de lymphocytes NK, de lymphocytes T totaux, de lymphocytes T activés et de lymphocytes T auxiliaires parmi les leucocytes du sang chez des personnes âgées (124). 3 études montrent une augmentation de l'activité phagocytaire des leucocytes. Dans la première, la dose est de 50 milliards d'UFC par jour chez des adultes (123). Dans la deuxième, le traitement consiste en 5 ou 50 milliards d'UFC par jour chez des personnes âgées (124). La troisième, chez des personnes âgées également, utilise 300 milliards d'UFC par jour (125). Les deux premières montrent également une augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes NK et la dernière montre également une augmentation de la production d'IFN α . Enfin, 20 milliards d'UFC par jour augmentent la concentration sérique d'IgG après la vaccination contre le choléra (119) et 0,1 milliards d'UFC par jour diminuent la plaque dentaire et l'inflammation gingivale provoquées par 5 jours sans brossage suivants la supplémentation (127).

Cependant, ces effets ne sont pas toujours stimulants du système immunitaire. Lors d'une étude expérimentant les effets d'une supplémentation en *Bifidobacterium lactis* sur les réponses immunitaires à la provocation expérimentale par un rhinovirus, les participants consommaient 2 milliards d'UFC par jour pendant 28 jours et une augmentation du taux d'IL-8 fut observé dans les sécrétions nasales. Puis le virus a été inoculé et la supplémentation continuée pendant 5 jours. Alors, le taux d'IL-8 dans les sécrétions nasales a diminué. Néanmoins, cela n'a pas empêché la charge virale de diminuer dans ces mêmes sécrétions (126).

2.10 Spiruline

Son intérêt pour la prévention des maladies infectieuses dans la population générale n'est pas clairement établi. 2 études montrent des effets de la supplémentation en spiruline sur le système immunitaire mais l'une concerne des sportifs exposés à de lourdes charges d'entraînement et l'autre ne démontre pas d'effets stimulateurs évidents. La première consistait en la consommation de 1500 mg/j pendant 6 semaines par des sportifs entre deux séances d'exercice intense. Des examens étaient réalisés avant et après chaque séance. A la fin des 6 semaines et avant l'exercice, le ratio lymphocytes T régulateurs/lymphocytes T cytotoxiques dans le sang périphérique était diminué dans le groupe supplémenté. Après l'exercice, la spiruline a permis un maintien du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$ et une inhibition de l'augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (129). Dans la seconde étude,

des personnes âgées ont consommé 8000 mg/j. Une augmentation de la concentration plasmatique d'IL-2 fut observée dans l'ensemble du groupe supplémenté, ainsi qu'une diminution de l'IL-6 chez les hommes uniquement (130). L'IL-2 joue un rôle stimulateur mais également modulateur dans le système immunitaire et l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire, est essentielle à la réponse immunitaire face à une infection (154).

2.11 Autres ingrédients

Les données sont insuffisantes concernant les vitamines B6, B9, B12, le fer, le cuivre, le thym, l'acérola, la propolis et la gelée royale. Concernant la vitamine B12, une étude montre que chez des femmes enceintes supplémentées en fer et en acide folique, 250 µg/j de vitamine B12 améliorent les réponses IgA spécifiques dans le plasma après la vaccination contre la grippe H1N1 (28), mais ce résultat ne démontre pas un intérêt préventif de la supplémentation en vitamine B12 pour la population générale.

3. INTERET DES INGREDIENTS ETUDIES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES

3.1 Infections des voies respiratoires supérieures

Ce sont des infections aiguës, majoritairement virales et plus rarement bactériennes, pouvant toucher le nez, les sinus para-nasaux, le pharynx, le larynx et l'oreille moyenne. Le rhume, la grippe et la Covid-19 sont parmi les plus courantes.

Bien que des études démontrent l'efficacité de la vitamine C et de l'ail dans la prévention des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS), en supplémentation orale, et bien que l'EMA reconnaisse « l'usage traditionnel » de l'ail pour le soulagement des symptômes du rhume (11), aucune des études incluses ne démontre leur efficacité lors d'une utilisation purement curative.

La supplémentation en vitamine D3 (cholécalférol) a montré une efficacité chez des patients atteints de formes asymptomatiques à modérées de la Covid-19 dans des populations carencées en vitamine D. 125 µg (5000 UI) par jour réduisent le temps de récupération moyen de 3 jours pour la toux et de 5,5 jours pour l'agueusie (72) tandis que 1500 µg (60 000 UI) par jour jusqu'à atteindre une concentration sanguine en 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL, puis une fois par semaine, augmentent le taux de guérison et réduisent le taux sérique de fibrinogène (marqueur de l'inflammation) (71).

Le zinc présente une efficacité certaine dans le traitement des IVRS. 3 études menées chez des patients atteints de rhume recrutés dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes, démontrent que sucer 6 à 7 pastilles par jour contenant chacune 12,8 à 13,3 mg de zinc, espacées de 2 à 3 heures, permet de réduire la gravité des symptômes et leur durée moyenne de 3,3 jours. Une étude menée chez des patients atteints de rhume recrutés entre 1 et 2 jours après l'apparition des symptômes, démontre que sucer 8 pastilles par jour contenant chacune 23,7 mg de zinc, espacées d'au moins 2 heures, réduit la gravité des symptômes du rhume après 7 jours de traitement, et réduit leur durée moyenne de 1,2 jours. Ces traitements exposent les patients aux effets indésirables suivants : mauvais goût, sécheresse buccale, nausées et constipation. Enfin, une étude démontre que chez des patients atteints d'une forme simple de la Covid-19, 25 mg deux fois par jour réduisent la durée moyenne des symptômes de 2 jours (82).

Concernant les échinacées, l'EMA considère « bien établi » l'usage des parties aériennes fleuries de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) dans le traitement à court terme du rhume, sous la forme de jus pressé (DER 1,5-2,5:1) ou de jus pressé déshydraté, à la posologie de 1,5 à 4,5 mL de jus pressé par prise et 6 à 9 mL par jour (ou les quantités

correspondantes de jus pressé déshydraté), pendant 10 jours maximum. Une étude incluse encourage cet usage, bien que la dose utilisée soit légèrement plus élevée : des patients présentant les premiers symptômes du rhume ont été recrutés pour consommer 5 mL de jus pressé (DER 1,7-2,5:1) deux fois par jour pendant 10 jours. Le traitement a réduit la durée moyenne des symptômes de 3 jours (108). L'EMA reconnaît également l'usage traditionnel des racines de l'échinacée pourpre (8), des racines de l'échinacée pâle (*Echinacea pallida*) (9) et des racines de l'échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*) (10) pour le soulagement des symptômes du rhume. Lors d'une étude menée sur des patients atteints de rhume ayant débuté le traitement dès l'apparition du premier symptôme, 40 mL/j d'extrait hydro-alcoolique standardisé Echinilin^{®1} le premier jour puis 16 mL/j pendant 6 jours, répartis en plusieurs prises, ont réduit la gravité des symptômes (107). Dans une autre étude menée sur des patients présentant des symptômes précoces du rhume ou de la grippe, 6 tasses par jour de la tisane Echinacea Plus^{®2} ont réduit la gravité des symptômes, ainsi que leur durée moyenne de 2 jours (109). Dans ces études, les traitements étaient bien tolérés. Aucune des études incluses ne traite de l'échinacée pâle (*Echinacea pallida*).

Enfin, une étude montre que 2 à 4 pulvérisations 3 fois par jour d'extrait hydro-alcoolique standardisé M.E.D.[®] (40 % éthanol, DER non renseigné) obtenu à partir de propolis de type peuplier et contenant 15 mg/mL de polyphénols, réduisent la durée des symptômes d'IVRS non compliquée d'environ 2 jours (133).

3.2 Infections des voies respiratoires inférieures

Elles touchent la trachée, les bronches et les poumons. La pneumonie et la bronchite sont les formes les plus courantes. Comme les infections des voies respiratoires supérieures, elles sont le plus souvent virales, mais peuvent être bactériennes. Certains agents pathogènes, comme les virus de la grippe ou le SARS-CoV-2 (virus de la Covid-19), sont capables de provoquer des infections des voies respiratoires supérieures, puis, dans un second temps, des voies respiratoires inférieures, signe d'une aggravation de la maladie.

Concernant la vitamine D, lors d'une étude menée sur des patients hospitalisés pour la Covid-19 présentant un tableau clinique d'infection respiratoire aiguë et une pneumonie confirmée par radiographie, 532 µg (21 280 UI) de calcifédiol le premier jour, suivis de 266 µg (10 640) le troisième et septième jour, puis une fois par semaine, en addition à des soins standards, ont permis de réduire le taux d'admission en soins intensifs (60). Plusieurs études montrent également un intérêt de la vitamine D chez des patients atteints de tuberculose, en addition au traitement standard. 10 µg (400 UI) par jour (forme non précisée) réduisent la gravité des symptômes (63), 15 µg (600 UI) par jour de vitamine D3 (cholécalférol) améliorent l'efficacité du traitement (62), 125 µg (5000 UI) par jour de vitamine D3 accélèrent la guérison (61) et 4 doses de 2500 µg de vitamine D3 sur 6 semaines renforcent les effets du traitement (augmentation des lymphocytes et diminution des marqueurs inflammatoires, entre autres) (59) et accélèrent la guérison chez les participants avec le génotype tt du polymorphisme TaqI du récepteur de la vitamine D (64).

La vitamine C a montré un intérêt dans le traitement de ces infections. Lors d'une étude chez des personnes âgées hospitalisées pour des bronchites et bronchopneumonies, 200 mg/j de vitamine C ont réduit la gravité des symptômes, essentiellement chez les patients gravement malades dont beaucoup présentaient une forte carence en vitamine C (35). Chez des patients hospitalisés gravement malades atteints de la Covid-19, 500 mg/j ont permis d'allonger leur durée de survie moyenne de 4 jours (36).

Concernant le zinc, lors d'une étude menée sur des patients hospitalisés pour la Covid-19, 25 mg de deux fois par jour, en addition à des soins de support quand cela était nécessaire,

¹ Extrait hydro-alcoolique (40 % éthanol, DER 1,5-2,5:1) préparé à partir d'*E. purpurea* entière fraîchement récoltée, contenant 0,25 mg/mL d'alkylamides, 2,5 mg/mL d'acide chicorique et 25 mg/mL de polysaccharides.

² Un sachet contient 1065 mg de poudre de parties aériennes d'*E. purpurea*, 37,5 mg d'extrait sec de racines d'*E. purpurea* (solvant d'extraction non renseigné, DER 6:1) et 30 mg de poudre de parties aériennes d'*E. angustifolia*.

ont réduit le taux d'admission en soins intensifs et la durée moyenne d'hospitalisation de 3 jours (82).

Enfin, lors d'une étude menée sur des patients hospitalisés pour la Covid-19 et présentant une atteinte pulmonaire, les doses de 400 et 800 mg/j d'extrait sec (DER non renseigné) standardisé EPP-AF® obtenu à partir de propolis verte du Brésil, apportant respectivement 54 mg de phénols et 21,2 mg de flavonoïdes ou 108 mg de phénols et 42,4 mg de flavonoïdes, pendant 7 jours, ont réduit la durée moyenne d'hospitalisation de 5 et 6 jours, respectivement, en addition à des soins standards (134).

3.3 Gingivite

La gingivite chronique affecte, dans une certaine mesure, plus de 90 % de la population (155). La plupart des cas sont d'origine bactérienne, causés par l'accumulation de plaque dentaire. Bien que l'hygiène bucco-dentaire soit essentielle à sa prévention et à son traitement, les supplémentations en vitamine C et en vitamine D peuvent apporter un soutien temporaire chez les patients atteints de gingivite. Chez des patients atteints de gingivite chronique et recevant les soins dentaires classiques (détartrage et surfaçage radiculaire), croquer un comprimé de 500 mg de vitamine C par jour pendant 2 semaines réduit le saignement gingival (40). Dans une étude chez des patients ayant une hygiène bucco-dentaire correcte, mais pas irréprochable, et diagnostiqués avec différents stades cliniques de la gingivite, la consommation journalière de 12,5, 25 ou 50 µg (500, 1000 ou 2000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) pendant 3 mois, réduit l'inflammation gingivale d'une manière progressive et proportionnelle à la dose. Plus la dose est élevée, plus les résultats apparaissent tôt : après 3 mois, 2 mois et 1 mois de traitement, respectivement (67).

3.4 Infections cutanées

Deux études menées chez des patients atteints de verrues récalcitrantes démontrent qu'une supplémentation en zinc à la dose de 2,3 mg/kg/j, sans dépasser 138 mg/j, est efficace dans leur traitement : la première, menée chez des patients atteints de verrues vulgaires, plantaires ou planes, montre que la disparition complète des verrues est obtenue chez 61 % des patients après 1 mois de traitement et chez 87 % des patients après 2 mois (86). La deuxième fut menée chez des patients atteints de verrues multiples mais les auteurs ne précisent pas de quel(s) type(s) de verrues il s'agit. La disparition complète des verrues fut observée chez 59 % des patients après 1 mois de traitement et chez 78 % des patients après 2 mois (87). Concernant la propolis, une étude menée chez des patients atteints de verrues vulgaires, plantaires ou planes a montré qu'un traitement de 3 mois avec 500 mg/j de propolis pure (composition non renseignée, origine Assiout en Égypte) est efficace contre les verrues vulgaires et planes, avec des taux de guérison de 73 et 75 %, respectivement (135). Enfin, contre la leishmaniose cutanée, 0,57 à 2,3 mg/kg/j de zinc pendant 45 jours permettent d'atteindre un taux de guérison de 84 à 97 % (88).

3.5 Infection à *Helicobacter pylori*

La consommation de 5000 mg/j de vitamine C répartis en 4 prises, pendant 4 semaines, sans autre traitement (hormis des antiacides), permet d'éradiquer l'infection chez 30 % des patients (37). En addition à une quadrithérapie classique, 500 mg/j de vitamine C augmentent le taux d'éradication de l'infection (38). D'autres supplémentations montrent une augmentation du taux d'éradication : 34,5 et 69 mg/j de zinc répartis en 2 prises, en addition à une trithérapie classique (84) (85), 0,03 milliards d'UFC par jour de *Lactobacillus acidophilus* pendant 2 semaines avant ou après 1 semaine de trithérapie classique (121), et 7 milliards d'UFC par jour de *Bifidobacterium lactis* en addition à un traitement classique (128). Par ailleurs, une étude montre que la supplémentation en *Lactobacillus acidophilus* diminue

l'infection en addition ou non à de l'oméprazole, mais la quantité de bactéries consommées n'est pas renseignée (122).

3.6 Infection par le VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'attaque aux lymphocytes T auxiliaires. À un stade avancé de l'infection, il est responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) rendant l'organisme vulnérable à de multiples infections opportunistes. Il existe deux types de ce virus : le VIH-1 et le VIH-2. Certaines des études incluses précisent que les patients sont affectés par le VIH-1, mais parfois, le simple terme VIH est employé. Cependant, le VIH-1 est responsable de la plupart des infections par le VIH dans le monde, en plus d'être plus virulent que le VIH-2, retrouvé essentiellement en Afrique de l'Ouest. On peut donc supposer qu'il s'agit, lorsque cela n'est pas précisé, d'une infection par le VIH-1.

Plusieurs des ingrédients étudiés sont bénéfiques chez des patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral. 3000 µg (120 000 UI) par mois de vitamine D3 (cholécalférol) diminuent les taux d'activation et d'épuisement des lymphocytes T auxiliaires ainsi que les taux d'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des monocytes (68). 200 µg/j de sélénium augmentent le nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang (100) (101) et diminuent les hospitalisations (102). 10 000 mg/j de spiruline augmentent le nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang et réduisent la charge virale (131). 500 mg/j d'extrait sec standardisé EPP-AF[®] obtenu à partir de propolis verte, apportant 77,96 mg de phénols et 35,5 mg de flavonoïdes, augmentent la prolifération des lymphocytes et l'expression du gène codant la protéine Foxp3 essentielle à l'activité des lymphocytes T régulateurs (132). Concernant le zinc, 15 mg/j chez des patients carencés en zinc permettent d'augmenter le nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang (91). Lors d'une étude chez des patients carencés en zinc, la consommation de 12 mg/j pour les femmes et 15 mg/j pour les hommes, pendant 18 mois, a diminué par 4 le risque d'échec immunologique (taux de lymphocytes T auxiliaires inférieur à 200 cellules/mm³), en plus de diminuer la diarrhée liée au VIH (93). Chez des patients carencés en zinc, 45,5 mg/j augmentent également le nombre de lymphocytes T auxiliaires dans le sang, en plus d'augmenter le taux plasmatique de thymuline active liée au zinc (92). Cette molécule, activée par le zinc, est impliquée dans la maturation des lymphocytes T (156). Enfin, 50 mg/j, et, chez des patients carencés en zinc, 45,5 mg/j, réduisent le risque d'infection opportuniste (83) (92).

3.7 Infections génitales

Chez des patientes carencées en vitamine D et atteintes d'une forme asymptomatique de vaginose bactérienne, la consommation de 50 µg/j (2000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) augmente le taux de guérison (73). Contre la candidose vaginale, 1500 mg/j de poudre d'ail déshydraté réduisent la gravité des symptômes (115). Contre les cervicites à *Chlamydia trachomatis*, 250 mg/j de vitamine C permettent de réduire la gravité des symptômes, en addition à un traitement classique (39). Une étude menée chez des patients atteints de prostatite bactérienne chronique montre qu'une supplémentation en zinc réduit la gravité des symptômes, en addition au traitement standard, mais son résumé ne renseigne pas la dose utilisée, et le document complet n'est pas disponible (90). Enfin, concernant les verrues génitales, 200 mg/j d'extrait sec standardisé de racines d'échinacées HPVADL18^{®1}, apportant 4 mg de polyphénols et 0,6 mg d'échinacosides, après un traitement au laser chez des hommes et des femmes, permettent de réduire le taux de rechute (110), tandis que 92 mg/j de zinc en addition aux traitements classiques chez des femmes atteintes de verrues vulvaires, réduit le taux de rechute (89).

¹ Mélange d'extraits secs (solvant d'extraction et DER non renseignés) de racines d'*E. purpurea* et d'*E. angustifolia*.

3.8 Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est une infection du foie durant plus de 6 mois causée par le virus de l'hépatite C. Il existe plusieurs génotypes et sous-types de ce virus. Le génotype 1 est le plus fréquent, mais aussi le plus résistant au traitement classique associant interféron alpha pégylé et ribavirine. Lors d'une étude menée chez des patients atteints du génotype 1 n'ayant pas répondu au traitement classique, la vitamine A, administrée à la dose journalière de 45 000 µg (150 000 UI) par mètre carré de surface corporelle pendant 12 semaines, a réduit la charge virale, en association ou non avec de l'interféron alpha 2a pégylé. Les résultats suggèrent une synergie entre les deux molécules (27). Concernant la vitamine D, deux études montrent une augmentation du taux de guérison en addition au traitement classique : l'une utilise 25 µg (1000 UI) par jour (forme non précisée) chez des patients atteints du génotype 1b (65), et l'autre utilise 50 µg (2000 UI) par jour de vitamine D3 (cholécalférol) chez des patients atteints majoritairement du génotype 1b (33 de génotype 1b et 3 de génotype 1a, dans le groupe traitement comme dans le groupe placebo) (66). Enfin, deux études montrent que la supplémentation en vitamine D de patients déficitaires, atteints de différents génotypes, diminue l'inflammation et la fibrogenèse hépatique, mais elles n'avaient pas pour objectif de montrer un bénéfice clinique (69) (70).

3.9 Paludisme

Dans une étude menée chez des femmes enceintes ghanéennes atteintes du paludisme, la consommation hebdomadaire de 3000 µg (10 000 UI) de vitamine A semble réduire la parasitémie placentaire. Néanmoins, cette étude souffre de plusieurs limitations et ne montre pas de bénéfice clinique (26).

4. LIMITES

Les limites de cette thèse sont inhérentes aux choix méthodologiques. Effectuer les recherches à l'aide d'une formule, bien que pratique et efficace pour cibler le sujet, expose au risque de passer à côté d'études qui seraient indexées de telle sorte qu'elles n'apparaissent pas dans les résultats du moteur de recherche. C'est d'ailleurs le cas pour l'étude correspondant à la référence n° 104, mal indexée par Pubmed, mais découverte en dehors.

Cette thèse est également limitée par le choix d'exclure les études dont les participants étaient atteints d'une pathologie non infectieuse, obésité comprise. Tout état pathologique pouvant influencer sur le fonctionnement de l'organisme, ce choix a pour objectif d'être certain que les effets démontrés dans cette thèse s'appliquent à la population générale, dans une certaine mesure, les études démontrant des effets chez des femmes enceintes, sportifs, personnes âgées et sujets carencés ayant tout de même été incluses. Néanmoins, ce choix réduit certainement le nombre de résultats disponibles concernant les ingrédients étudiés, et restreint peut-être leur diversité.

Certaines études s'intéressaient aux effets d'ingrédients utilisés uniquement en association. Les effets n'étant attribuables à aucun ingrédient précis, ces études ont été exclues. Ce choix a réduit le nombre de résultats disponibles.

Enfin, les études antérieures à 1990 furent exclues. Si ce choix assure une certaine homogénéité aux études incluses, il a néanmoins réduit le nombre de résultats disponibles. Cependant, cette limite ne semble pas l'avoir réduit de beaucoup. Concernant la vitamine C et la vitamine D, deux des ingrédients présentant le plus de résultats lors des recherches effectuées sur Pubmed, respectivement 16 études sur 207 et 2 études sur 347 sont antérieures à cette date, dont une seule montre, pour la vitamine C, un effet sur le système immunitaire : l'augmentation des leucocytes par la consommation de 100 mg/j (157). De plus, pour plusieurs des ingrédients étudiés ici, la recherche effectuée sur Pubmed n'a montré

aucune étude aussi ancienne, sans compter les ingrédients pour lesquels la recherche n'a trouvé aucun résultat, ce qui ne présume pas de leur absence d'effet.

5. PISTE DE REFLEXION : L'EFFET PLACEBO

En parallèle des résultats apportés par les études cliniques, on peut se questionner sur l'impact de l'effet placebo sur l'efficacité des compléments alimentaires dans le domaine des maladies infectieuses.

Une des études trouvées sur Pubmed lors de la phase de recherche suggère que croire aux bienfaits de l'échinacée améliore son efficacité dans le traitement du rhume. Des patients atteints d'un rhume depuis peu ont été répartis en 4 groupes : ceux qui ne recevaient rien, ceux qui recevaient un placebo sans être au courant, ceux qui recevaient de l'échinacée sans être au courant, et ceux qui recevaient de l'échinacée en étant au courant. Avant le début de l'intervention, les participants ont été invités à évaluer l'efficacité de l'échinacée, selon leur croyance personnelle, sur une échelle de 0 à 100. Bien que les résultats n'aient pas atteint la significativité statistique, parmi les patients croyant en l'échinacée (patients ayant attribué un score d'efficacité supérieur à 50/100) et ayant reçu des comprimés, la maladie était sensiblement plus courte et moins grave, que les comprimés contiennent ou non de l'échinacée (158).

CONCLUSION

Ce travail met en évidence des effets bénéfiques démontrés dans la prévention et/ou le traitement des maladies infectieuses chez les adultes pour plusieurs ingrédients disponibles dans les compléments alimentaires et médicaments non soumis à prescription médicale, en supplémentation orale : les vitamines A, C, D, le zinc, le sélénium, l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*), l'échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*) associée à l'échinacée pourpre, l'ail, *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium lactis*, la spiruline et la propolis. Ces effets sont synthétisés dans les Tableaux 13 et 14, ainsi que les posologies, effets indésirables et précautions d'emploi associés.

La relative innocuité de ces ingrédients (si les précautions d'emploi détaillées dans ce travail sont respectées et, concernant les plantes et la propolis, si un contrôle qualité est présent) ainsi que leur accessibilité, en font des alliés potentiellement utiles dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses chez l'adulte.

Tableau 13. Synthèse des effets bénéfiques démontrés des ingrédients étudiés dans la prévention des maladies infectieuses en supplémentation orale chez les adultes, posologies, effets indésirables et précautions d'emploi

Ingrédient	Population	Effets bénéfiques	Posologies	Effets indésirables et précautions d'emploi
Vitamine C	Adultes	Amélioration des défenses immunitaires	500 à 5000 mg/j d'acide ascorbique	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.
		Prévention des infections des voies respiratoires supérieures	600 à 1000 mg/j d'acide ascorbique ^a	
Vitamine D	Adultes	Prévention des infections des voies respiratoires supérieures	10 à 125 µg (400 à 5000 UI) par jour ^b Les études ont utilisé principalement la vitamine D3 (cholécalférol).	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.
			250 µg (10 000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) une fois par semaine	
	Prévention des infections aiguës des voies respiratoires	10 µg (400 UI) par jour de vitamine D3 (cholécalférol)		
	Personnes âgées	Diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques (en particulier chez les personnes carencées en vitamine D) et diminution du nombre d'hospitalisations prolongées pour infection	1500 µg (60 000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) une fois par mois	
Zinc	Personnes âgées	Amélioration des défenses immunitaires	25-45 mg/j de zinc élémentaire	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
Sélénium	Adultes	Amélioration des défenses immunitaires	92-100 µg/j de sélénium élémentaire ^c	Risque d'intoxication au-delà de 255 µg/j toutes sources confondues.

Échinacée pourpre (<i>Echinacea purpurea</i>)	Adultes	Prévention des infections des voies respiratoires supérieures	2,7 mL/j d'extrait hydro-alcoolique (57,3 % éthanol) correspondant à 2295 mg/j de parties aériennes fraîches (DER 1:12) et 121,5 mg/j de racines fraîches (DER 1:11)	Contre-indiqué en cas d'allergie aux Astéracées. Déconseillé en cas de troubles systémiques, immunitaires, atopie, chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes.
Ail (<i>Allium sativum</i>)	Adultes	Amélioration des défenses immunitaires	2560 mg/j d'extrait d'ail noir vieilli ^d	Contre-indiqué chez les personnes allergiques à l'ail ou traités par du saquinavir ou du ritonavir. Déconseillé chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes. Prudence chez les patients prenant des anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires.
		Prévention du rhume	2560 mg/j d'extrait d'ail noir vieilli ^d	
			Extrait sec apportant 54 µg/j d'allicine	
		Prévention de la grippe	2560 mg/j d'extrait d'ail noir vieilli ^d	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Adultes	Amélioration des défenses immunitaires	0,01 à 70 milliards d'UFC par jour	Déconseillé chez les patients en unité de soins intensifs, les nourrissons gravement malades, les patients hospitalisés après une opération et les patients immunodéprimés.
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Adultes	Amélioration des défenses immunitaires	5 à 300 milliards d'UFC par jour	

- Démonstré aux doses quotidiennes de 600 mg d'acide ascorbique chez des sujets sains, 1000 mg d'Ester-C® apportant 790 mg d'acide ascorbique et 9 mg de L-thréonate chez des sujets sains, et 1000 mg d'acide ascorbique chez des sujets carencés en vitamine C.
- Démonstré aux doses quotidiennes de 10 µg (400 UI) chez des sujets sains, 25 µg (1000 UI) pendant 4 semaines puis 10 µg (400 UI) pendant 8 semaines chez des militaires, et 125 µg (5000 UI) chez des soignants et chez des sportifs carencés en vitamine D suivis durant 4 semaines d'entraînement hivernal.
- Démonstré aux doses quotidiennes de 92 µg chez des sujets non carencés en sélénium et 100 µg chez des sujets carencés en sélénium.
- Extrait sec (DER 10:1) standardisé obtenu à partir de gousses vieilles durant deux ans et contenant 0,1 % de S-allylcystéine.

Tableau 14. Synthèse des effets bénéfiques démontrés des ingrédients étudiés dans le traitement des maladies infectieuses en supplémentation orale chez les adultes, posologies, effets indésirables et précautions d'emploi

Maladie	Ingrédient	Effets bénéfiques	Posologie	Effets indésirables et précautions d'emploi
Infections des voies respiratoires supérieures	<i>Echinacea purpurea</i> et <i>Echinacea angustifolia</i>	Réduction de la gravité des symptômes et de leur durée moyenne de 2 jours, chez des patients recrutés dès l'apparition des premiers symptômes	6 tasses/j d'une tisane contenant, par sachet, 1065 mg de poudre de parties aériennes d' <i>E. purpurea</i> , 37,5 mg d'extrait sec de racines d' <i>E. purpurea</i> (DER 6:1) et 30 mg de poudre de parties aériennes d' <i>E. angustifolia</i>	Contre-indiqué en cas d'allergie aux Astéracées. Déconseillé en cas de troubles systémiques, immunitaires, atopie, chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes.
	Propolis de type peuplier	Réduction de la durée des symptômes d'environ 2 jours	2 à 4 pulvérisations 3 fois par jour d'extrait hydro-alcoolique (40 % éthanol) contenant 15 mg/mL de polyphénols	
Rhume	Zinc	Réduction de la gravité des symptômes et de leur durée moyenne de 3,3 jours, chez des patients recrutés dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes	6 à 7 pastilles par jour contenant chacune 12,8 à 13,3 mg de zinc élémentaire, espacées de 2 heures	Mauvais goût, sécheresse buccale, nausées et constipation possibles.
		Réduction de la gravité des symptômes après 7 jours de traitement et de leur durée moyenne de 1,2 jours, chez des patients recrutés entre 1 et 2 jours après l'apparition des symptômes	8 pastilles par jour contenant chacune 23,7 mg de zinc élémentaire, espacées d'au moins 2 heures	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
	Échinacée pourpre (<i>Echinacea purpurea</i>)	Réduction de la gravité des symptômes chez des patients ayant débuté le traitement dès l'apparition du premier symptôme	Extrait hydro-alcoolique (40 % éthanol, DER 1,5-2,5:1) de la plante entière contenant 0,25 mg/mL d'alkylamides, 2,5 mg/mL d'acide chicorique et 25 mg/mL de polysaccharides 40 mL/j le premier jour puis 16 mL/j les jours suivants, répartis en plusieurs prises	Contre-indiqué en cas d'allergie aux Astéracées. Déconseillé en cas de troubles systémiques, immunitaires, atopie, chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes.
		Réduction de la durée moyenne des symptômes de 3 jours chez des patients recrutés dès l'apparition des premiers symptômes	5 mL de jus pressé de parties aériennes (DER 1,7–2,5:1) deux fois par jour	

Covid-19	Vitamine C	Allongement de la durée de survie moyenne de 4 jours chez des patients hospitalisés gravement malades	500 mg/j d'acide ascorbique	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.
	Vitamine D	Réduction du temps de récupération moyen de 3 jours pour la toux et de 5,5 jours pour l'agueusie, chez des patients atteints de formes légères à modérées et carencés en vitamine D	125 µg (5000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) par jour	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.
		Augmentation du taux de guérison chez des patients atteints de formes asymptomatiques à légères et carencés en vitamine D	1500 µg (60 000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) par jour jusqu'à atteindre une concentration sanguine en 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL, puis la même dose une fois par semaine	
		Réduction du taux d'admission en soins intensifs chez des patients hospitalisés	532 µg (21 280 UI) de calcifédiol le premier jour, suivis de 266 µg (10 640 UI) le troisième et septième jour, puis une fois par semaine	
	Zinc	Réduction de la durée moyenne des symptômes de 2 jours chez des patients atteints d'une forme simple	25 mg de zinc élémentaire deux fois par jour	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
		Réduction du taux d'admission en soins intensifs et de la durée moyenne d'hospitalisation de 3 jours		
Propolis verte du Brésil	Réduction de la durée moyenne d'hospitalisation de 5 à 6 jours	400 à 800 mg/j d'extrait sec apportant 54 à 108 mg de phénols et 21,2 à 42,4 mg de flavonoïdes		
Bronchite et broncho-pneumonie	Vitamine C	Réduction de la gravité des symptômes chez des personnes âgées hospitalisées et carencées en vitamine C	200 mg/j d'acide ascorbique	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.

Tuberculose	Vitamine D	Réduction de la gravité des symptômes, amélioration de l'efficacité du traitement et accélération de la guérison, en addition au traitement standard	10 à 125 µg (400 à 5000 UI) par jour Les études ont utilisé principalement la vitamine D3 (cholécalférol)	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.
		Renforcement des effets du traitement et accélération de la guérison chez les participants avec le génotype tt du polymorphisme TaqI du récepteur de la vitamine D	4 doses de 2500 µg (100 000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) sur 6 semaines	
Gingivite	Vitamine C	Réduction du saignement gingival	Croquer un comprimé de 500 mg d'acide ascorbique par jour	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.
	Vitamine D	Réduction de l'inflammation gingivale Les résultats sont progressifs et proportionnels à la dose : ils apparaissent dès 1 mois de traitement à 50 µg/j.	12,5 à 50 µg (500 à 2000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) par jour	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.
Verrues cutanées	Zinc	Guérison des verrues vulgaires, plantaires et planes récalcitrantes chez 61 % des patients après 1 mois de traitement et chez 87 % des patients après 2 mois	2,3 mg/kg/j de zinc élémentaire, sans dépasser 138 mg/j	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
	Propolis d'Égypte	Guérison des verrues vulgaires et planes chez respectivement 73 et 75 % des patients après 3 mois de traitement	500 mg/j de propolis pure	
Leishmaniose cutanée	Zinc	Guérison chez 84 à 97 % des patients après 45 jours de traitement	0,57 à 2,3 mg/kg/j de zinc élémentaire	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.

Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Vitamine C	Guérison chez 30 % des patients après 4 semaines de traitement	5000 mg/j d'acide ascorbique répartis en 4 prises	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.
		Augmentation du taux de guérison en addition à un traitement classique	500 mg/j d'acide ascorbique	
	Zinc	Augmentation du taux de guérison en addition à un traitement classique	34,5 à 69 mg/j de zinc élémentaire répartis en 2 prises	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		0,03 milliards d'UFC par jour	Déconseillé chez les patients en unité de soins intensifs, les nourrissons gravement malades, les patients hospitalisés après une opération et les patients immunodéprimés.
	<i>Bifidobacterium lactis</i>		7 milliards d'UFC par jour	
Infection par le VIH-1	Vitamine D	Réduction de la gravité de la maladie en addition à un traitement antirétroviral	3000 µg (120 000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) par mois	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.
	Zinc	Réduction de la gravité de la maladie chez des patients carencés en zinc, en addition à un traitement antirétroviral	12-15 mg/j de zinc élémentaire ^a	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
		Réduction du risque d'infection opportuniste	45-50 mg/j de zinc élémentaire ^b	
	Sélénium	Réduction de la gravité de la maladie en addition à un traitement antirétroviral	200 µg/j de sélénium élémentaire	Risque d'intoxication au-delà de 255 µg/j toutes sources confondues.
	Spiruline		10 000 mg/j	
	Propolis verte du Brésil		500 mg/j d'extrait sec apportant 77,96 mg de phénols et 35,5 mg de flavonoïdes	
Vaginose bactérienne asymptomatique	Vitamine D	Augmentation du taux de guérison chez des patientes carencées en vitamine D	50 µg (2000 UI) de vitamine D3 (cholécalférol) par jour	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.

Candidose vaginale	Ail (bulbe) (<i>Allium sativum</i>)	Réduction de la gravité des symptômes	1500 mg/j de poudre d'ail déshydraté	Contre-indiqué chez les personnes allergiques à l'ail ou traités par du saquinavir ou du ritonavir. Déconseillé chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes. Prudence chez les patients prenant des anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires.
Verrues génitales	Zinc	Réduction du taux de rechute, en addition aux traitements classiques, chez des femmes atteintes de verrues vulvaires	92 mg/j de zinc élémentaire	Risque de carence en cuivre au-delà de 25 mg/j toutes sources confondues.
	<i>Echinacea purpurea</i> et <i>Echinacea angustifolia</i>	Réduction du taux de rechute après traitement au laser	200 mg/j d'un mélange d'extraits secs de racines d' <i>E. purpurea</i> et d' <i>E. angustifolia</i> , apportant 4 mg de polyphénols et 0,6 mg d'échinacosides	Contre-indiqué en cas d'allergie aux Astéracées. Déconseillé en cas de troubles systémiques, immunitaires, atopie, chez les moins de 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes.
Cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i>	Vitamine C	Réduction de la gravité des symptômes en addition à un traitement classique	250 mg/j d'acide ascorbique	Troubles gastro-intestinaux possibles à partir de 1000 mg par prise : préférer une forme tamponnée ou prendre après un repas.
Hépatite C chronique	Vitamine A	Réduction de la gravité de la maladie chez des patients atteints du génotype 1	45 000 µg (150 000 UI) par mètre carré de surface corporelle et par jour	Déconseillé chez la femme enceinte et la femme ménopausée.
	Vitamine D	Augmentation du taux de guérison chez des patients atteints du génotype 1b, en addition au traitement classique	25 à 50 µg (1000 à 2000 UI) par jour	Risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au-delà de 100 µg (4000 UI) par jour toutes sources confondues.

- a. Démonstré aux doses quotidiennes de 12 mg chez des femmes et 15 mg chez des hommes et des femmes.
- b. Démonstré aux doses quotidiennes de 45 mg chez des patients carencés en zinc et 50 mg chez des patients non carencés en zinc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Synadiet. Chiffres clés 2017 du marché des compléments alimentaires en France. <https://www.synadiet.org/app/uploads/2022/11/Chiffres-cles-2017.pdf> [En ligne]. Mars 2018. Consulté en juin 2023.
2. Synadiet. Chiffres clés 2019 du marché des compléments alimentaires en France. https://www.synadiet.org/app/uploads/2022/12/20200528_chiffres_cles_2019_vf.pdf [En ligne]. 2020. Consulté en juin 2023.
3. Synadiet. Le marché des compléments alimentaires : Chiffres de l'année 2020. https://www.synadiet.org/app/uploads/2021/04/20210216_synadiet_chiffres_cles_2020_vf_externes-1.pdf [En ligne]. 2021. Consulté en juin 2023.
4. Synadiet. Le marché des compléments alimentaires : Chiffres de l'année 2022. <https://www.synadiet.org/app/uploads/2023/04/Chiffres-du-marche-2022.pdf> [En ligne]. 2023. Consulté en juin 2023.
5. Synadiet. Baromètre 2023 de la consommation des compléments alimentaires en France. <https://www.synadiet.org/app/uploads/2023/04/Observatoire-2023.pdf> [En ligne]. Mars 2023. Consulté en juin 2023.
6. Ministère de l'Économie et des Finances. Liste des compléments alimentaires déclarés. https://data.economie.gouv.fr/explore/dataset/liste-des-complements-alimentaires-declares/table/?disjunctive.autres_ingredients&disjunctive.objectif_effet [En ligne]. Consulté en décembre 2022.
7. EMA. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-echinacea-purpurea-l-moench-herba-recens_en.pdf [En ligne]. Novembre 2015. Consulté en décembre 2022 et en août 2023.
8. EMA. European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-onechinacea-purpurea-l-moench-radix-revision-1_en.pdf [En ligne]. Mai 2017. Consulté en décembre 2022 et en août 2023.
9. EMA. European Union herbal monograph on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., radix. <https://www.fitoterapia.net/archivos/201809/wc500253934.pdf?1> [En ligne]. Juin 2018. Consulté en juillet 2023.
10. EMA. Community herbal monograph on *Echinacea angustifolia* DC., radix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-echinaceae-angustifolia-dc-radix_en.pdf [En ligne]. Mars 2011. Consulté en décembre 2022 et en août 2023.
11. EMA. European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf [En ligne]. Juillet 2017. Consulté en décembre 2022 et en août 2023.
12. EMA. Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-thymus-vulgaris-l-and-thymus-zygis-l-herba_en.pdf [En ligne]. Novembre 2013. Consulté en décembre 2022.
13. Rondanelli M., Miccono A., Lamburghini S., et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018 Apr 29:2018:5813095.

14. Pecora F., Persico F., Argentiero A., et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020 Oct 20;12(10):3198.
15. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1):236.
16. Commission européenne. Règlement No 432/2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0432> [En ligne]. Mai 2012. Consulté en décembre 2022.
17. Siddiqui F.Q., Ahmad M.M., Kakar F., et al. The role of vitamin A in enhancing humoral immunity produced by antirabies vaccine. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2001 Jul-Sep;7(4-5):799-804.
18. Farhangi M.A., Saboor-Yaraghi A.A., Keshavarz A. Vitamin A supplementation reduces the Th17-Treg - Related cytokines in obese and non-obese women. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016 Feb;60(1):29-35.
19. Farhangi M.A., Keshavarz S.A., Eshraghian M. et al. Vitamin A supplementation and serum Th1- and Th2-associated cytokine response in women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2013;32(4):280-5.
20. Ahmad S.M., Haskell M.J., Raqib R., Stephensen C.B. Men with low vitamin A stores respond adequately to primary yellow fever and secondary tetanus toxoid vaccination. *Journal of Nutrition*. 2008 Nov;138(11):2276-83.
21. Ahmad S.M., Haskell M.J., Raqib R., Stephensen C.B. Vitamin A status is associated with T-cell responses in Bangladeshi men. *British Journal of Nutrition*. 2009 Sep;102(6):797-802.
22. Ahmad S.M., Haskell M.J., Raqib R., Stephensen C.B. Markers of innate immune function are associated with vitamin A stores in men. *Journal of Nutrition*. 2009 Feb;139(2):377-85.
23. Fortes C., Forastiere F., Agabiti N., et al. The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998 Jan;46(1):19-26.
24. Ahmad S.M., Alam M.J., Khanam A., et al. Vitamin A Supplementation during Pregnancy Enhances Pandemic H1N1 Vaccine Response in Mothers, but Enhancement of Transplacental Antibody Transfer May Depend on When Mothers Are Vaccinated during Pregnancy. *Journal of Nutrition*. 2018 Dec 1;148(12):1968-1975.
25. Christian P., Labrique A.B., Ali H., et al. Maternal vitamin A and β -carotene supplementation and risk of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial in rural Bangladesh. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Dec;94(6):1643-9.
26. Cox S.E., Staalsoe T., Arthur P., et al. Maternal vitamin A supplementation and immunity to malaria in pregnancy in Ghanaian primigravids. *Tropical Medicine and International Health*. 2005 Dec;10(12):1286-97.
27. Böcher W.O., Wallasch C., Höhler T., Galle P.R. All-trans retinoic acid for treatment of chronic hepatitis C. *Liver International*. 2008 Mar;28(3):347-54.
28. Siddiqua T.J., Ahmad S.M., Ahsan K.B., et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *European Journal of Nutrition*. 2016 Feb;55(1):281-93.
29. Vojdani A., Bazargan M., Vojdani E., Wright J. New evidence for antioxidant properties of vitamin C. *Cancer Detection and Prevention*. 2000;24(6):508-23.

30. Straten M.V., Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Advances in Therapy*. 2002 May-Jun;19(3):151-9.
31. Peters E.M., Goetzsche J.M., Grobbelaar B., Noakes T.D. Vitamin C supplementation reduces the incidence of postrace symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993 Feb;57(2):170-4.
32. Johnston C.S., Barkyoumb G.M., Schumacher S.S. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2014 Jul 9;6(7):2572-83.
33. Amaliya A., Risdiana A.S., Van der Velden U. Effect of guava and vitamin C supplementation on experimental gingivitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018 Aug;45(8):959-967.
34. Ochoa-Brust G.J., Fernández A.R., Villanueva-Ruiz G.J., et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(7):783-7.
35. Hunt C., Chakravorty N.K., Annan G., et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1994;64(3):212-9.
36. Majidi N., Rabbani F., Gholami S., et al. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Immunology*. 2021 Dec 15:12:717816.
37. Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniarz E., et al. Effects of high dose vitamin C treatment on *Helicobacter pylori* infection and total vitamin C concentration in gastric juice. *European Journal of Cancer Prevention*. 1998 Dec;7(6):449-54.
38. Zojaji H., Talaie R., Mirsattari D., et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Digestive and Liver Disease*. 2009 Sep;41(9):644-7.
39. Khajehei M., Keshavarz T., Tabatabaee H.R. Randomised double-blind trial of the effect of vitamin C on dyspareunia and vaginal discharge in women receiving doxycycline and triple sulfa for chlamydial cervicitis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009 Oct;49(5):525-30.
40. Gokhale N.H., Acharya A.B., Patil V.S., et al. A short-term evaluation of the relationship between plasma ascorbic acid levels and periodontal disease in systemically healthy and type 2 diabetes mellitus subjects. *Journal of Dietary Supplements*. 2013 Jun;10(2):93-104.
41. Bock G., Prietl B., Mader J.K., et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011 Nov;27(8):942-5.
42. Prietl B., Treiber G., Mader J.K., et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *European Journal of Nutrition*. 2014 Apr;53(3):751-9.
43. Zerofsky M.S., Jacoby B.N., Pedersen T.L., Stephensen C.B. Daily Cholecalciferol Supplementation during Pregnancy Alters Markers of Regulatory Immunity, Inflammation, and Clinical Outcomes in a Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition*. 2016 Nov;146(11):2388-2397.
44. Goodall E.C., Granados A.C., Luinstra K., et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2014 May 19:14:273.

45. Van Helmond N., Brobyn T.L., LaRiccia P.J., et al. Vitamin D3 Supplementation at 5000 IU Daily for the Prevention of Influenza-like Illness in Healthcare Workers: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022 Dec 30;15(1):180.
46. Shimizu Y., Ito Y., Yui K., Egawa K., Orimo H. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 Reduces Duration and Severity of Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2018;22(4):491-500.
47. Martineau A.R., Hanifa Y., Witt K.D., et al. Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax*. 2015 Oct;70(10):953-60.
48. Shimizu Y., Ito Y., Uotsu N., Yui K. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 May Reduce the Severity of Upper Respiratory Tract Infection: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. *Nutrients*. 2020 Dec 8;12(12):3769.
49. Laaksi I., Ruohola J.-P., Mattila V., et al. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010 Sep 1;202(5):809-14.
50. He C.-S., Fraser W., Tang J., et al. The effect of 14 weeks of vitamin D3 supplementation on antimicrobial peptides and proteins in athletes. *Journal of Sports Sciences*. 2016;34(1):67-74.
51. Harrison S.E., Oliver S.J., Kashi S., et al. Influence of Vitamin D Supplementation by Simulated Sunlight or Oral D3 on Respiratory Infection during Military Training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2021 Jul 1;53(7):1505-1516.
52. Jung H.C., Seo M.-W., Lee S., et al. Vitamin D₃ Supplementation Reduces the Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection during Winter Training in Vitamin D-Insufficient Taekwondo Athletes: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 Sep 14;15(9):2003.
53. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K., et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017 Mar;65(3):496-503.
54. Pham H., Waterhouse M., Baxter C., et al. Vitamin D Supplementation and Antibiotic Use in Older Australian Adults: An Analysis of Data From the D-Health Trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 Sep 21;226(6):949-957.
55. Pham H., Waterhouse M., Baxter C., et al. Vitamin D supplementation and hospitalization for infection in older adults: A post-hoc analysis of data from the Australian D-Health Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2023 Feb;117(2):350-356.
56. Goncalves-Mendes N., Talvas J., Dualé C., et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in Immunology*. 2019 Feb 8;10:65.
57. Bueloni-Dias F.N., Orsatti C.L., Cangussu L.M., et al. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018 Aug;25(8):897-903.
58. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Stöcklin E., et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 Jan;27(1):160-9.
59. Coussens A.K., Wilkinson R.J., Hanifa Y., et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012 Sep 18;109(38):15449-54.
60. Castillo M.E., Costa L.M.E., Barrios J.M.V., et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and

- mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020 Oct;203:105751.
61. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M.M., et al. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLOS One*. 2015 Sep 22;10(9):e0138340.
 62. Hasanain A.F.A., Zayed A.A.-A.H., Abd-Ellatief B., Nafee A.M.A. Efficacy and safety of cholecalciferol-augmented anti-tuberculosis therapy for treatment of naïve patients with pulmonary tuberculosis: A randomized, controlled, clinical study. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019 Jan;66(1):111-117.
 63. Wang J., Xiong K., Wang Q., et al. Adjunctive vitamin A and D during pulmonary tuberculosis treatment: a randomized controlled trial with a 2 × 2 factorial design. *Food & Function*. 2020 May 1;11(5):4672-4681.
 64. Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H., et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):242-50.
 65. Yokoyama S., Takahashi S., Kawakami Y., et al. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014 May;21(5):348-56.
 66. Abu-Mouch S., Fireman Z., Jarchovsky J., et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2011 Dec 21;17(47):5184-90.
 67. Hiremath V.P., Rao C.B., Naik V., Prasad K.V. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2013;11(1):61-9.
 68. Eckard A.R., O'Riordan M.A., Rosebush J.C., et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antiviral Therapy*. 2018;23(4):315-324.
 69. Komolmit P., Charoensuk K., Thanapirom K., et al. Correction of vitamin D deficiency facilitated suppression of IP-10 and DPP IV levels in patients with chronic hepatitis C: A randomised double-blinded, placebo-control trial. *PLOS One*. 2017 Apr 4;12(4):e0174608.
 70. Komolmit P., Kimtrakool S., Suksawatamnuay S., et al. Vitamin D supplementation improves serum markers associated with hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis C patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scientific Reports*. 2017 Aug 21;7(1):8905.
 71. Rastogi A., Bhansali A., Khare N., et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2022 Feb;98(1156):87-90.
 72. Sabico S., Enami M.A., Sheshah E., et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):2170.
 73. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R., et al. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian Journal of Medical Research*. 2015 Jun;141(6):799-806.
 74. Karlsen T.H., Sommerfelt H., Klomstad S., et al. Intestinal and systemic immune responses to an oral cholera toxoid B subunit whole-cell vaccine administered during zinc supplementation. *Infection and Immunity*. 2003 Jul;71(7):3909-13.
 75. Prasad A.S., Bao B., Beck F.W.J., Kucuk O., Sarkar F.H. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004 Oct 15;37(8):1182-90.

76. Prasad A.S., Beck F.W.J., Bao B., et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007 Mar;85(3):837-44.
77. Barnett J.B., Dao M.C., Hamer D.H., et al. Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Mar;103(3):942-51.
78. Prasad A.S., Fitzgerald J.T., Bao B., et al. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000 Aug 15;133(4):245-52.
79. Prasad A.S., Beck F.W.J., Bao B., et al. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *Journal of Infectious Diseases*. 2008 Mar 15;197(6):795-802.
80. Mossad S.B., Macknin M.L., Medendorp S.V., Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Internal Medicine*. 1996 Jul 15;125(2):81-8.
81. Godfrey J.C., Sloane B.C., Smith D.S., et al. Zinc gluconate and the common cold: a controlled clinical study. *Journal of International Medical Research*. 1992 Jun;20(3):234-46.
82. Abdallah S.B., Mhalla Y., Trabelsi I., et al. Twice-Daily Oral Zinc in the Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jan 13;76(2):185-191. Correction : 2023 Apr 17;76(8):1532.
83. Hadadi A., Ostovar A., Noor B.E., et al. The effect of selenium and zinc on CD4(+) count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial. *Acta Clinica Belgica*. 2020 Jun;75(3):170-176.
84. Tan B., Luo H.-Q., Xu H., et al. Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated gastritis: A prospective, multicenter, randomized clinical trial. *PLOS One*. 2017 Apr 13;12(4):e0175625.
85. Kashimura H., Suzuki K., Hassan M., et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999 Apr;13(4):483-7.
86. Al-Gurairi F.T., Al-Waiz M., Sharquie K.E. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2002 Mar;146(3):423-31.
87. Yaghoobi R., Sadighha A., Baktash D. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Apr;60(4):706-8.
88. Sharquie K.E., Najim R.A., Farjou I.B., Al-Timimi D.J. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001 Jan;26(1):21-6.
89. Akhavan S., Mohammadi S.R., Gillani M.M., et al. Efficacy of combination therapy of oral zinc sulfate with imiquimod, podophyllin or cryotherapy in the treatment of vulvar warts. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014 Oct;40(10):2110-3.
90. Deng C., Zheng B., She S. Clinical study of zinc for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *National journal of andrology*. 2004 May;10(5):368-70.
91. Asdamongkol N., Phanachet P., Sungkanuparph S. Low plasma zinc levels and immunological responses to zinc supplementation in HIV-infected patients with immunological discordance after antiretroviral therapy. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2013;66(6):469-74.

92. Mocchegiani E., Veccia S., Ancarani F., et al. Benefit of oral zinc supplementation as an adjunct to zidovudine (AZT) therapy against opportunistic infections in AIDS. *International Immunopharmacology*. 1995 Sep;17(9):719-27.
93. Baum M.K., Lai S., Sales S., et al. Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Jun 15;50(12):1653-60.
94. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Wishe H.I., et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biological Trace Element Research*. 1994 Apr-May;41(1-2):115-27.
95. Roy M., Kiremidjian-Schumacher L., Wishe H.I., et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biological Trace Element Research*. 1994 Apr-May;41(1-2):103-14.
96. Heidar Z., Hamzepour N., Modarres S.Z., et al. The Effects of Selenium Supplementation on Clinical Symptoms and Gene Expression Related to Inflammation and Vascular Endothelial Growth Factor in Infertile Women Candidate for In Vitro Fertilization. *Biological Trace Element Research*. 2020 Feb;193(2):319-325.
97. Hawkes W.C., Hwang A., Alkan Z. The effect of selenium supplementation on DTH skin responses in healthy North American men. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2009;23(4):272-80.
98. Broome C.S., McArdle F., Kyle J.A.M., et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Jul;80(1):154-62.
99. Ivory K., Prieto E., Spinks C., et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical Nutrition*. 2017 Apr;36(2):407-415.
100. Hurwitz B.E., Klaus J.R., Llabre M.M. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*. 2007 Jan 22;167(2):148-54.
101. Kamwesiga J., Mutabazi V., Kayumba J., et al. Effect of selenium supplementation on CD4+ T-cell recovery, viral suppression and morbidity of HIV-infected patients in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2015 Jun 1;29(9):1045-52.
102. Burbano X., Miguez-Burbano M.J., McCollister K., et al. Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants. *HIV Clinical Trials*. 2002 Nov-Dec;3(6):483-91.
103. Hall H., Fahlman M.M., Engels H.J. Echinacea purpurea and mucosal immunity. *International Journal of Sports Medicine*. 2007 Sep;28(9):792-7.
104. Kim L.S., Waters R.F., Burkholder M. Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Medicine Review*. 2002 Apr;7(2):138-49.
105. Woelkart K., Marth E., Suter A., et al. Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interaction with the immune system. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006 Sep;44(9):401-8.
106. Jawad M., Schoop R., Suter A., Klein P., Eccles R. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:841315.
107. Goel V., Lovlin R., Barton R., et al. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2004 Feb;29(1):75-83.

108. Schulten B., Bulitta M., Ballering-Brühl B., et al. Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. *Drug Research*. 2001;51(7):563-8.
109. Lindenmuth G.F., Lindenmuth E.B. The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2000 Aug;6(4):327-34.
110. De Rosa N., Giampaolino P., Lavitola G., et al. Effect of Immunomodulatory Supplements Based on Echinacea Angustifolia and Echinacea Purpurea on the Posttreatment Relapse Incidence of Genital Condylomatosis: A Prospective Randomized Study. *BioMed Research International*. 2019 Apr 11:2019:3548396.
111. Nantz M.P., Rowe C.A., Muller C.E., et al. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clinical Nutrition*. 2012 Jun;31(3):337-44.
112. Alma E., Eken A., Ercil H., et al. The effect of garlic powder on human urinary cytokine excretion. *Urology Journal*. 2014 Mar 4;11(1):1308-15.
113. Charron C.S., Dawson H.D., Albaugh G.P., et al. A Single Meal Containing Raw, Crushed Garlic Influences Expression of Immunity- and Cancer-Related Genes in Whole Blood of Humans. *Journal of Nutrition*. 2015 Nov;145(11):2448-55.
114. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Advances in Therapy*. 2001 Jul-Aug;18(4):189-93.
115. Ebrahimi F., Dolatian M., Moatar F., Majd H.A. Comparison of the therapeutic effects of Garcin[®] and fluconazole on Candida vaginitis. *Singapore Medical Journal*. 2015 Oct;56(10):567-72.
116. Schiffrin E.J., Rochat F., Link-Amster H. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *Journal of Dairy Science*. 1995 Mar;78(3):491-7.
117. Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P., Aeschlimann J.M., Schiffrin E.J. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *Journal of Dairy Science*. 1999 May;82(5):863-9.
118. De Vrese M., Rautenberg P., Laue C. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European Journal of Nutrition*. 2005 Oct;44(7):406-13.
119. Paineau D., Carcano D., Leyer G., et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2008 Jun;53(1):107-13.
120. Hilton E., Isenberg H.D., Alperstein A., et al. Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. *Annals of Internal Medicine*. 1992 Mar 1;116(5):353-7.
121. Du Y.-Q., Su T., Fan J.-G., et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2012 Nov 21;18(43):6302-7.
122. Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1 on Helicobacter pylori infection in humans. *Digestion*. 1999;60(3):203-9.
123. Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000 Nov;54(11):849-55.

124. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001 Dec;74(6):833-9.
125. Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000 Mar;54(3):263-7.
126. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L., et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection - a randomised controlled trial. *Beneficial Microbes*. 2017 Apr 26;8(2):207-215.
127. Kuru B.E., Laleman I., Yalnızoğlu T., et al. The Influence of a *Bifidobacterium animalis* Probiotic on Gingival Health: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2017 Nov;88(11):1115-1123.
128. Çekin A.H., Şahintürk Y., Harmandar F.A., et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017 Jan;28(1):3-11.
129. Juskiewicz A., Basta P., Petriczko E., et al. An attempt to induce an immunomodulatory effect in rowers with spirulina extract. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2018 Feb 20:15:9.
130. Park H.J., Lee Y.J., Ryu H.K., et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study to establish the effects of spirulina in elderly Koreans. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008;52(4):322-8.
131. Ngo-Matip M.-E., Pieme C.A., Azabji-Kenfack M., et al. Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Journal of Nutrition*. 2015 Jul 21:14:70.
132. Conte L., Tasca K.I., Santiago K.B., et al. Propolis increases Foxp3 expression and lymphocyte proliferation in HIV-infected people: A randomized, double blind, parallel-group and placebo-controlled study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021 Oct:142:111984.
133. Esposito C., Garzarella U., Bocchino B., et al. A standardized polyphenol mixture extracted from poplar-type propolis for remission of symptoms of uncomplicated upper respiratory tract infection (URTI): A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2021 Jan:80:153368.
134. Silveira M.A.D., De Jong D., Beretta A.A., et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021 Jun:138:111526.
135. Zedan H., Hofny E.R.M., Ismail S.A. Propolis as an alternative treatment for cutaneous warts. *International Journal of Dermatology*. 2009 Nov;48(11):1246-9.
136. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf> [En ligne]. Février 2006. Consulté en juin 2023.
137. Miller D.R., Hayes K.C. Vitamin excess and toxicity. *Nutritional Toxicology*. 1982;1:81-133.
138. EFSA. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA Journal*. 2023 Aug;21(8):1-219.
139. Heikinheimo R.J., Inkovaara J.A., Harju E.J., et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcified Tissue International*. 1992 Aug;51(2):105-10.

140. Coles J., Hamdy R., Bocquet H., et al. The treatment of biochemical osteomalacia. XIII International Congress of Gerontology (abstracts). New York. 1985, p 147. Citée dans Heikinheimo et al. (référence n° 140).
141. EFSA. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA Journal*. 2023 Jan;21(1):7704:194.
142. Didari T., Solki S., Mozaffari S. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014 Feb;13(2):227-39.
143. Karkos P.D., Leong S.C., Karkos C.D., et al. Spirulina in Clinical Practice: Evidence-Based Human Applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011:2011:531053.
144. Azonwade F., Mabanza-Banza B., Le Ray A.-M., et al. Chemodiversity of propolis samples collected in various areas of Benin and Congo: Chromatographic profiling and chemical characterization guided by ¹³C NMR dereplication. *Phytochemical Analysis*. 2023 Jun;34(4):461-475.
145. Braakhuis A. Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. *Nutrients*. 2019 Nov 8;11(11):2705.
146. Castaldo S., Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*. 2002 Nov;73 Suppl 1:S1-6.
147. EMA. List of references supporting the assessment of *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-references/final-list-references-supporting-assessment-echinacea-purpurea-l-moench-herba-recens_en.pdf [En ligne]. Novembre 2014. Consulté en juillet 2023.
148. Shah S.A., Sander S., White C.M., et al. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2007 Jul;7(7):473-80.
149. Hoheisel O., Sandberg M., Bertram S., et al. Echinaguard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Research*. 1997;9:261-69. Citée dans Shah et al. (référence n° 148).
150. Berg A., Northoff H., König D., et al. Influence of echinacin (EC31) treatment on the exercise-induced immune response in athletes. *Journal of Clinical Research*. 1998;1:367-80. Citée dans Shah et al. (référence n° 148).
151. Grimm W., Müller H.H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *American Journal of Medicine*. 1999 Feb;106(2):138-43.
152. Sperber S.J., Shah L.P., Gilbert R.D., Ritchey T.W., Monto A.S. *Echinacea purpurea* for prevention of experimental rhinovirus colds. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 May 15;38(10):1367-71.
153. Melchart D., Walther E., Linde K., Brandmaier R., Lersch C. *Echinacea* root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Archives of Family Medicine*. 1998 Nov-Dec;7(6):541-5.
154. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014 Sep 4;6(10):a016295.
155. Coventry J., Griffiths G., Scully C., Tonetti M. ABC of oral health : Periodontal disease. *British Medical Journal*. 2000 Jul 1;321(7252):36-9.
156. Dardenne M., Pléau J.M., Nabarra B., et al. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982 Sep;79(17):5370-3.
157. Malone H.E., Kevany J.P., Scott J.M., et al. Ascorbic acid supplementation: its effects on body iron stores and white blood cells. *Irish Journal of Medical Science*. 1986 Mar;155(3):74-9.

158. Barrett B., Brown R., Raket D., et al. Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Annals of Family Medicine*. 2011 Jul-Aug;9(4):312-22.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Formules entrées dans le moteur de recherche Pubmed	15
Tableau 2. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine A, participants et interventions	17
Tableau 3. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine C, participants et interventions	18
Tableau 4. Synthèse des résultats des études incluses concernant la vitamine D, participants et interventions	19
Tableau 5. Synthèse des résultats des études incluses concernant le zinc, participants et interventions	22
Tableau 6. Synthèse des résultats des études incluses concernant le sélénium, participants et interventions	24
Tableau 7. Synthèse des résultats des études incluses concernant les échinacées, participants et interventions	26
Tableau 8. Synthèse des résultats des études incluses concernant l'ail, participants et interventions	27
Tableau 9. Synthèse des résultats des études incluses concernant Lactobacillus acidophilus, participants et interventions	28
Tableau 10. Synthèse des résultats des études incluses concernant Bifidobacterium lactis, participants et interventions	28
Tableau 11. Synthèse des résultats des études incluses concernant la spiruline, participants et interventions	29
Tableau 12. Synthèse des résultats des études incluses concernant la propolis, participants et interventions	30
Tableau 13. Synthèse des effets bénéfiques démontrés des ingrédients étudiés dans la prévention des maladies infectieuses en supplémentation orale chez les adultes, posologies, formes, effets indésirables et précautions d'emploi	46
Tableau 14. Synthèse des effets bénéfiques démontrés des ingrédients étudiés dans le traitement des maladies infectieuses en supplémentation orale chez les adultes, posologies, formes, effets indésirables et précautions d'emploi	48

TABLE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Classement des 10 ingrédients les plus retrouvés dans les compositions des compléments alimentaires visant à stimuler l'immunité déclarés en France depuis le 26 avril 2016 (décembre 2022)	13
Graphique 2. Aperçu des 5 espèces probiotiques les plus retrouvées dans les compositions de 17 spécialités pour adulte visant à stimuler l'immunité, présentes sur le marché français en ligne en décembre 2022	14

Badin de Montjoye Tristan

Intérêt des compléments alimentaires et médicaments non soumis à prescription médicale dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses chez l'adulte en France

RÉSUMÉ

Contexte : Les compléments alimentaires visant à stimuler l'immunité sont en vogue en France. Ces produits, ainsi que les médicaments non soumis à prescription médicale, représentent une option thérapeutique intéressante dans la lutte contre les maladies infectieuses. Malheureusement, il existe peu de références concernant leur usage dans ce domaine.

Objectif : Évaluer, en se basant sur des données cliniques, l'intérêt de 21 ingrédients présents dans ces produits, dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses chez l'adulte, en supplémentation orale : vitamine A, vitamine B6, vitamine B9, vitamine B12, vitamine C, vitamine D, zinc, fer, cuivre, sélénium, échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*), échinacée à feuilles étroites (*Echinacea angustifolia*), échinacée pâle (*Echinacea pallida*), ail, thym, acérola, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, spiruline, propolis, gelée royale.

Méthodes : À l'aide d'une stratégie prédéfinie, la recherche de données a été effectuée dans Medline, de décembre 2022 à février 2023. Des essais contrôlés randomisés datant de 1990 ou postérieurs ont été inclus.

Résultats : 122 études ont été incluses, mais aucune concernant les vitamines B6, B9, le fer, le cuivre, le thym, l'acérola et la gelée royale.

Conclusions : Ce travail met en évidence des effets bénéfiques démontrés pour 12 ingrédients. Leur relative innocuité et leur accessibilité en font des alliés potentiellement utiles dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses chez l'adulte.

Mots-clés : compléments alimentaires, médicaments non soumis à prescription médicale, maladies infectieuses, infections, prévention, traitement, système immunitaire, immunité

Benefit of food supplements and non-prescription medicines in the prevention and treatment of infectious diseases in adults in France

ABSTRACT

Background: Food supplements aimed at stimulating immunity are popular in France. These products, as well as non-prescription medicines, represent an interesting therapeutic option in the fight against infectious diseases. Unfortunately, there are few references regarding their use in this area.

Objective: Evaluate, based on clinical data, the benefit of 21 ingredients present in these products, in the prevention and treatment of infectious diseases in adults, as oral supplements: vitamin A, vitamin B6, vitamin B9, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, zinc, iron, copper, selenium, purple coneflower (*Echinacea purpurea*), narrow-leaved purple coneflower (*Echinacea angustifolia*), pale purple coneflower (*Echinacea pallida*), garlic, thyme, acerola, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, spirulina, propolis, royal jelly.

Methods: Using a predefined strategy, Medline was searched for data from December 2022 to February 2023. Randomized controlled trials dating from 1990 or later were included.

Results: 122 studies were included, but none regarding vitamins B6, B9, iron, copper, thyme, acerola and royal jelly.

Conclusions: This work highlights demonstrated beneficial effects for 12 ingredients. Their relative safety and accessibility make them potentially useful allies in the prevention and treatment of infectious diseases in adults.

Keywords: food supplements, dietary supplements, non-prescription medicines, infectious diseases, infections, prevention, treatment, immune system, immunity