

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019/TOU3/2064

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

BORDENEUVE Hélène

**OLIGOELEMENTS (ZINC ET SELENIUM) ET  
ALIMENTATION : DANS QUEL CADRE PROPOSER  
UNE SUPPLEMENTATION ?**

*26 septembre 2019*

Directeur de thèse : Docteur CABOU Cendrine

**JURY**

Président : Professeur CAMPISTRON Gérard, Professeur émérite de Physiologie  
1er assesseur : Docteur CABOU Cendrine, Maître de conférences des Universités  
2ème assesseur : Docteur LABORDE Christine, Pharmacienne

---

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> janvier 2019

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

# **REMERCIEMENTS**

## ***A Monsieur Campistron,***

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury et pour le temps que vous avez consacré à la réponse de mes nombreuses sollicitations au cours de ces derniers mois.

## ***A Madame Cabou,***

Un énorme merci d'avoir repris le flambeau après toutes ces épreuves, de m'avoir accompagnée et encouragée, pendant le DU et ces derniers mois de thèse. Merci d'avoir pris le temps de me relire et de me corriger, même dans l'urgence. J'espère que le résultat est à la hauteur de vos attentes.

## ***A Christine, et l'équipe de la pharmacie des Arcades***

Merci d'avoir accepté de prendre cette place dans mon jury et pour tous les encouragements que vous avez eu à mon égard. J'ai passé six mois formidables auprès de vous et j'espère que les prochains stagiaires sauront mesurer la chance qu'ils ont de venir chez vous.

## ***Aux copains, de tous horizons,***

Marie-Sophie, qui, malgré la distance et son emploi du temps surchargé, reste toujours à mes côtés et est d'un soutien indéfectible. Mes petites Audrey et Charlotte, avec qui rien n'a changé, même si on ne peut plus se voir autant qu'avant. Marie, Marie-Amélie, Mélanie, Alice, Julie, Pauline, on a commencé pharma ensemble, on termine ensemble. Je vous souhaite le meilleur pour votre avenir en tant que pharmaciennes !

Et puis toute la Team Movidia, pour les heures et les heures passées ensemble depuis presque 2 ans, les potins, les engueulades et les pleurs, mais surtout les fous-rires, les soirées bien trop arrosées et les barbecues un peu trop longs. Merci d'avoir su m'apprivoiser et de m'avoir soutenue dans les moments où j'étais au plus bas. Mention spéciale à Flo et Rebecca pour leur aide précieuse.

Sev, Simon, Laura J., Delphine, Flo, Emie, Loup, Anaïs, Laura P., Pierre, Coralie, Justine, Emilie, Rebecca, mais aussi Nadja, Marie-Julie, Marielle (les deux !) et Eve, surtout ne changez rien !

## ***Et enfin, à ma famille,***

Merci de m'avoir portée et supportée tout au long de ces années et surtout pour la dernière (enfin... en pharma !). Je sais que je n'ai pas un caractère facile et que j'ai souvent été insupportable cette année, merci d'avoir été là malgré tout. Sans vous, je n'en serais pas là aujourd'hui. Papa, maman, Julien, mamie, je vous aime.

A papi, qui, je l'espère, aurait été fier du chemin parcouru.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>TABLES ET FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>I. BESOINS ET APPORTS.....</b>	<b>15</b>
<b>A. Homéostasie du zinc et du sélénium .....</b>	<b>15</b>
1. Zinc .....	15
a) Absorption.....	16
b) Distribution et métabolisme.....	17
c) Excrétion et élimination.....	18
d) Régulation et homéostasie.....	19
e) Fonctions et enzymes .....	21
2. Sélénium .....	23
a) Absorption.....	23
b) Distribution et métabolisme.....	24
c) Excrétion et élimination.....	26
d) Régulation et homéostasie.....	28
e) Fonctions et enzymes .....	28
(1) Glutathion Peroxydases.....	29
(2) Thioredoxine réductases (TrxR).....	30
(3) Iodothyronine désiodases (DIO) .....	31
(4) Sélénoprotéine P (SePP).....	32
<b>B. Repères nutritionnels .....</b>	<b>33</b>
1. En France : le Programme National Nutrition Santé.....	33
a) Intérêt du PNNS.....	33
b) Composition.....	34
c) Mise en œuvre .....	35
d) Place du zinc et du sélénium .....	37
(1) Sélénium (µg/jour) .....	37
(2) Zinc (mg/jour) .....	37
2. A l'international.....	38

a)	Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO).....	38
b)	Agence Européenne pour l'Alimentation (EFSA).....	40
(1)	Zinc (30) .....	40
(2)	Sélénium (31) .....	42
c)	Autres sources .....	43
(1)	Institute Of Medicine (IOM) (32,33).....	43
(2)	EUROpean micronutrient RECommendations Aligned Network of Excellence (EURRECA) (34).....	44
(3)	International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) (35) .....	46
(4)	Autres .....	46
<b>C.</b>	<b>Méthodes de mesure des apports journaliers.....</b>	<b>49</b>
1.	Questionnaire de Fréquence Alimentaire .....	49
2.	Rappel des 24h .....	50
3.	Carnet d'enregistrement .....	51
4.	Mesure des repas .....	52
5.	Méthodes interactives et nouvelles technologies .....	53
6.	Limites des différentes méthodes .....	55
<b>II.</b>	<b>CARENCES ET POPULATIONS SPECIFIQUES .....</b>	<b>56</b>
<b>A.</b>	<b>Origine des carences .....</b>	<b>56</b>
1.	Déficit d'apports .....	57
a)	Carence alimentaire .....	57
b)	Malabsorption.....	60
c)	Interactions alimentaires et médicamenteuses .....	62
2.	Augmentation des pertes.....	63
a)	Diarrhées.....	63
b)	Grands brûlés.....	64
c)	Diabète .....	65
3.	Situations de surconsommation .....	66
a)	Inflammation et stress oxydant.....	66
b)	Cancer .....	68
<b>B.</b>	<b>Variations physiologiques.....</b>	<b>71</b>
1.	Femmes enceintes .....	71
a)	Valeurs nutritionnelles de référence .....	71
b)	Mécanismes conduisant à un déficit.....	72
c)	Risques en cas de carence.....	74
2.	Femmes allaitantes .....	75

a)	Valeurs nutritionnelles de référence .....	75
b)	Mécanismes conduisant à un déficit.....	77
c)	Risques en cas de carence.....	79
3.	Enfants .....	79
a)	Valeurs nutritionnelles de référence .....	79
b)	Mécanismes conduisant à un déficit.....	81
c)	Risques en cas de carence.....	82
4.	Personnes âgées.....	82
a)	Valeurs nutritionnelles de référence .....	82
b)	Mécanismes conduisant à un déficit.....	83
c)	Risques en cas de carence.....	84
<b>C.</b>	<b>Pathologies spécifiques et signes cliniques.....</b>	<b>85</b>
1.	Généralités sur les signes cliniques .....	85
a)	Déficit en Zinc.....	85
b)	Déficit en Sélénium.....	86
2.	Sclérodermie .....	87
a)	Physiopathologie.....	87
b)	Diagnostic et signes cliniques.....	90
c)	Prise en charge .....	91
3.	Cardiomyopathie hypertrophique (Keshan disease).....	91
a)	Physiopathologie.....	91
b)	Diagnostic et signes cliniques.....	93
c)	Prise en charge .....	94
4.	Acné inflammatoire.....	95
a)	Physiopathologie.....	95
b)	Diagnostic et signes cliniques.....	96
c)	Prise en charge .....	97
5.	Acrodermatite entéropathique .....	98
a)	Physiopathologie.....	98
b)	Diagnostic et signes cliniques.....	99
c)	Prise en charge .....	100
<b>III.</b>	<b>MODALITES DE SUPPLEMENTATION .....</b>	<b>102</b>
<b>A.</b>	<b>Alimentation et modes alimentaires .....</b>	<b>102</b>
1.	Outils.....	102
a)	Table Ciqual.....	102
b)	Autres outils .....	104



2.	Aliments et zones géographiques .....	106
a)	Aliments riches en Zinc.....	106
b)	Aliments riches en Sélénium.....	106
c)	Intérêt de la fortification et de l'enrichissement des sols .....	107
3.	Régimes alimentaires.....	109
a)	Régimes hypocaloriques .....	109
b)	Régimes végétariens, végétaliens, vegan .....	110
4.	Exemple de diète .....	111
<b>B.</b>	<b>Comparaison complément et supplément.....</b>	<b>112</b>
1.	Complément .....	112
a)	Définition .....	112
b)	Population cible.....	113
2.	Supplément.....	113
a)	Définition .....	113
b)	Population cible.....	114
3.	Modalités d'utilisation .....	114
a)	Complément .....	114
b)	Supplément et nutrition artificielle .....	115
(1)	Nutrition entérale .....	117
(2)	Nutrition parentérale .....	119
c)	Conclusion .....	120
4.	Surdosage et toxicité.....	122
a)	Zinc .....	122
b)	Sélénium .....	122
<b>C.</b>	<b>Prescription et remboursement des Oligoéléments .....</b>	<b>123</b>
1.	Définition des produits utilisables .....	123
a)	Le médicament.....	123
b)	Les Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales .....	124
c)	Le complément alimentaire .....	125
2.	Règles de prescription et de prise en charge.....	127
a)	Patient et indication .....	127
b)	Prise en charge par l'Assurance Maladie .....	127
3.	Rôle de conseil du pharmacien .....	128
<b>D.</b>	<b>Produits disponibles sur le marché français (hors nutrition parentérale et entérale).....</b>	<b>128</b>
<b>IV.</b>	<b>SUIVI DE LA SUPPLEMENTATION .....</b>	<b>133</b>
<b>A.</b>	<b>Amélioration des signes cliniques.....</b>	<b>133</b>

<b>B. Dosages biologiques .....</b>	<b>134</b>
1. Techniques et matrices utilisées .....	134
a) Matrices utilisées .....	134
b) Techniques analytiques .....	135
(1) Spectrophotométrie d’Absorption Atomique Flamme (SAA-F) .....	135
(2) Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie d’Emission Atomique (ICP-AES)	137
(3) Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie de masse (ICP-MS).....	138
2. Corrélation et interprétation des résultats en fonction des matrices.....	139
3. Intérêt de conditions de prélèvement adaptées.....	144
a) Différence entre sérum et plasma .....	144
b) Types de contaminations et choix de matériel adapté.....	147
c) Hémolyse .....	153
4. Valeurs de référence.....	155
a) Zinc .....	155
b) Sélénium .....	158
<b>C. Conclusion .....</b>	<b>160</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>162</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>163</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AE : Acrodermatite entéropathique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement, et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ARNt : Acide RiboNucléique de transfert

AS : Apports Suffisants = AI : Adequate Intake

BNM ou BNE : Besoins Nutritionnels Moyens (ou Estimés)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSP : Code de la Santé Publique

DADFMS : Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales

DCT-1 : Divalent Cation Transporteur 1

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIO : Iodothyronine désiodinase

EAR : Estimated Average Requirement

EAT : Etude Alimentation Totale

EFSA : European Food Safety Authority

ESPEN / ASPEN : European (American) Society for Parenteral and Enteral Nutrition

EURRECA : EURocean micronutrient RECommendations Aligned Network of Excellence

FAO : Food and Agriculture Organization

FFQ : Food Frequency Questionnaire

GPx : Glutathion Peroxydase

ICP-AES : Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie d'Emission Atomique

ICP-MS : Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie de masse

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor

INCA : étude Individuelle des Consommations Alimentaires

IOM : Institute Of Medicine

IV : intraveineuse

IZINCG : International Zinc Nutrition Consultative Group

LSS : Limite de sécurité

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET : polyéthylène téréphtalate

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PR : Physiologic Requirements

RNI (ou RNA) : Recommended Nutrient Intake = VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

SAA-F : Spectrophotométrie d'Absorption Atomique Flamme

SECIS : SelenoCysteine Insertion Sequence

SeMet : sélénométhionine

SePP : SélénoProtéine P

SOD : SuperOxyde Dismutase

TAZ : Total Absorbed Zinc

TrxR : Thiorédoxine Réductase

VO : voie orale

ZIP : Zrt-, Irt-related Protein

ZnT : Zinc Transporteur

## TABLES ET FIGURES

Table 1 - Besoins nutritionnels et apports suffisants pour le Sélénium .....	37
Table 2 - Besoins nutritionnels et apports suffisants pour le Zinc .....	37
Table 3 - Apports Nutritionnels Recommandés. ....	39
Table 4 - Apports maximaux recommandés en vitamines et minéraux .....	40
Table 5 - Valeurs de référence définies par l'EFSA pour le Zinc .....	42
Table 6 - Apports Suffisants (AS) en Sélénium établis par l'EFSA.....	43
Table 7 - Valeurs de référence pour le Zinc (mg/j) et le Sélénium (µg/j) selon l'IOM (32).....	44
Table 8 - Récapitulatif des études et approches utilisées dans les diverses publications revues par le groupe EURRECA.....	45
Table 9 - Besoin Moyen Estimé (BME) ou Estimated Average Requirement (EAR) définis pour le Zinc par le groupe consultatif IZiNCG .....	46
Table 10 - Valeurs de références pour le Sélénium (EFSA, UK, IOM).....	47
Table 11 - RDA pour le Zinc (mg/j) selon l'OMS, IOM, IZiNCG et l'EFSA .....	48
Table 12 - Comparaison des apports en Zinc et en phytates entre hommes et femmes .....	57
Table 13 - Estimation de la prévalence des apports inadaptés dans différentes régions .....	59
Table 14 - Conclusion sur l'origine des carences en oligoéléments .....	71
Table 15 - Besoins nutritionnels moyens pour le Zinc et Apports Suffisants pour le Sélénium chez la femme enceinte et allaitante selon l'EFSA .....	72
Table 16 - RDA pour le Zinc et le Sélénium selon l'IOM pour la femme enceinte .....	72
Table 17 - RDA pour le Zinc pour la femme allaitante selon l'IOM .....	75
Table 18 - RDA pour le Sélénium pour la femme allaitante, selon l'IOM.....	76
Table 19 - Besoins nutritionnels moyens pour le Zinc et Apports Suffisants pour le Sélénium chez la femme enceinte et allaitante selon l'EFSA .....	76
Table 20 - BNM pour les enfants pour le Zinc selon l'IZiNCG et l'EFSA .....	80
Table 21 - Valeurs nutritionnelles de référence et Apports Suffisants (AI) du sélénium chez l'enfant selon l'EFSA et l'IOM .....	80
Table 22 - Comparaison de l'activité GPx et des taux sériques de sélénium chez des enfants sains dans des zones non endémiques, des enfants sains en zone endémique et des enfants malades en zone endémique.....	92
Table 23 - Relation entre la sévérité de l'acné et le dosage de Zinc dans le sérum.....	96
Table 24 - Recommandations simplifiées du PNNS 2019.....	104
Table 25 - Contenu en zinc et phytates pour différentes catégories d'aliments et estimation de la quantité de zinc absorbable (mg/100g).....	105
Table 26 - Récapitulatif de la toxicité aiguë et chronique du Sélénium (sélénose).....	123
Table 27 - Récapitulatif des spécialités de supplémentation (compléments et médicaments) disponibles en pharmacie d'officine (non exhaustif).....	130
Table 28 - Variations du Zinc plasmatique dans diverses conditions .....	143
Table 29 - Récapitulatif des conditions de prélèvement dans différents laboratoires et publications .....	149
Table 30 - Contamination par le Zinc lors de l'utilisation de différents tubes, bouchons et conditions de prélèvement.....	151
Table 31 - Concentration des résidus retrouvés dans les tubes de prélèvement .....	152
Table 32 - Concentrations de zinc et de sélénium dans le plasma selon l'anticoagulant utilisé lors du prélèvement.....	152
Table 33 - Récapitulatif des valeurs de référence retenues pour le Zinc dans la littérature.....	157

Table 34 - Récapitulatif des valeurs de référence retenues pour le Sélénium dans la littérature .....	159
Table 35 - Valeurs de référence à utiliser pour le zinc si prélèvement de sérum en fonction de l'état de jeûne du patient .....	160
Figure 1 - Répartition du Zinc au niveau cellulaire .....	15
Figure 2 - Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc .....	18
Figure 3 - Schéma récapitulatif de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion/élimination du Zinc .....	19
Figure 4 - Courbes d'élimination du Zinc en fonction du temps dans les feces ou dans les urines .....	20
Figure 5 - Schéma de l'absorption intestinale du Sélénium au niveau de la bordure en brosse, et de son devenir .....	24
Figure 6 - Schéma de la synthèse des protéines contenant du Sélénium .....	25
Figure 7 - Schéma récapitulatif de l'absorption, de la distribution et de l'élimination du Sélénium .....	27
Figure 8 - Quantité de Sélénium excrété par les urines, les feces ou les autres voies .....	28
Figure 9 - Mécanisme d'action de la glutathion peroxydase .....	29
Figure 10 - Activité catalytique des thiorédoxine réductases .....	30
Figure 11 - Interconversion des hormones thyroïdiennes par les enzymes DIO-1, 2 ou 3 .....	31
Figure 12 - Recommandations simplifiées du Programme National Nutrition Santé .....	34
Figure 13 - Courbe de saturation de l'absorption du zinc .....	41
Figure 14 - Corrélation positive entre la quantité de Zinc réellement prise et le score au FFQ .....	50
Figure 15 - Exemple d'une application de questionnaire d'habitudes alimentaires .....	53
Figure 16 - Comparaison des concentrations en Zinc sérique chez les omnivores et végétariens .....	57
Figure 17 - Corrélation positive entre le Zinc sérique et la consommation de protéines animales .....	58
Figure 18 - Comparaison du pool échangeable de Zinc (EPZ) rapporté au poids de tissus corporels chez les enfants sains (score de Marsh = 0) et des enfants atteints de maladie coéliqua (score de Marsh = 3) .....	60
Figure 19 - Absorption du Zinc (%) à partir d'un repas standard au cours du temps .....	61
Figure 20 - Evolution des taux sériques de Zinc chez le grand brûlé .....	65
Figure 21 - Evolution des taux de zinc (a) et sélénium (b) au cours du temps durant la phase aiguë de la réponse inflammatoire .....	67
Figure 22 - Taux plasmatiques de Sélénium et de GPx dans des conditions contrôles et de sepsis .....	67
Figure 23 - Influence du zinc à tous les niveaux de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif .....	68
Figure 24 - Mécanismes d'action du Sélénium dans la lutte anti-cancéreuse .....	69
Figure 25 - Evolution du zinc plasmatique au cours de la grossesse .....	73
Figure 26 - Pourcentage d'absorption du Zinc lors de la grossesse et l'allaitement chez des femmes dont l'apport nutritionnel est normal et des femmes chez qui les apports sont réduits .....	73
Figure 27 - Evolution de la fraction d'absorption du zinc pendant la grossesse et l'allaitement .....	77
Figure 28 - Schéma montrant l'évolution de la concentration de différents oligoéléments dans le colostrum (1) et le lait mature à 1 mois (2) .....	78

Figure 29 - Corrélation positive entre en A, les apports alimentaires et le résultat au questionnaire et en B, le zinc plasmatique et le score à ce questionnaire chez des sujets âgés en Europe.....	83
Figure 30 - Physiopathologie de la sclérodermie .....	88
Figure 31 - Stress oxydatif et détoxification dans la sclérodermie.....	89
Figure 32 - Syndrome de Raynaud dans la Sclérodermie systémique.....	90
Figure 33 - Sclérodactylie chez un patient atteint de Sclérodermie systémique.....	90
Figure 34 - Mécanisme conduisant à la cardiomyopathie hypertrophique lors d'un déficit en Sélénium .....	92
Figure 35 - Radiographie thoracique d'un patient atteint de la maladie de Keshan.....	93
Figure 36 - Evolution de l'incidence de la maladie de Keshan dans 5 zones endémiques de la région du Sichuan chez des populations supplémentées (sélénite) et contrôles.....	94
Figure 37 - Représentation schématique de la répartition des transporteurs de Zinc dans les différentes couches de la peau et au niveau des différents types cellulaires, ainsi que leurs rôles .....	98
Figure 38 - Dermatite périorale chez un bébé souffrant d'Acrodermatite Entéropathique .....	99
Figure 39 - Extraits de la table Ciqual pour le Zinc et le Sélénium .....	103
Figure 40 - Contenu en sélénium dans les grandes catégories d'aliments au Royaume-Uni .....	105
Figure 41 - Effet de la réplétion en Sélénium chez des patients sous nutrition parentérale au long cours.....	116
Figure 42 - Pourcentage de chaque élément contenu dans les formules de nutrition entérale en Europe.....	118
Figure 43 - Schéma représentant les différentes situations cliniques où l'on emploie des compléments ou des suppléments. ....	121
Figure 44 - Bébé souffrant d'Acrodermatite Entéropathique, avec dégression des lésions cutanées sous traitement par du Zinc.....	133
Figure 45 - Schéma du principe de la SAA-F.....	136
Figure 46 - Visuel et principe de fonctionnement de la torche à plasma d'induction .....	138
Figure 47 - Schéma de l'ICP MS .....	139
Figure 48 - Variation du Se sérique en fonction des apports alimentaires en sélénium.....	140
Figure 49 - Corrélation entre le sélénium plasmatique et le sélénium érythrocytaire.....	141
Figure 50 - Evolution du Zinc plasmatique dans une étude déplétion-réplétion .....	142
Figure 51 - Différences entre le prélèvement de plasma et de sérum.....	145
Figure 52 - Concentration de Zinc dans le sérum et le plasma en fonction du temps entre le prélèvement et la centrifugation.....	146
Figure 53 - Evolution de la concentration sérique de zinc en fonction du niveau d'hémolyse .....	154
Figure 54 - Echelle colorimétrique permettant d'identifier le taux d'hémolyse et le taux d'hémoglobine et l'absorbance correspondants.....	154

# INTRODUCTION

La définition des oligoéléments a été donnée par Gabriel Bertrand en 1894. Il s'agit de minéraux dont la présence dans le corps humain représente moins de 1 mg/kg de poids corporel. Ces oligoéléments sont définis comme essentiels car leur carence va entraîner des anomalies fonctionnelles ou structurales, et le fait d'en apporter va permettre de guérir ou prévenir ces troubles. Ils vont également être responsables d'une toxicité lorsqu'ils sont apportés en excès, car on va pouvoir observer une relation dose-réponse avec ces éléments.

Le zinc est retrouvé dans plus de 200 métalloenzymes, dans lesquelles il va avoir un rôle structural, régulateur ou encore catalytique. Ces enzymes vont intervenir dans le métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des glucides (glycolyse et néoglucogenèse mais aussi voie des pentoses) et des lipides (synthèse des prostaglandines), mais aussi dans bien d'autres voies métaboliques.

Le sélénium est retrouvé dans les sélénoprotéines dont le rôle essentiel est la défense contre les radicaux libres de l'oxygène. Cela fera appel à la glutathion peroxydase, la thioredoxine réductase et la sélénoprotéine P. Par ailleurs, le sélénium est également impliqué dans d'autres voies métaboliques comme celui des hormones thyroïdiennes grâce à la présence des iodothyronine désiodinases 1 et 2 (DIO 1 et 2)..

Aujourd'hui, les nouvelles pratiques alimentaires font qu'il y a un nombre croissant de personnes déficitaires en oligoéléments dans le monde, et ce, pas seulement dans les pays en développement.

L'objectif de ce travail est donc de connaître les besoins et le métabolisme de ces deux oligoéléments (zinc et sélénium) afin de déterminer pourquoi penser à la supplémentation. Mais surtout il s'agit là de connaître les situations à risque de carence et savoir en reconnaître les signes cliniques. Enfin, nous verrons comment prévenir les déficits via l'alimentation ou le cas échéant comment proposer et encadrer une supplémentation efficace. Après un bilan des suppléments qui existent sur le marché français, nous terminerons sur les moyens à mettre en œuvre afin de suivre la supplémentation.

# I. BESOINS ET APPORTS

## A. Homéostasie du zinc et du sélénium

### 1. Zinc

Le zinc est un métal du groupe IIb dans la classification de Mendeleiev, soit un métal de transition. Son numéro atomique est 30 et il a une masse molaire de 65,37 g/mol. Le zinc a un degré d'oxydation +2, sous forme ionisée on aura le  $Zinc^{2+}$ .

Comme la majorité des oligoéléments, il ne circule pas sous forme libre dans le sang donc il forme des complexes avec les acides aminés et protéines au niveau des groupements thiol, amine ou imidazole.

Il y a 2,5 g de zinc dans le corps, qui est réparti à environ 30% dans les os, 60% dans les muscles, 1,5% dans le cerveau, 5% dans le foie, 6% dans la peau et enfin moins de 1% dans le rein, le cœur et le cheveu.

Cette répartition varie selon l'âge, un nouveau-né aura un stock de zinc plus important au niveau du foie et des os. Le turn-over est lent dans le cerveau, les cheveux et dans les os, mais il est rapidement mobilisable au niveau des muscles. Au niveau du sang, les éléments figurés (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) contiennent une plus grande quantité de zinc que le plasma (0,1% dans le plasma).

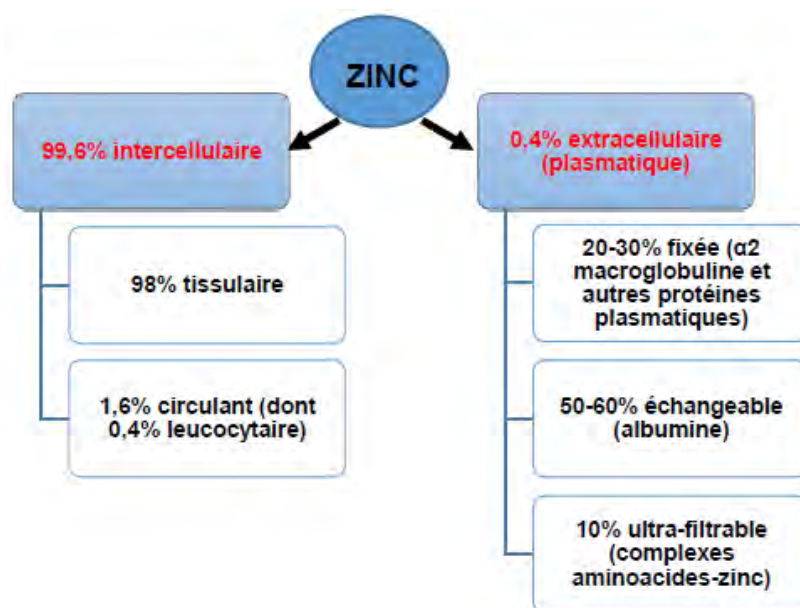


Figure 1 - Répartition du Zinc au niveau cellulaire, d'après la thèse de A. Mansouri, 2014 (2)



Le zinc non absorbé est rapidement éliminé, ce qui explique que la demi-vie est théoriquement de 5,7 jours lorsqu'il est apporté par voie orale (VO) alors qu'elle est de l'ordre de 87 jours en intraveineuse (IV) (1,2).

### *a) Absorption*

L'absorption du zinc se fait au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau du jéjunum et peu au niveau du duodénum. Elle est de l'ordre de 33% en moyenne.

Elle fait appel à la formation et captation de complexes par la bordure en brosse. En effet, quand le zinc arrive de l'alimentation il est sous forme dissociée (Zinc  $2+$ ), il doit donc se lier à des acides aminés ou des ligands pour être absorbé. Sinon il pourra entrer via le Divalent Cation Transporteur (DCT-1) qui est non spécifique du zinc ou par les transporteurs spécifiques, les ZIP (Zrt-, Irt-related protein).

A dose physiologique ces transporteurs ne sont pas saturés, ce qui permet d'adapter l'absorption même en cas de grandes variations d'apports. A très forte dose, il existe également un phénomène de diffusion transcellulaire passive (3). Cette absorption dépend de la quantité de zinc apportée mais également du statut en zinc au niveau cellulaire et tissulaire. Elle va être modifiée par des facteurs essentiellement alimentaires : elle est augmentée par les protéines et acides aminés et par les acides gras insaturés, est diminuée par les phytates, les folates et la présence d'autres métaux. En effet, il existe une compétition entre le fer et le zinc, et avec le cuivre au niveau des métallothionéines (3,4).

L'absorption est également un phénomène adaptatif qui dépendra de l'apport alimentaire d'une part (le rendement d'absorption augmente si l'individu suit un régime pauvre en zinc et inversement) et de plusieurs facteurs physiologiques d'autre part : le vieillissement entraîne une diminution de l'absorption alors que celle-ci s'accroît durant la lactation (4).

## b) *Distribution et métabolisme*

Après l'absorption, la distribution va d'abord se faire dans la cellule intestinale ce qui constituera le pool labile. A ce niveau le zinc sera soit utilisé en se fixant sur les métalloenzymes *in situ*, soit il se fixera sur les métallothionéines (stockage intracellulaire), soit il passera dans le sang grâce à l'excrétion par la membrane basolatérale de la cellule intestinale.

Si un individu a un régime pauvre en zinc, il y a aura peu de synthèse de métallothionéines et donc un plus grand passage dans la circulation sanguine, si au contraire il y a un apport élevé de zinc, cela induit une forte synthèse de métallothionéines et donc une forte séquestration du zinc dans l'entérocyte et une plus faible absorption (1,5).

Le transfert dans le sang se fait à travers la membrane basolatérale des entérocytes grâce à des transporteurs de la famille des ZnT (Zinc Transporteurs) qui sont des protéines d'efflux spécifiques. Ce sont des transporteurs ubiquitaires dont l'expression va varier en fonction de la concentration en zinc.

Deux autres mécanismes semblent intervenir dans le passage transmembranaire du zinc. Il s'agit d'une part du gradient électrochimique créé grâce à une ATPase et d'autre part la présence de pompes secondaires  $\text{Na}^+/\text{Zn}^{2+}$  (surtout décrites au niveau des neurones) (3).

Dans le sang, le zinc va se lier à diverses protéines non spécifiques dont en grande partie l'albumine (60 à 70%), mais aussi la transferrine, la glycoprotéine riche en histidine (forte affinité) ou encore la transthyrétine. Cela représente la fraction échangeable du zinc, qui va permettre de réguler le taux plasmatique ou sérique sur une durée seulement de 3 jours. Lorsqu'il est lié à l'alpha-2 macroglobuline (20%) cela représente le pool non échangeable. La demi-vie plasmatique du zinc dépendra de la présence et de l'affinité des autres métaux pour ces mêmes protéines, mais on peut l'estimer à 12,5 jours (1).

La captation hépatique dépendra de phénomènes saturables puis il y aura le même mécanisme de stockage et d'utilisation dans l'hépatocyte que dans l'entérocyte (4).

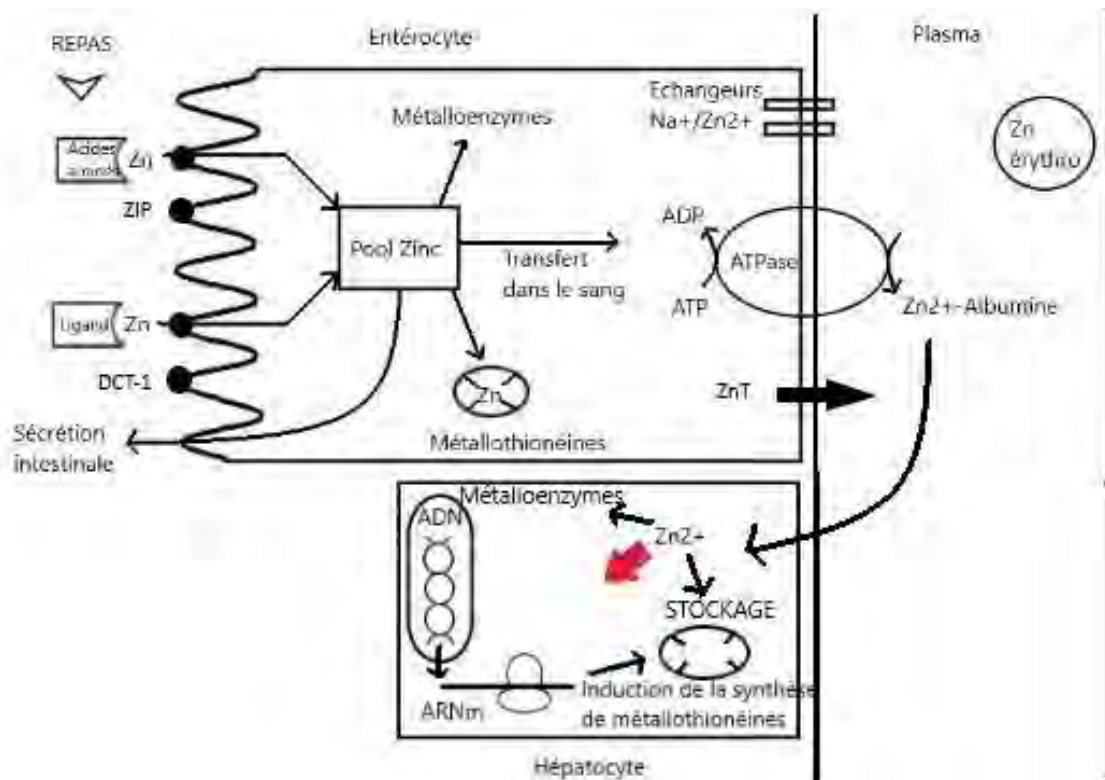


Figure 2 - Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme : dans l'entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie  
 ZIP : Zrt, Irt-related protein  
 DCT-1 : Divalent Cation Transporter 1

### c) Excrétion et élimination

L'élimination du zinc se fait à quasiment 95% par le tractus digestif, via les sécrétions biliaires mais aussi pancréatiques et intestinales (sécrétion via ZnT-1) (5). Il existe par ailleurs un important cycle entéro-hépatique, c'est-à-dire qu'une majorité du zinc sécrété sera réabsorbée au niveau distal (6).

Le zinc éliminé par voie fécale correspond au zinc alimentaire non absorbé mais aussi au zinc sécrété dans les sécrétions biliaires, intestinales et pancréatiques et également à celui retrouvé dans les cellules intestinales desquamées (car on le rappelle il y a un fort renouvellement cellulaire au niveau de l'intestin et l'entérocyte possède un stock de zinc lié aux métallothionéines). Cela correspond à environ 4 mg/jour (soit plus de 75% du zinc réellement absorbé) si on se trouve dans les conditions d'apports recommandés. Mais cela peut être augmenté si on a un apport excédentaire ou diminué si au contraire il y a une carence en zinc.

La voie rénale est une voie d'élimination mineure car elle ne représente que 5% des apports quotidiens, cependant elle sera augmentée lors de très importants apports alimentaires en zinc, ou alors dans des situations de régime hyperprotéiné ou de diabète. Cette voie d'élimination fait appel à la fraction ultra filtrable plasmatique du zinc qui est filtrée au niveau glomérulaire mais avec un fort taux de réabsorption tubulaire au niveau du tubule distal.

Enfin la sueur est le dernier mode d'élimination mais est négligeable (3,4). Ces pertes non intestinales représentent une fraction constante (0,3 mg/jour) pour des apports variant de 4 à 20 mg/jour (7,8).

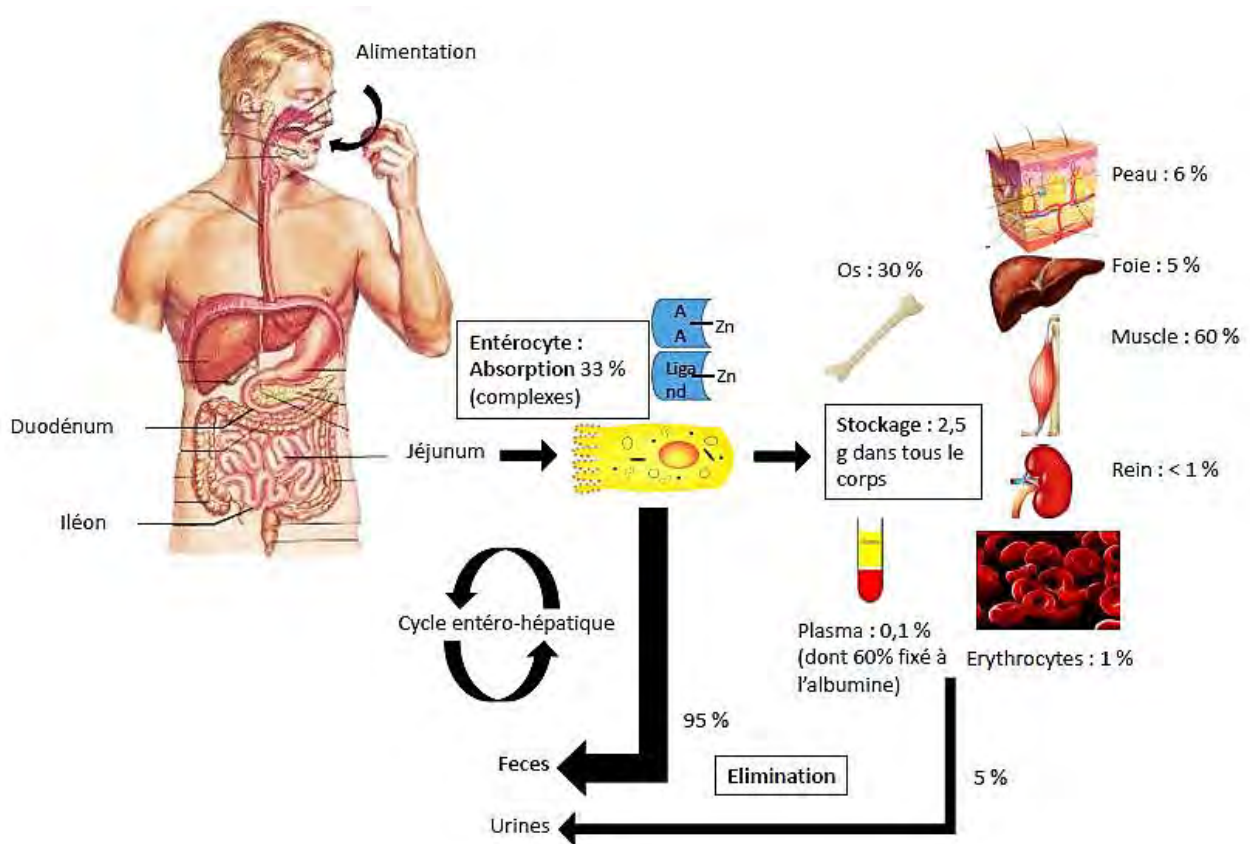


Figure 3 - Schéma récapitulatif de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion/élimination du Zinc avec indication des principaux organes de stockage

#### d) Régulation et homéostasie

Le maintien de l'homéostasie passe donc par la régulation au niveau de l'absorption et au niveau de la sécrétion intestinale.

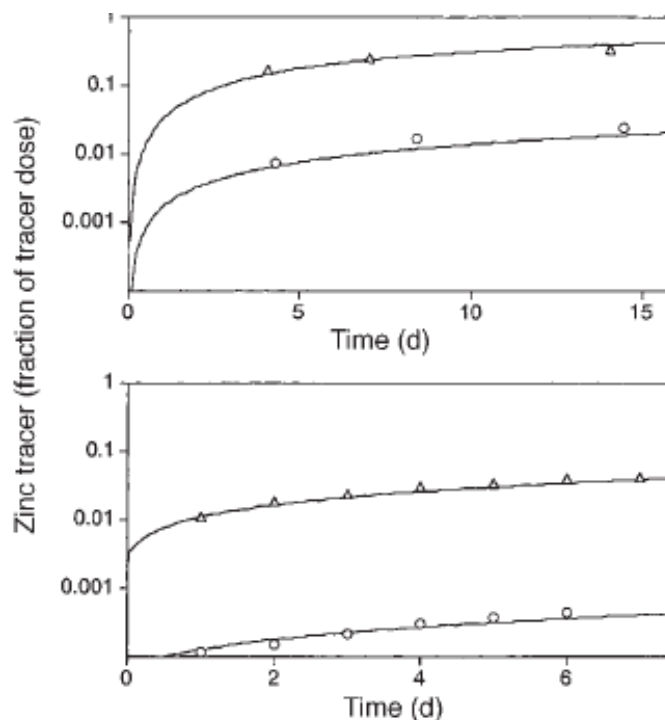
Ces deux phénomènes sont liés car l'excrétion dépendra de la quantité de zinc qui a été absorbée, du zinc disponible dans l'alimentation et des besoins physiologiques.

Cela va donc faire appel à une mise en œuvre rapide de la sécrétion intestinale (pour de faibles variations d'apports en zinc), puis une régulation synergique de l'absorption (absorption qui diminue lorsque la quantité de zinc dans l'alimentation augmente) qui se fait plus tard, pendant moins longtemps mais permet de répondre à de plus grandes variations (3). Ainsi, l'homéostasie ne peut pas être maintenue pour des situations de déplétion de longue durée, mais il y a un ajustement entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour afin d'atteindre un état d'équilibre (3,6).

Ensuite, c'est au niveau de l'élimination urinaire qu'il y a une régulation pour des apports là très hauts ou très bas.

Enfin, il y a un turn over du pool plasmatique avec libération du zinc tissulaire en conditions de déplétion (3,6). Dans ces conditions-là il est important que les taux plasmatiques diminuent avant les taux tissulaires et qu'il y ait une redistribution du zinc tissulaire des tissus à renouvellement lent vers les tissus qui ont besoin de zinc (os → peau, muscles). Ainsi, il a été montré par King et al (7) que lorsqu'on soumet l'organisme à un régime pauvre en zinc (0,23 mg/j), il y a une diminution significative des taux plasmatiques de 65%, une diminution de l'excrétion urinaire de 99%, de l'excrétion fécale et des pertes endogènes de 91% et qu'il y a une augmentation significative de l'absorption et une redistribution des flux de zinc dans l'organisme.

Figure 4 - Courbes d'élimination du Zinc en fonction du temps (en jours) dans les feces (haut) ou dans les urines (bas). Modèle compartimental réalisé grâce à l'utilisation d'isotope radioactif de Zinc (traceur) lors d'une diète normale ( $\Delta$ ) ou en état de déplétion (O), d'après King et al., 2001 (7) L'élimination fécale atteint un plateau contrairement à l'élimination urinaire. Dans les deux cas, la déplétion entraîne une diminution de l'élimination.



## e) *Fonctions et enzymes*

Le Zinc, à l'image des autres oligoéléments, va jouer trois principaux rôles au niveau du corps humain.

Premièrement, il a un rôle structural. En effet, il va participer à la stabilisation dans l'espace et à la conformation des protéines comme avec des repliements que l'on appelle en doigt de zinc (résidus cystéine ou histidine). De plus, il entre dans la composition des métalloprotéines comme les métallothionéines qui peuvent lier jusqu'à sept atomes de Zinc chacune (1).

Ensuite, il a un rôle fonctionnel catalytique ou de cofacteur enzymatique. L'ion se fixe au niveau du site actif de l'enzyme avec une forte affinité ce qui permet d'avoir un rôle actif ou de cofacteur (participation à la réaction enzymatique). Parfois il se fixera à distance du site actif pour stabiliser la conformation dans l'espace de la protéine.

Ce sont des métalloenzymes et on en compte plus de 300. Ces enzymes seront des protéases, des transférases, des RNA polymérases, des hydrolases, qui vont donc intervenir au niveau de la synthèse ou du métabolisme des acides nucléiques et protéines. On retiendra essentiellement comme enzymes la Cuivre-Zinc SuperOxyde Dismutase (SOD) qui a une importance particulière pour la détoxification des radicaux libres, ou l'anhydrase carbonique pour le maintien de l'équilibre acido-basique.

Enfin, un autre rôle fonctionnel est celui d'être régulateur de gènes et de participer à de nombreuses cascades de signalisation. En effet, les protéines en doigt de zinc sont des facteurs de transcription de gènes et vont donc aller se fixer sur les structures d'ADN, par exemple pour induire la synthèse des prostaglandines, des androgènes ou au niveau du récepteur à l'acide rétinoïque.

Ainsi, le Zinc va participer au métabolisme des hormones, soit en étant impliqué lors de la synthèse et de la sécrétion, soit dans la stabilité ou la structure. Toutes ces hormones (insuline, hormone de croissance, hormones thyroïdiennes) peuvent à leur tour influencer sur le transport ou l'excrétion du Zinc, ce qui signifie que les métabolismes sont étroitement intriqués.

Tous ces rôles impliquent que notre élément trace joue diverses fonctions physiologiques. Il va être un élément important pour la cicatrisation et le maintien de

l'intégrité de la peau. Cela peut s'expliquer de par la nécessité d'avoir du Zinc au niveau des enzymes qui synthétisent l'ADN, mais aussi parce que le taux de Zinc influe sur la régulation des facteurs de croissance et de prolifération cellulaire comme l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1).

Pour ces mêmes raisons, il va jouer un rôle primordial dans le développement nerveux et la croissance, durant la grossesse et l'enfance. De plus, le Zinc est anti-apoptotique, de par la stabilisation structurale de la protéine p53 et la régulation de son activation.

Il est également impliqué dans les défenses immunitaires, essentiellement dans le système immunitaire inné : lors de la dégranulation des mastocytes, dans la cytotoxicité cellulaire et l'activité lytique des lymphocytes Natural Killers (NK), mais aussi lors de la production de cytokines. Mais c'est surtout pour la signalisation cellulaire que l'on note une importance particulière du zinc. Par exemple, le zinc permet l'expression des molécules du CMH de classe II à la surface des cellules dendritiques lors d'une exposition à un pathogène et il y a donc activation des lymphocytes. Le système immunitaire acquis est lui aussi impacté par le déficit en Zinc, avec une apoptose des lymphocytes B et une diminution de l'activation des lymphocytes T, et une dérégulation de la balance Th1/Th2.

D'autre part, le zinc est un antioxydant et anti-âge, les radicaux libres étant naturellement produits lors de l'inflammation, la phagocytose ou par la NADPH oxydase. Cette détoxification passe par une stabilisation des membranes cellulaires au niveau des groupements thiols, l'utilisation de la Cuivre-Zinc SuperOxyde Dismutase, ou encore la présence de métallothionéines qui capturent les radicaux hydroxyles et sont une réserve de Zinc. Le zinc bloque également la réaction de Fenton qui produit des radicaux hydroxyles à partir de cuivre ou de fer (réaction pro-oxydante). La SOD catalyse la réaction suivante en milieu acide pour détoxifier l'anion superoxyde en eau, oxygène et peroxyde d'hydrogène. L'eau oxygénée sera ensuite détoxifiée à son tour par une catalase ou la glutathion peroxydase.



Enfin, de par l'ubiquité des enzymes et des protéines à zinc dans le corps, on va lui trouver des fonctions au niveau des sens (goût et vision), du système cardiovasculaire (système rénine-angiotensine), des diabètes de type 1 et 2 (via la conformation de l'insuline), mais aussi possiblement une implication dans les pathologies neurodégénératives (9).



## 2. Sélénium

Le sélénium est un élément du groupe VIb dans la classification de Mendeleiev, soit un métal de transition. Son numéro atomique est 34 et il a une masse molaire de 78,96 g/mol. Le sélénium est présent sous les formes Se (sélénium élémentaire),  $\text{Se}^{4+}$  (sélénite),  $\text{Se}^{6+}$  (sélénate) et  $\text{Se}^{2-}$  (séléniure). On le retrouvera sous les formes suivantes : séléniol ionisé, sélénoéther ou encore combiné au soufre. Dans l'organisme il est sous forme organique et lié à la cystéine et la méthionine principalement (10).

Il y a 6 à 12 mg de sélénium dans le corps dont 45 à 50% dans le muscle, 30% dans le foie, 3,6% dans le rein et 2,3% dans le cerveau. Le plasma contient 3% de Sélénium, dans les érythrocytes le taux est de 4 à 5% (11).

Même s'il n'est qu'à l'état de trace dans le corps humain, le sélénium est largement retrouvé dans la croûte terrestre et dans les sols sous forme inorganique. Cependant, toutes les régions du globe n'ont pas la même richesse, comme par exemple la Nouvelle-Zélande qui a un sol pauvre en sélénium alors que le Canada a un sol très riche. Les plantes sont riches en sélénium sous forme organique (1).

### a) Absorption

L'absorption du sélénium se fait au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement du duodénum et de l'iléon antérieur. Cette absorption est globalement bonne, quoique variable : le sélénium élémentaire n'est pas absorbé, sous forme organique l'absorption est de 90% alors que sous forme minérale elle va varier de 60% (sélénite) à 100% (sélénate) (10).

Plusieurs mécanismes encourent à l'absorption selon la forme chimique de l'élément. Par exemple le sélénite va être absorbé grâce au glutathion présent au niveau de l'intestin ce qui augmente l'absorption jusqu'à 70-90%. Le sélénate quant à lui bénéficie d'une diffusion passive paracellulaire avant d'être réduit en sélénite mais aussi d'un transporteur SLC26 (12). Enfin le sélénium lié à des acides aminés est absorbé grâce à des transporteurs non spécifiques et pour la sélénoéthionine (SeMet) c'est un phénomène  $\text{Na}^+$  dépendant (13).



Il existe par ailleurs des voies d'interconversion entre les formes sélénométhionine et sélénocystéine lors de l'absorption, majoritairement grâce à la beta synthase et la gamma lyase. La forme centrale de métabolisation est donc le sélényde ( $H_2Se$ ) mais c'est sous les formes organiques (surtout SeMet) qu'il va pouvoir être intégré aux protéines. Tout ceci est résumé dans la figure 5.

### b) Distribution et métabolisme

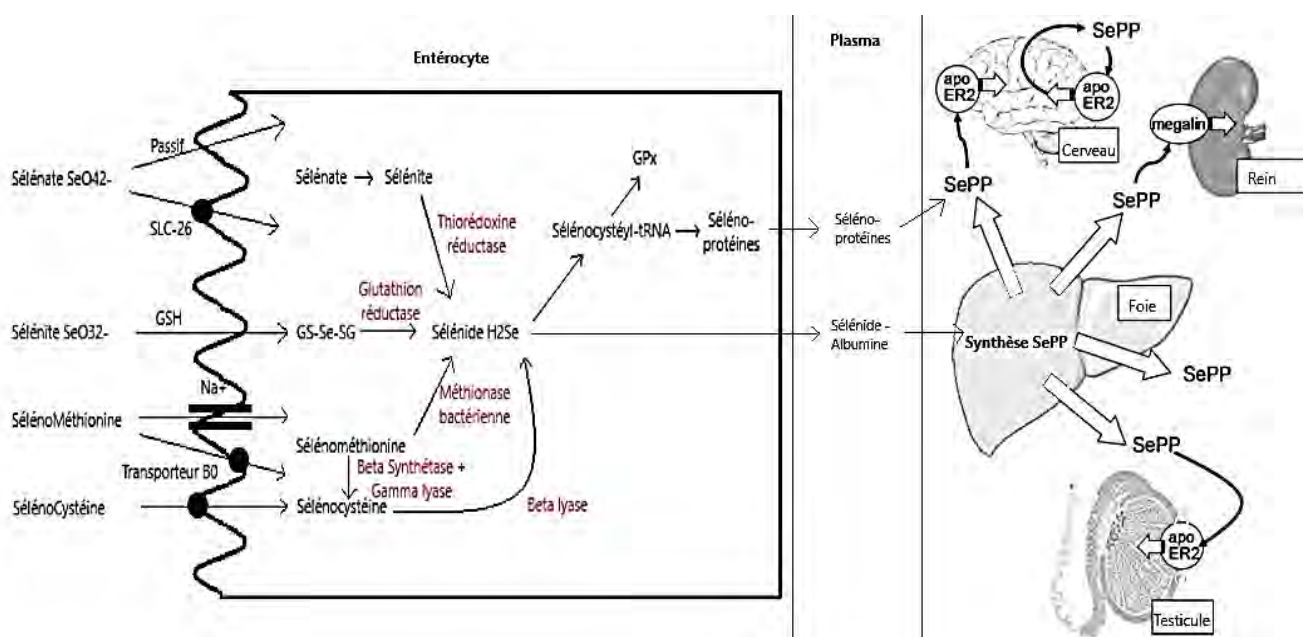


Figure 5 - Schéma de l'absorption intestinale du Sélénium au niveau de la bordure en brosse, du devenir et de la distribution à partir de l'entérocyte dans l'ensemble des organes via la circulation sanguine, inspiré de Fairweather-Tait et al. (12)

Dans la circulation, le sélénium est transporté à 60% grâce à la sélénoprotéine P plasmatique (SePP) synthétisée au niveau du foie en premier lieu, même si tous les tissus semblent être capables de la produire. La synthèse hépatique de cette protéine est régulée en fonction de la concentration plasmatique en sélénium, c'est-à-dire qu'il y a moins de SePP s'il existe un déficit en Sélénium. Cette protéine servira au transport mais aussi au stockage de Sélénium et représente un donneur de Sélénium car elle sera recyclée ensuite au niveau du protéasome. Evidemment, il existe aussi un transport grâce à des liaisons non spécifiques à l'albumine ou l'alpha et beta globulines. Puis il y a entrée des SePP dans les différentes cellules grâce à des récepteurs comme l'apoER2 au niveau du testicule ou du cerveau ou encore la

mégaline au niveau du rein, et même par pinocytose lors du transfert materno-foetal (12).

Ensuite, le sélénium sera pris en charge dans les globules rouges (sélénite ou Sélénium libéré par la SePP) ou métabolisé au niveau du foie. Cela est résumé dans la figure 5.

C'est un oligoélément qui va être incorporé aux protéines, la sélénométhionine est incorporée au hasard à la place de la méthionine alors que la sélénocystéine va nécessiter un ARN de transfert (ARNt) spécifique.

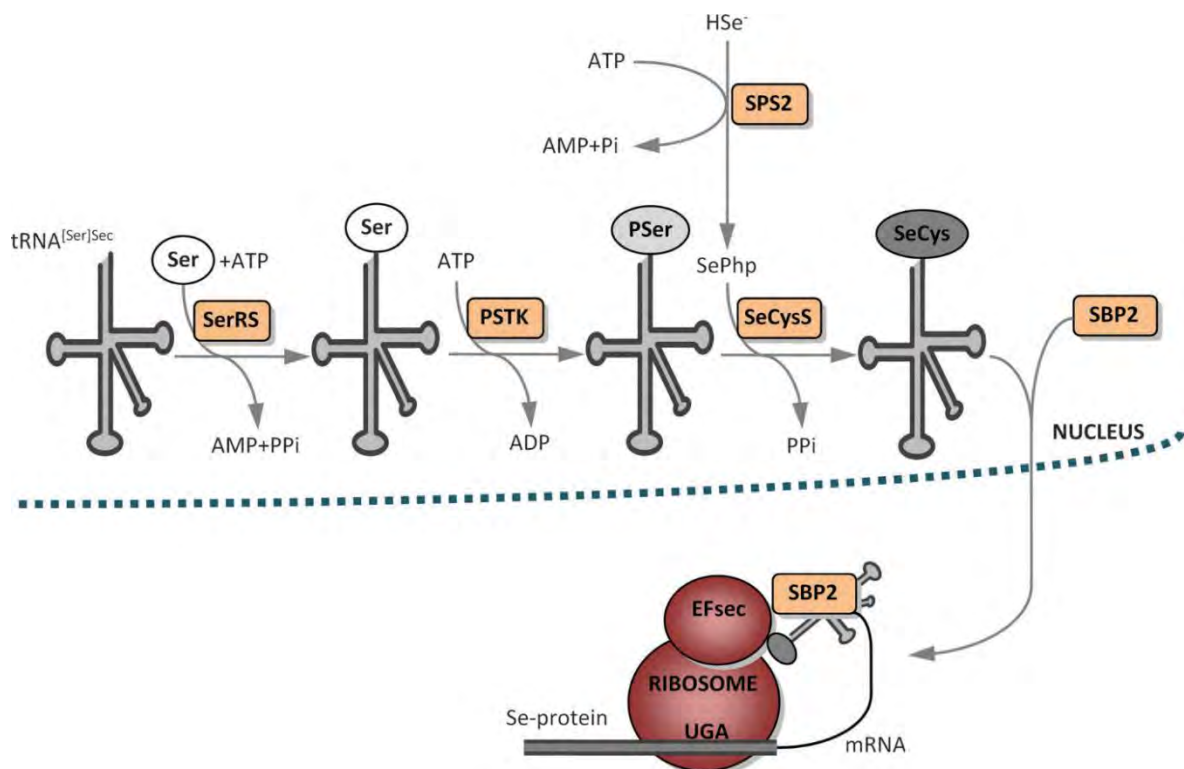


Figure 6 - Schéma de la synthèse des protéines contenant du Sélénium, issu de Roman et al. (13)  
 SerRS : Seryl-RNA synthétase ; PSTK : sérine-tRNA Kinase ; SeCysS : sélénocystéine synthétase ; SPS2 : sélénophosphate synthétase

En effet, l'ARNt est le porteur d'acides aminés, essentiels lors de la traduction de l'ARN messenger (ARNm). Tout d'abord, la Seryl-tRNA synthétase va accrocher une sérine au niveau de cet ARNt. Puis la Specific sérine-tRNA Kinase (PSTK) va remplacer le groupement hydroxyle par un phosphate.

En parallèle, le sélénide ( $H_2Se$ ) va former, grâce à la Sélénophosphate synthétase 2 et de l'ATP, un sélénophosphate qui sera donneur de Sélénium (SePhp). Ce dernier va être échangé avec le groupement phosphate de la sérine de l'ARNt grâce à la SeCys synthétase pour donner l'ARNt spécifique : le sélénocystéyl-tRNA. Celui-ci

correspond à un codon spécifique (UGA, habituellement codon-stop donc qui arrête la traduction) et est reconnu comme le 21<sup>ème</sup> acide aminé essentiel (13).

Cependant, pour que cette sélénocystéine soit incorporée à la protéine, il faut que la séquence d'ARNm comporte une boucle nommée SelenoCysteine Insertion Sequence (SECIS) afin que le ribosome reconnaisse non pas un codon stop mais un codon pour la sélénocystéine.

Finalement, au niveau du ribosome, l'ARNt se lie via un facteur d'élongation (SelB) et il y a reconnaissance de SECIS grâce à une autre protéine, SeBP2 (14). Lorsque tout ça est en place, il peut enfin y avoir traduction et synthèse de la sélénoprotéine. Cette synthèse est résumée dans la figure 6 (13).

C'est grâce à cet ARNt spécifique que le Sélénium est donc incorporé à certaines protéines et enzymes, notamment la Glutathion peroxydase (GPx). Le sélénium n'est donc pas seulement un élément cofacteur ou ajouté après synthèse de la protéine, il est essentiel à la synthèse même de certaines protéines.

### *c) Excrétion et élimination*

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

Les produits d'excrétion sont essentiellement méthylés par des méthyltransférases lorsque le sélénium est dans sa forme la plus réduite, soit le séléniure. Dans les conditions d'apports normaux, il y aura également de faibles quantités de sélénium éliminées sous forme de séléniure conjugué à des sucres et méthylé.

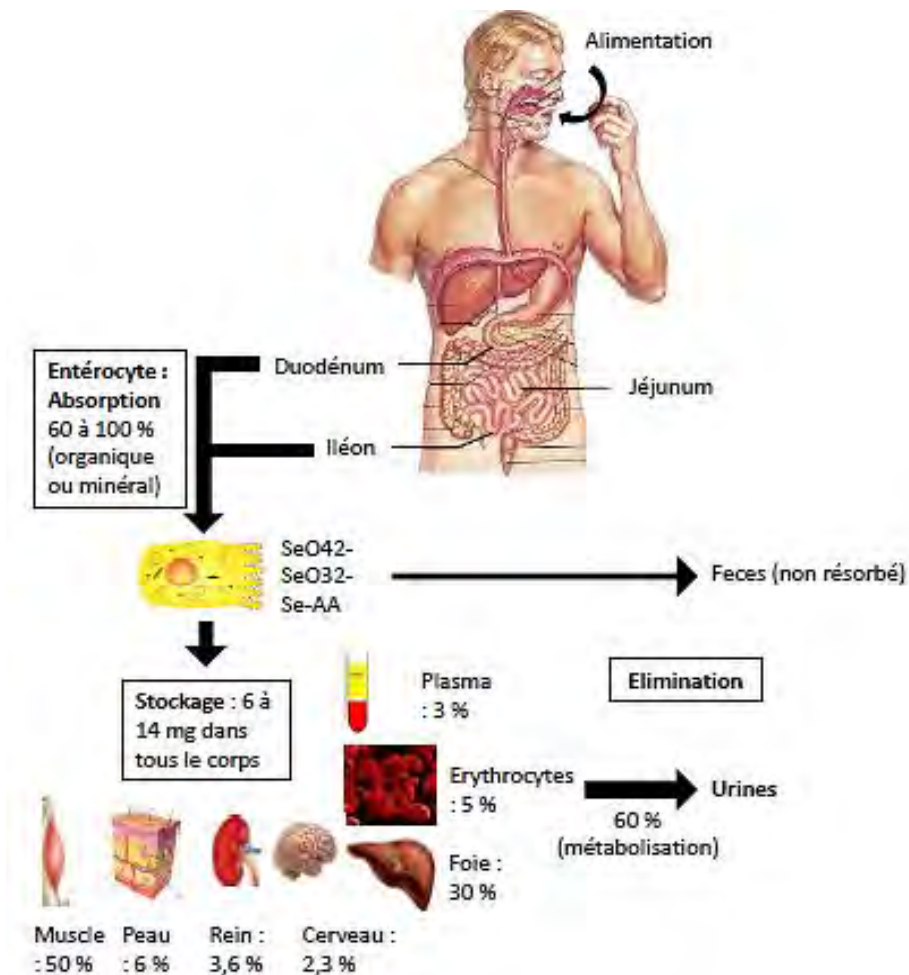
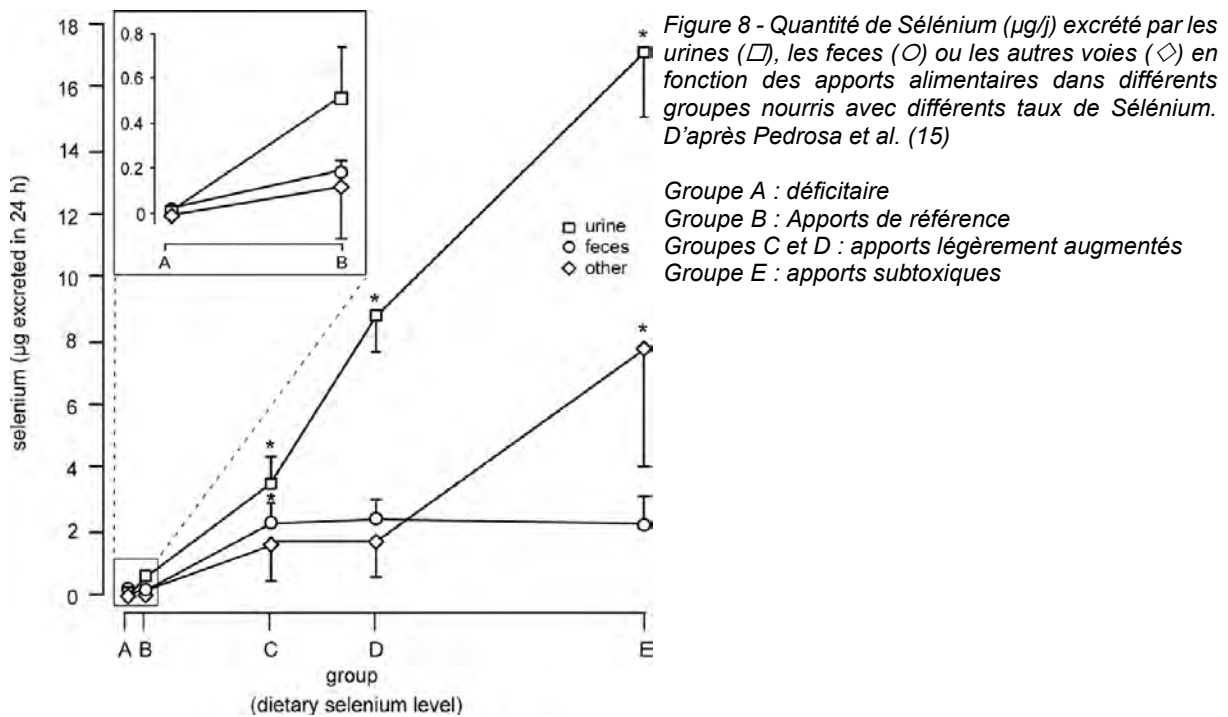


Figure 7 - Schéma récapitulatif de l'absorption, de la distribution et de l'élimination du Sélénium dans le corps humain avec les principaux organes de stockage

L'élimination fécale correspond au Sélénium non absorbé (très faible comparé au zinc) mais surtout à la desquamation des cellules intestinales qui sont riches en sélénoprotéines, et par une excrétion active en faible quantité dans les sécrétions biliaires et pancréatiques.

Lors d'un apport élevé ou d'une intoxication, c'est l'élimination fécale qui augmente mais on retrouve également une élimination dans l'haleine, laquelle prend alors une odeur d'ail caractéristique.

En effet, comme le montrent Pedrosa et al (15), l'excrétion fécale augmente significativement lorsque les apports sont modérément augmentés mais atteint rapidement un plateau (figure 8). Dans cette même publication, nous avons pu voir qu'à contrario l'élimination urinaire augmente sans limitation. L'élimination par les autres voies n'augmente quant à elle que lorsque les apports sont très augmentés, à des doses subtoxiques.



#### d) Régulation et homéostasie

L'homéostasie sera régulée au niveau de la synthèse et de l'accumulation de la Séléno-Protéine P et des sélénoprotéines, mais ce sont des phénomènes saturables.

En parallèle il y a donc régulation de l'élimination et des voies de métabolisme qui interviennent après l'absorption mais contrairement au zinc, l'absorption n'intervient que très peu dans le maintien de l'homéostasie (15).

#### e) Fonctions et enzymes

Comme pour les autres oligoéléments, on peut attribuer au Sélénium des rôles structuraux ou fonctionnels (cofacteur enzymatique ou rôle catalytique). Cependant, il est plus pratique d'appréhender chaque sélénoprotéine de façon indépendante, car elles ne sont qu'au nombre de 25 (nous ne traiterons évidemment pas toutes les protéines ici).

## (1) Glutathion Peroxydases

On retrouvera en premier lieu les Glutathion Peroxydases. Le sélénium n'est pas un cofacteur, il est intégré lors de la synthèse de la protéine, comme nous l'avons vu dans le métabolisme. Il existe actuellement 5 isoformes identifiées (GPx-1, 2, 3, 4 et 6). Il s'agit de la famille dont la fonction principale est de détoxifier les radicaux oxygénés, et surtout le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  grâce au cofacteur qui est le glutathion (GSH). La réaction, comme le montre la figure 9 (14), fait intervenir deux molécules de glutathion et va produire de l'eau.

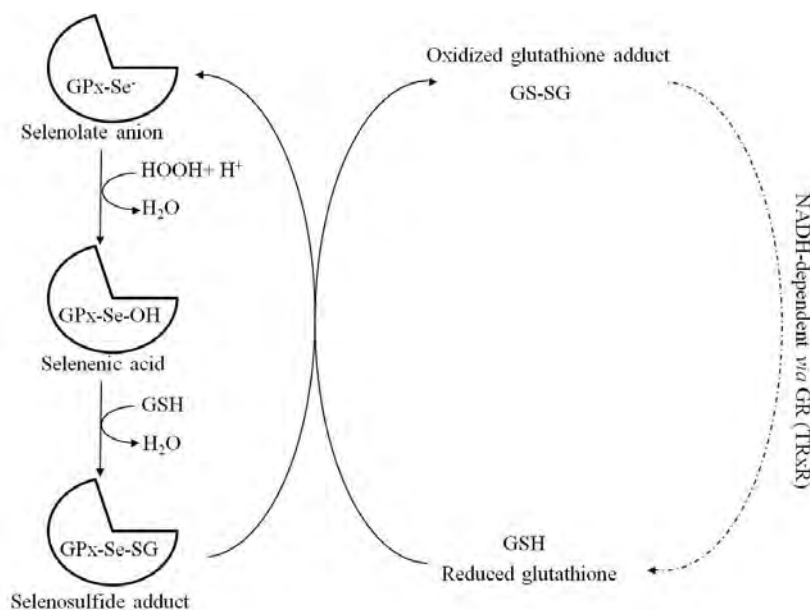


Figure 9 - Mécanisme d'action de la glutathion peroxydase pour la détoxification du peroxyde d'hydrogène grâce à 2 molécules de glutathion avec recyclage de la glutathion peroxydase, d'après Mangiapane et al. (14)

La première isoforme identifiée a été la GPx-1 qui est ubiquitaire et cytosolique. Il a été montré que cette isoforme était la plus sensible au déficit en Sélénium : lors d'une diminution du Sélénium, il y a diminution de la synthèse de l'enzyme afin de préserver les réserves cellulaires (la GPx-1 est la plus efficace mais n'est pas indispensable en dehors des conditions de stress cellulaire). C'est une enzyme qui sera donc impliquée dans la prolifération cellulaire (13).

Ensuite, la GPx-2 est la forme gastro-intestinale. Son rôle est de maintenir l'intégrité de la muqueuse intestinale et de la protéger du stress oxydant induit par les bactéries ou les substances exogènes pro-oxydantes. On lui prête volontiers un rôle dans le développement des cancers mais actuellement les études sont encore contradictoires quant au fait de savoir si c'est un facteur protecteur ou favorisant.

La 3<sup>ème</sup> isoforme (GPx-3) est la seule produite par le rein et sécrétée dans le plasma, dans lequel elle permet le transport du Sélénium (environ 20% du Sélénium plasmatique sont retrouvés dans les GPx-3).

Enfin, la dernière isoforme étudiée est la Gpx-4. C'est une enzyme qui va avoir la capacité de détoxifier les hydroperoxydes lipidiques, notamment ceux dérivés des phospholipides membranaires (déstabilisation des membranes). Elle aura donc un rôle primordial pendant le développement du fœtus, et par son action anti-apoptotique elle pourrait être impliquée dans la prévention des maladies neurodégénératives comme Alzheimer (16).

La forme GPx-6 est la seule forme sécrétée, retrouvée exclusivement au niveau de l'épithélium olfactif et lors du développement embryonnaire. Son rôle est encore méconnu.

Des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, certaines épilepsies et cancers vont être associés à un déficit en GPx (14).

## (2) Thioredoxine réductases (TrxR)

Il s'agit d'enzymes homodimériques sous 3 isoformes : cytosolique (TrxR-1), mitochondriale (TrxR-2) et la thiorédoxine glutathion réductase (TrxR-3) qui est présente seulement au niveau testiculaire.

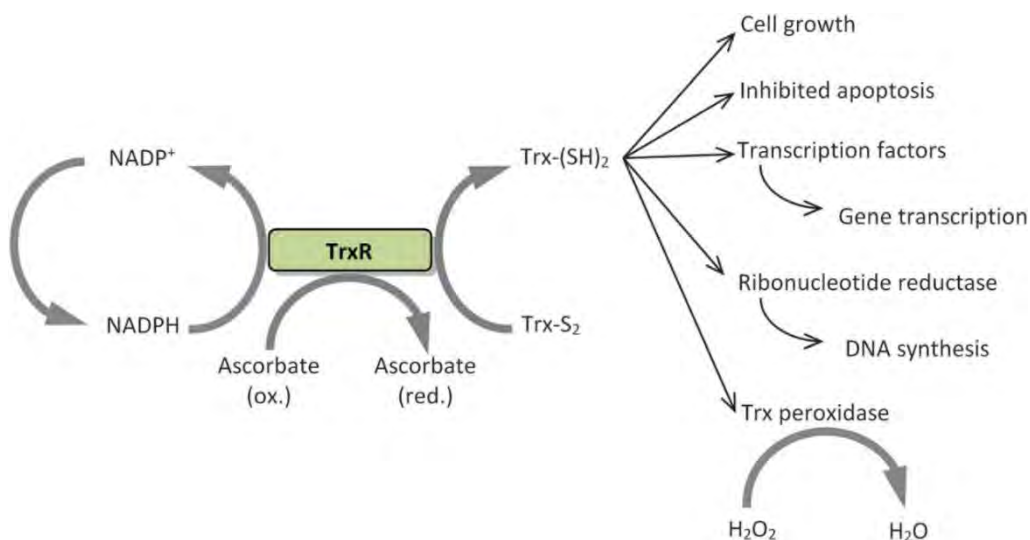


Figure 10 - Activité catalytique des thiorédoxine réductases pour régénérer du sélénide et de l'ascorbate pour les effets antioxydants. Sur la droite sont répertoriées les différentes fonctions imputées à la thiorédoxine réduite, d'après Roman et al. (13)



Elles vont catalyser une réduction du substrat (pas de spécificité de substrat) grâce au transfert d'électron à partir du NADPH via la FAD. Ce sont donc des enzymes qui sont impliquées dans l'oxydoréduction. En effet, elles permettent le recyclage du sélénide (pour créer de nouvelles sélénoprotéines) mais aussi de l'ascorbate car il n'est pas synthétisé par l'organisme et doit être recyclé à partir de la vitamine C (figure 10).

Ces enzymes seront particulièrement importantes pour la protection contre le stress oxydatif, l'inflammation, le développement embryonnaire, et la spermatogenèse (13).

De plus, elles sont impliquées dans les phénomènes tumoraux car elles participent au contrôle de la survie et de la croissance cellulaire. TrxR-1 peut activer p53 qui est une protéine suppressive de tumeur. Il a aussi été montré que les TrxR permettaient le contrôle de l'apoptose (la thiorédoxine étant un inhibiteur de l'apoptose) mais que ces enzymes étaient surexprimées dans les cellules tumorales par rapport aux cellules saines, ce qui va induire une chimiorésistance. Donc il y a un double effet anti- puis pro-cancéreux (12). TrxR-2 est indispensable à la survie des cardiomyocytes.

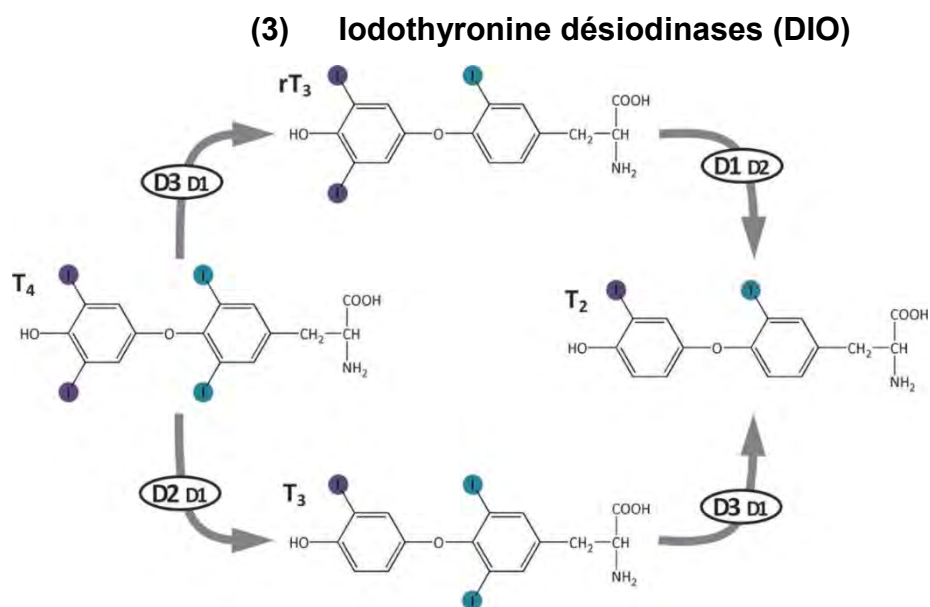


Figure 11 - Interconversion des hormones thyroïdiennes par les enzymes DIO-1, 2 ou 3 d'après Roman et al. (13) rT3 est la forme inactive ; il y a toujours 2 isoformes qui catalysent les réactions mais 1 est prédominante (T4 en T3 par la DIO-2 en priorité)

Dans cette famille, il y a 3 formes, qui sont toutes membranaires. La DIO-1 est particulièrement retrouvée au niveau central et périphérique, la DIO-2 active la T4 en



T3 au niveau des tissus périphériques, enfin la DIO-3 catalyse la réaction de T4 en rT3 (inactive). Cela est résumé dans la figure 11.

De par sa situation en central et en périphérie, la DIO-1 est l'enzyme qui va réguler les taux d'hormones thyroïdiennes. Cependant, la régulation fine se fait en local et fait appel à la DIO-2, sans que cela n'influe sur les taux sériques. C'est grâce à ce système de régulation qu'il va y avoir réparation des tissus et croissance.

En pathologie, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans tout le métabolisme lipidique, glucidique et protéique, donc on pourra retrouver de nombreuses pathologies (dyslipidémies, diabète de type 2). On va également pouvoir observer une augmentation de l'activité de la DIO-2 dans le tissu adipeux, avec une augmentation locale des taux de T3 suite à une exposition au froid (16).

On retrouve aussi la GPx-1 et la GPx-3 au niveau de la glande thyroïde afin de neutraliser l'excès de peroxyde d'hydrogène qui est utilisé comme cofacteur de la thyroperoxydase (TPO). Le Sélénium est donc indispensable au bon fonctionnement de la glande thyroïde (12).

#### **(4) Sélénoprotéine P (SePP)**

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est une protéine de transport du sélénium mais il semblerait qu'elle ait également un rôle dans la protection contre le stress oxydatif, essentiellement au niveau endothélial mais ce rôle reste encore non élucidé. Les autres sélénoprotéines ont également un rôle antioxydant, mais nous n'allons pas les détailler (13).

Enfin, le sélénium est un oligoélément qui, comme le zinc, est impliqué dans les réponses inflammatoires et le statut immunitaire. En effet, un déficit en sélénium, et donc en sélénoprotéines, va entraîner une intensification de la réponse inflammatoire car les cellules phagocytaires sont sous la dépendance du statut en Sélénium mais aussi car, nous l'avons vu juste avant, elles participent à l'élimination des radicaux libres (qui, lorsqu'ils sont en excès induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires) (12). C'est surtout la réponse antivirale qui semble être la plus affectée par le statut en Sélénium, et essentiellement la réponse antivirale lors d'une infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) : on observe une diminution des

taux de lymphocytes T CD4 et une augmentation de la charge virale dans les cas de déficit en Sélénium (17).

La grande majorité de ces protéines a donc des fonctions antioxydantes ou de détoxification (alcool, métaux lourds...). De ce fait, les sélénoprotéines sont donc impliquées dans de nombreuses pathologies humaines : prévention des maladies cardiovasculaires et hépatiques, ou encore endocriniennes. Cependant, lorsqu'on s'intéresse au diabète de type 2 ou à la réponse inflammatoire on s'aperçoit que la TrxR et la GPx interviennent et ont des actions opposées. En effet, prenons l'exemple du diabète de type 2, la GPx va inhiber la signalisation induite par l'insuline et donc la captation du glucose par les cellules (insulino-résistance), alors qu'*a contrario*, la TrxR va promouvoir cette captation et l'utilisation du glucose. C'est donc l'environnement qui va orienter dans un sens ou dans l'autre (13,17).

## **B. Repères nutritionnels**

### **1. En France : le Programme National Nutrition Santé**

#### **a) Intérêt du PNNS**

Depuis janvier 2001, tous les 5 ans est proposé le Programme National Nutrition Santé. Il vise à améliorer l'état nutritionnel de la population française (18).

Il cherche à promouvoir la protection, le maintien du bon état de santé et la diminution des facteurs de risques de développer une pathologie grâce à l'alimentation et l'activité physique. Il définit des repères nutritionnels en termes d'alimentation et d'activité physique, des objectifs de Santé Publique et surtout organise la stratégie interventionnelle à mettre en place afin d'atteindre ces objectifs.

Il permet donc l'élaboration des plans d'action, d'outils (NutriScore, campagnes de communication par exemple) ou de nouvelles lois. Tout ceci est développé dans le but de favoriser l'éducation et l'information des populations concernant la nutrition et l'activité physique, la prévention, le dépistage et la prise en charge des pathologies nutritionnelles et propose des moyens de surveillance. C'est également une façon

d'apporter de la cohérence entre tous les plans de santé, alimentation et environnement car ils doivent tous aller dans le même sens (19).

Outre le versant santé, le PNNS s'intéresse à la dimension sociale de la nutrition, essentiellement faire face aux inégalités sociales qui peuvent être un frein au maintien d'un état de santé optimal. D'autre part dans le nouveau programme 2017 – 2021, l'accent va de nouveau être mis sur l'amélioration de l'environnement, tant au niveau alimentaire (composition, prix, qualité nutritionnelle des aliments) que physique, afin d'inciter les populations à adopter des comportements adéquats (20).

### b) Composition

**AUGMENTER**

- Les fruits et légumes, frais, surgelés ou en conserve
- Les légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches...)
- Les fruits à coque non salés (amandes, noix, noisettes, pistaches...)
- L'activité physique

**ALLER VERS**

- Les féculents complets ou semi-complets : pain, pâtes, riz, semoule...
- Les aliments bio (fruits et légumes, féculents complets et semi-complets, légumes secs...)
- L'huile de colza et l'huile de noix
- Les produits du commerce Nutri-Score A et B

**RÉDUIRE**

- La viande et la charcuterie
- Le sel
- Les produits sucrés et les boissons sucrées
- Les produits du commerce Nutri-Score D et E
- Le temps passé assis

Au quotidien, et à votre façon, allez vers une alimentation plus variée et essayez de bouger plus. Chaque petit pas compte et finit par faire une grande différence !

Comme le montre la figure 12, le PNNS s'organise autour de 4 axes qui sont établis par Santé Publique France comme une ligne de conduite pour atteindre les objectifs fixés : réduire, augmenter, améliorer (aller vers) et réduire les pathologies nutritionnelles (21).

Figure 12 - Recommandations simplifiées du Programme National Nutrition Santé selon les 3 axes choisis par le Comité d'Appui Thématique : Augmenter, Aller vers, Réduire (Santé Publique France, Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité, Janvier 2019)

Dans un premier temps, le PNNS 4 va rechercher la réduction des inégalités sociales : permettre à toutes les classes socio-économiques d'avoir accès à des aliments de qualité et d'avoir connaissance des messages de santé, pour atteindre

l'équilibre alimentaire. Mais cela concerne également une accessibilité à l'activité physique pour tous. Cela va passer par la modification des comportements individuels mais aussi des mesures visant à jouer sur l'environnement nutritionnel : améliorer la composition nutritionnelle des aliments, réformer les prix des aliments et les taxes (proposition d'une taxe nutritionnelle), donner une aide alimentaire pour les personnes en situation de précarité.

Puis il vise à limiter la sédentarité et promouvoir l'activité physique. Cela se fait via des incitations financières, l'éducation chez les enfants et les décisions d'urbanisme. Ainsi, les responsables territoriaux sont invités à construire et sécuriser de nouvelles voies cyclables ou piétonnes, améliorer ou rendre plus accessibles à tous les aires de jeux, salles de sport et autres infrastructures pouvant inciter la population à être active. Il y a donc des actions à mener tant au niveau du public que des entreprises, mais aussi au niveau des politiques nationales et régionales.

Donc, le Haut Conseil de Santé Publique a émis des propositions concernant l'aménagement de l'environnement (réglementation, fiscalité, urbanisme et territoire) mais aussi sur le rôle primordial de la communication et du marketing dans l'industrie alimentaire (20).

Ensuite, il s'oriente sur le versant pathologique, avec des mesures concernant la prévention primaire, le dépistage, la surveillance et la prise en charge des pathologies nutritionnelles (obésité, troubles du comportement alimentaire et dénutrition). Par ailleurs, le PNNS est en lien étroit avec le plan Obésité.

Enfin un dernier objectif du PNNS est de régir l'organisation des différents acteurs et la promotion du PNNS en tant que référence réglementaire au niveau de la nutrition. C'est via cet axe-là que sont proposées les mesures de surveillance et d'évaluation. Mais il va également comprendre la formation de tous les professionnels de santé ou les professionnels intervenant au niveau nutritionnel (activité physique adaptée, génie alimentaire, diététique...).

### *c) Mise en œuvre*

Il est élaboré au niveau national par le Ministère de la Santé mais s'applique jusqu'au niveau local et régional via les ARS. Il va évidemment comprendre des

modules d'évaluation de ce qui est mis en œuvre, basés sur l'observation, la récupération de données chiffrées (consommations etc...) et la création d'indicateurs d'efficacité par exemple grâce à l'outil EVALIN (19,22). En effet, ce dernier s'adresse aux personnes qui développent des projets en nutrition pour les accompagner tout au long du projet, pour choisir et définir des objectifs évaluables, choisir les indicateurs et outils pour les mesurer (y compris au niveau financier).

A la demande de la Direction Générale de la Santé, les recommandations relatives à l'alimentation et l'activité physique sont élaborées et publiées par Santé Publique France après une large concertation des consommateurs, d'industriels, et autres professionnels de santé (21). Elles s'appuient sur les conclusions des rapports d'expertise de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement, et du Travail (ANSES) comme les études INCA (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) ou encore les études EAT (Etude de l'Alimentation Totale), mais également sur l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique qui propose les objectifs nutritionnels et les orientations stratégiques à suivre dans la politique nutritionnelle afin d'atteindre ces objectifs (20).

L'étude INCA 3 (2014-2015) (23) avait pour objectif de décrire les habitudes de consommation (y compris d'achat) des habitants avec également un recueil de données anthropométriques et un suivi du niveau d'activité physique. Ce travail a permis d'établir aussi les apports nutritionnels moyens en énergie et nutriments grâce au report des aliments sur la table Ciqua. Quant à l'étude EAT 2 (24), elle s'est intéressée à la présence de pesticides, additifs et autres résidus dans les aliments les plus consommés (données obtenues grâce aux études INCA) ou les aliments susceptibles d'être fortement contaminés. Cela permet d'évaluer le risque toxique lié à un contaminant chimique, au niveau de la population.

Le comité de direction du PNNS reprend et organise ensuite ces recommandations qui sont évaluées et présentées à différentes directions (Direction de l'Alimentation, Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), représentants d'entreprises et associations de consommateurs. Le PNNS rassemble donc plusieurs supports scientifiques, études et avis que l'on pourra considérer comme références.

Les recommandations et les objectifs de santé publique définis par le PNNS sont suivis par la mise en place d'enquêtes nationales et de structures de surveillance.

Elles font appel à des agences sanitaires comme Institut de Veille Sanitaire (InVS), mais aussi l'ANSES et l'INPES.

Le PNNS articule également les actions de différents ministères autour de la nutrition et de l'alimentation : ministère de la Santé, ministère de l'Agriculture, ministère de l'Ecologie, ministère de l'Education Nationale, etc... En effet, il faut que tous les plans de prévention élaborés soient coordonnés et puissent être développés sans contradictions à tous les niveaux sur l'ensemble du territoire (25).

#### d) Place du zinc et du sélénium

Le zinc et le sélénium étant des micronutriments essentiels, on va pouvoir retrouver des recommandations d'apports journaliers dans le PNNS. Dans la dernière édition, l'ANSES a établi ces valeurs en s'appuyant sur les travaux de l'EFSA. L'ANSES définit donc des besoins nutritionnels moyens, lesquels remplacent les apports nutritionnels conseillés, et des Apports Suffisants (26).

##### (1) Sélénium (µg/jour)

	<b>BNM</b>	<b>Référence</b>	<b>LSS</b>
Homme		70 (AS)	300
Femme		70 (AS)	300

Table 1 - Besoins nutritionnels et apports suffisants pour le Sélénium (ANSES)

##### (2) Zinc (mg/jour)

	<b>BNM</b>	<b>Référence</b>	<b>LSS</b>
Homme	7,5	9,4 (si 300mg/j de phytates)	25
	9,3	11,7 (si 600mg/j de phytates)	
	11	14 (si 900mg/j de phytates)	
Femme	6,2	7,5 (si 300mg/j de phytates) (RNP)	25
	7,6	9,3 (si 600mg/j de phytates)	
	8,9	11 (si 900mg/j de phytates)	

Table 2 - Besoins nutritionnels et apports suffisants pour le Zinc (ANSES)

## 2. A l'international

### *a) Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO)*

L'OMS (27) et surtout la FAO (28,29) ont émis des recommandations pour les apports en Zinc et Sélénium selon les différentes catégories populationnelles. Ces différentes valeurs se basent sur des approches factorielles car il n'y a pas de biomarqueur spécifique et sensible qui permette de déterminer le statut de ces deux oligoéléments.

Elles nécessitent donc de déterminer en premier lieu les besoins physiologiques en nutriments. Lorsqu'on parle de « besoin » il s'agit de la quantité nécessaire, apportée par l'alimentation, pour prévenir une carence (ou parfois un excès) et que le corps fonctionne de façon optimale : cela suit une courbe dose-effet. Ainsi, les besoins physiologiques correspondent à la compensation des pertes (fécales, urinaires, etc...) et l'utilisation par les tissus, auxquelles s'ajoutent les besoins spécifiques pour certaines catégories de personnes (croissance, lactation, grossesse, etc...).

Ensuite, on peut calculer les EAR (apports recommandés estimés) qui correspondent à la quantité à consommer pour couvrir les besoins pour 50% de la population concernée (cliniquement en bonne santé), puis les RDA ou RNI (apports nutritionnels recommandés) qui permettent de couvrir les besoins pour 97% de la population étudiée. Les EAR sont l'équivalent à nos besoins moyens (BNM ou BME) dans les recommandations françaises.

$$\mathbf{RDA = EAR + 2 SD \text{ soit } RDA = 125\% EAR}$$

Pour le Zinc, il faudra prendre en compte la biodisponibilité de l'élément dans les aliments et donc la Fraction Absorbée (FAZ) afin d'ajuster les valeurs de référence.

Connaitre les apports réels et les apports recommandés pour une population permet de mettre en place des politiques d'enrichissement ou de fortification des aliments dans certaines régions à risque de déficit ou dont les apports sont insuffisants. En effet, on peut calculer la quantité de nutriment que l'on doit rajouter afin de satisfaire les besoins pour la majorité de la population d'intérêt.



Les apports nutritionnels recommandés par la FAO et l'OMS sont indiqués dans le tableau suivant.

### Apports nutritionnels recommandés (RNI) établis par la FAO/OMS pour divers sous-groupes de population

Élément nutritif (unité)	Enfants 1-3 ans	Enfants 4-6 ans	Femmes 19-50 ans	Femmes enceintes, deuxième trimestre	Femmes allaitantes, 0-3 mois	Hommes 19-50 ans
Vitamine A ( $\mu\text{g RE}$ ) <sup>a</sup>	400	450	500	800	850	600
Vitamine D ( $\mu\text{g}$ ) <sup>b</sup>	5	5	5	5	5	5
Vitamine E (mg $\beta$ -tocophérol)	5,0	5,0	7,5	7,5	7,5	10,0
Vitamine C (mg)	30	30	45	55	70	45
Thiamine (vitamine B1) (mg)	0,5	0,6	1,1	1,4	1,5	1,2
Riboflavine (vitamine B2) (mg)	0,5	0,6	1,1	1,4	1,6	1,3
Niacine (vitamine B3) (mg NE)	6	8	14	18	17	16
Vitamine B6 (mg)	0,5	0,6	1,3	1,9	2,0	1,3
Folates ( $\mu\text{g DFE}$ ) <sup>c</sup>	150	200	400	600	500	400
Vitamine B12 ( $\mu\text{g}$ )	0,9	1,2	2,4	2,6	2,8	2,4
Fer (mg) <sup>d</sup>						
■ Biodisponibilité 15%	3,9	4,2	19,6	>50,0	10,0	9,1
■ Biodisponibilité 10%	5,8	6,3	29,4	>50,0	15,0	13,7
■ Biodisponibilité 5%	11,6	12,6	58,8	>50,0	30,0	27,4
Zinc (mg) <sup>e</sup>						
■ Biodisponibilité élevée	2,4	2,9	3,0	4,2	5,8	4,2
■ Biodisponibilité moyenne	>4,1	4,8	4,9	7,0	9,5	7,0
■ Biodisponibilité faible	>8,3	9,6	9,8	14,0	19,0	14,0
Calcium (mg)	500	600	1000	1000	1000	1000
Sélénium ( $\mu\text{g}$ )	17	22	26	28	35	34
Iode ( $\mu\text{g}$ )	90	90	150	200	200	150

Table 3 - Apports Nutritionnels Recommandés (RNI) pour les différentes catégories populationnelles selon la FAO et l'OMS (27) Pour le Zinc, les apports sont différenciés en fonction de la biodisponibilité du Zinc dans l'alimentation, ce qui dépendra de la composition du bol alimentaire et de la richesse des aliments en phytates essentiellement.

Les différents comités d'experts ont également calculé les valeurs limites sans toxicité pour ces deux oligoéléments (UL ou LSS) grâce à des études de supplémentation : ils ont mesuré la dose maximale sans effet toxique observé ou NOAEL (No-Observed Adverse Effect Level). Ces résultats sont indiqués dans la Table 4.



<b>Apports maximaux tolérables (UL)</b>				
<b>Élément nutritif (unité)*</b>	<b>1-3 ans</b>	<b>4-8 ans</b>	<b>9-13 ans</b>	<b>19-70 ans</b>
Vitamine A (µg RE) <sup>a</sup>	600	900	1700	3000
Vitamine D (µg) <sup>f</sup>	50	50	50	50
Vitamine E (mg α-tocophérol)	200	300	600	1000
Vitamine C (mg)	400	650	1200	1000 <sup>g</sup>
Niacine (vitamine B3) (mg NE) <sup>a</sup>	10	15	20	35
Vitamine B6 (mg)	30	40	60	100
Acide folique (µg DFE) <sup>g</sup>	300	400	600	1000
Choline (mg)	1000	1000	2000	3500
Fer (mg)	40	40	40	45
Zinc (mg)	7	12	23	45 <sup>h</sup>
Cuivre (mg)	1	3	5	10
Calcium (mg)	2500	2500	2500	3000 <sup>i</sup>
Phosphore (mg)	3000	3000	4000	4000
Manganèse (mg)	2	3	6	11
Molybdène (µg)	300	600	1100	2000
Sélénium (µg)	90	150	280	400
Iode (µg)	200	300	600	1100
Fluor (µg)	1300	2200	10000	10000

Table 4 - Apports maximaux recommandés en vitamines et minéraux pour les différentes catégories de population, selon la FAO et l'OMS (27) Seules les valeurs pour l'adulte ont été définies par la FAO et l'OMS. Dans cette publication de l'OMS les valeurs pour les enfants sont celles définies par l'Institute of Medicine aux Etats-Unis, que l'on verra plus tard.

## **b) Agence Européenne pour l'Alimentation (EFSA)**

A la demande de la Commission Européenne, l'EFSA (European Food Safety Authority) a également publié un avis scientifique concernant les recommandations en termes d'apports pour nos deux éléments d'intérêt.

### **(1) Zinc (30)**

Ils ont ici aussi utilisé une approche factorielle en deux temps.

Premièrement ils ont déterminé les besoins physiologiques ou PR grâce à une revue de la littérature sur l'excrétion endogène et les pertes fécales, urinaires, etc... Les besoins physiologiques sont donc définis de la même façon que par l'OMS et la FAO : c'est la quantité minimale de Zinc absorbé qui est nécessaire pour compenser les pertes et les besoins supplémentaires dans les populations particulières que l'on verra ensuite.

La seconde étape consiste en la détermination de la quantité de Zinc réellement disponible et absorbable dans l'alimentation. Cela est fonction de la composition des

aliments consommés en Europe, donc du taux de Zinc et de phytates et par conséquent la biodisponibilité et l'efficacité d'absorption. Le résultat obtenu est le Total Absorbed Zinc (TAZ). A partir de là, ils ont combiné à ces calculs, une revue de la littérature portant sur 10 études de biodisponibilité (soit au total 31 hommes et 54 femmes) et une modélisation de l'effet inhibiteur des phytates sur l'absorption du zinc par des études de saturation. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 13.

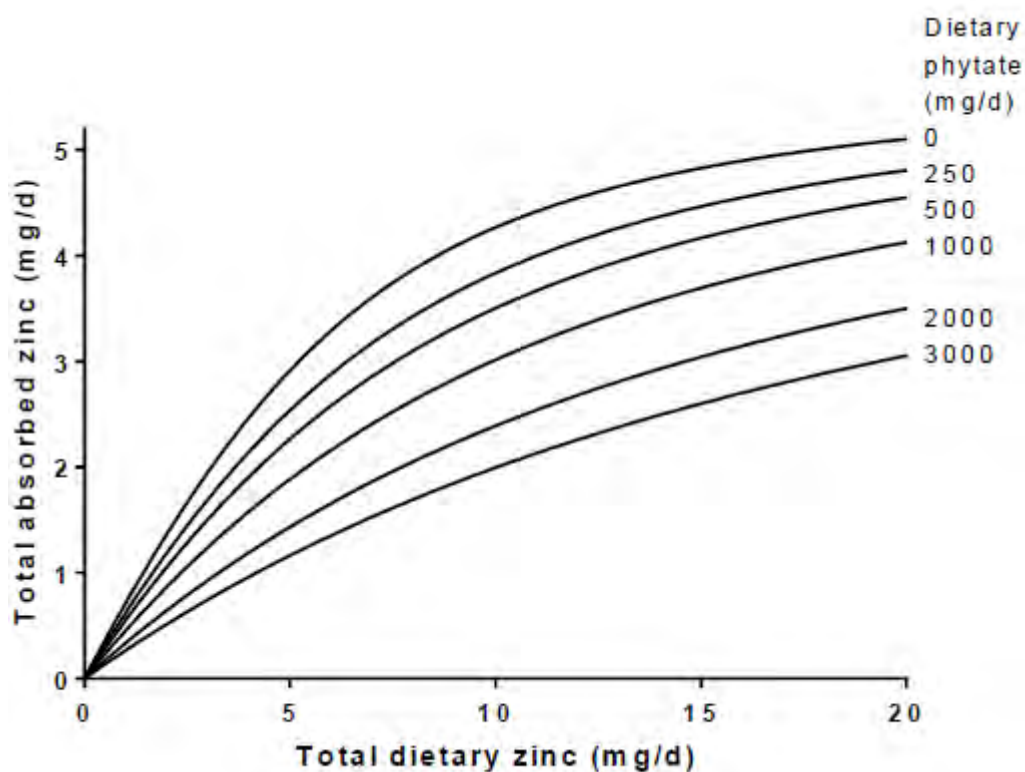


Figure 13 - Courbe de saturation de l'absorption du zinc (Total Zinc Absorbé en fonction du Zinc Total présent dans l'alimentation) en présence de différentes quantités de phytates selon un modèle expérimental prédictif (30)

Ainsi, les PR vont être établis en utilisant l'hypothèse suivante : **TAZ – pertes endogènes = 0**, donc on considère que  $PR = TAZ$ .

Grâce à tous ces outils, les EAR ont été calculés puis les RNI, que l'EFSA a nommés Population Reference Intake (PRI), rapportés au poids de corps et pour les 4 taux de phytates indiqués ci-dessus.

Pour l'EFSA, les valeurs de référence pour les enfants ont été calculées en extrapolant à partir des valeurs pour adultes, mais en ajoutant les besoins nécessaires à la croissance et la formation de nouveaux tissus. D'autre part, pour les femmes enceintes et allaitantes, ils ont pris en compte le transfert materno-fœtal de Zinc

(formation des tissus du fœtus) et la sécrétion dans le lait maternel qui sont des données qui ont été récupérées dans la littérature.

Donc les valeurs de référence admises par l'EFSA sont résumées dans le tableau suivant.

Age	Level of phytate intake (mg/day)	Population Reference Intake (mg/day)
7–11 months		2.9
1–3 years		4.3
4–6 years		5.5
7–10 years		7.4
11–14 years		10.7
15–17 years (M)		14.2
15–17 years (F)		11.9
≥ 18 years (M)	300	9.4
	600	11.7
	900	14.0
	1 200	16.3
≥ 18 years (F)	300	7.5
	600	9.3
	900	11.0
	1 200	12.7
Pregnancy		+ 1.6
Lactation		+ 2.9

M, males; F, females.

Table 5 - Valeurs de référence définies par l'EFSA pour le Zinc en fonction des catégories d'âge et du niveau de consommation de phytates (30)

## (2) Sélénium (31)

La commission de l'EFSA chargée d'établir les valeurs de référence pour le sélénium a choisi d'utiliser comme biomarqueur les taux de SélénioProtéine P1 (SePP-1), la protéine de transport du Sélénium, car elle est saturable et est un reflet fonctionnel des stocks corporels. En effet, quelques études ont montré une augmentation des taux de SePP-1 lorsque les apports en Sélénium augmentaient, jusqu'à atteindre un plateau. Afin d'étayer cette hypothèse, ils ont tout d'abord réalisé une revue de la littérature, mais les résultats n'ont pas été suffisamment constants et concluants pour permettre de déterminer des Apports Nutritionnels Recommandés. Ils ont donc décidé de calculer des Apports Suffisants ou Adequate Intake (AI) sur la base de cette étude bibliographique.

Pour les enfants de moins de un an, les valeurs de référence ont été extrapolées à partir des taux de Sélénium qui étaient mesurés dans le lait maternel dans des populations d'enfants en bonne santé, nourris exclusivement au sein. La quantité

retrouvée dans le lait maternel a donc été déclarée comme suffisante pour répondre aux besoins de l'enfant. A partir de 1 an et pour les adolescents, les AI ont été extrapolées à partir des valeurs pour l'adulte en appliquant un facteur correctif pour la croissance. A l'instar du Zinc, les valeurs pour la grossesse et l'allaitement ont également été définies en ajoutant la quantité de Sélénium nécessaire à la formation et la croissance des tissus foëtaux, ou excrétée dans le lait maternel, aux besoins de base.

Age	Adequate Intake (µg/day)
7–11 months	15
1–3 years	15
4–6 years	20
7–10 years	35
11–14 years	55
15–17 years	70
≥ 18 years	70
Pregnancy	70
Lactation	85

Table 6 - Apports Suffisants (AS) en Sélénium établis par l'EFSA pour les catégories populationnelles (31)

En résumé, les AI établis par l'EFSA pour le Sélénium sont présentés dans la table 6.

### c) *Autres sources*

Il existe également des recommandations pour les apports en Zinc et Sélénium qui ont été définies par des groupes d'experts (International Zinc Nutrition Consultative Group, EUROpean micronutrient RECommendations Aligned Network of Excellence, Institute Of Medicine) pour les différentes catégories populationnelles.

#### (1) **Institut Of Medicine (IOM) (32,33)**

Ils ont utilisé la même méthode en 2 temps pour le Zinc mais avec une étape intermédiaire pour chercher une corrélation entre l'excrétion intestinale et le taux de zinc absorbé. Cela revient à calculer les pertes endogènes totales (sécrétion intestinale, mais aussi pertes urinaires, etc...) puis à relier l'absorption avec l'excrétion et enfin calculer la quantité minimale de zinc qui doit être absorbé pour compenser les pertes. Ensuite ils ont donc établi les EAR puis les RDA.

Pour le Sélénium, les besoins pour les adultes sont établis à partir de données expérimentales sur animaux, puis une évaluation des taux pour lesquels il n'y a pas de survenue de la maladie de Keshan (que l'on verra plus loin) et enfin la mesure de l'activité GPx (au plateau) et de la saturation de la SePP-1. Les valeurs pour les

enfants ont été extrapolées à partir des valeurs adultes. La nuance est à faire chez les adolescents pour lesquels on différencie les recommandations entre masculin et féminin. Cela s'appuie sur des études de non survenue de la maladie de Keshan (études épidémiologiques et de supplémentation).

Chez les bébés, comme pour le sélénium, les valeurs de référence du Zinc sont calculées en rapportant la quantité de l'élément dans le lait maternel à la consommation de lait par un bébé en bonne santé. Par ailleurs, il faut savoir que le zinc du lait maternel est mieux absorbé que celui dans le lait de vache car dans ce dernier il est fortement lié aux caséines.

Life Stage Group	Selenium (µg/d)	Zinc (mg/d)
<b>Infants</b>		
0-6 mo	15*	2*
7-12 mo	20*	3
<b>Children</b>		
1-3 y	20	3
4-8 y	30	5
<b>Males</b>		
9-13 y	40	8
14-18 y	55	11
19-30 y	55	11
31-50 y	55	11
51-70 y	55	11
> 70 y	55	11
<b>Females</b>		
9-13 y	40	8
14-18 y	55	9
19-30 y	55	8
31-50 y	55	8
51-70 y	55	8
> 70 y	55	8
<b>Pregnancy</b>		
≤ 18 y	60	12
19-30 y	60	11
31-50 y	60	11
<b>Lactation</b>		
≤ 18 y	70	13
19-30 y	70	12
31-50 y	70	12

Pour nos deux oligoéléments, chez la femme enceinte il y a une augmentation des besoins car on retrouve une accumulation au niveau du fœtus, du placenta, de l'utérus et une augmentation du volume sanguin maternel. Ainsi, la littérature s'accorde sur une augmentation de + 0,08 mg/j (conception), + 0,24 mg/j (Trimestre 1), + 0,53 mg/j (Trimestre 2), + 0,73 mg/j (Trimestre 3) des besoins en zinc absorbé (donc à rapporter ensuite en zinc total à consommer grâce au taux d'absorption et la biodisponibilité).

Table 7 - Valeurs de référence pour le Zinc (mg/j) et le Sélénium (µg/j) en fonction des différentes étapes de la vie selon l'IOIOM (32)

## (2) EUROpean micronutrient RECommendations Aligned Network of Excellence (EURRECA) (34)

Ce groupe de travail Européen a pour objectif d'étudier les différentes valeurs nutritionnelles de référence en Europe afin de les harmoniser et de proposer aux administrations de chaque Etat membre une méthode d'évaluation du statut



nutritionnel et des moyens mis en place pour répondre aux problèmes d'alimentation. Pour cela, ils ont réalisé une revue de la littérature afin de comparer chaque méthode de calcul ou d'obtention des valeurs nutritionnelles de référence. Un des nombreux objectifs est également de définir une méthodologie à l'attention des autorités de santé publique afin de leur permettre de choisir et d'analyser les données bibliographiques pour établir les valeurs de référence.

Approach*	Outcome Measures	Study type	Principle of method	Study design	Applicable population group
FACTORIAL	Physical or metabolic outcome	Metabolic balance studies at various intake levels	Long-term intake = Long term losses Requirement: intake level at which balance (stable body pool, rate of absorption & excretion) cannot be maintained.	Cross-sectional & prospective	All age groups
		Growth studies, biochemical studies	Rate of accumulation of nutrients in the body (foetus, placenta, etc.), breast milk composition & volume	Cross-sectional & prospective	Foetus, infants, pregnant and lactating women
DOSE-RESPONSE	Health outcome	Depletion / repletion studies	Symptoms occur in response to dietary insufficiency & alleviate with sufficiency	RCT	Young adults
		Biochemical / biological studies	Identification of subclinical deficiencies or reduction/lack of function in relation to specific micronutrient	RCT & cross-sectional	All age groups
		Epidemiological studies	Identification of (chronic) diseases (functional outcomes)	Observational, interventional	Adults, elderly

Table 8 - Récapitulatif des études et approches utilisées dans les diverses publications revues par le groupe EURRECA pour harmoniser la détermination des valeurs de référence pour les nutriments (34)

Voici leurs conclusions concernant les études retrouvées pour définir des valeurs de référence, ainsi que leur équation pour le calcul de ces dites valeurs.

Équation 1 - Equation du groupe EURRECA permettant le calcul des apports de référence en Zinc selon l'approche factorielle. Elle tient compte des pertes endogènes totales, des besoins supplémentaires pour la croissance et le développement dans les populations particulières et du facteur de biodisponibilité afin de déterminer la quantité de Zinc totale (34).

$$\text{Dietary Requirements} = \frac{\text{Sum of losses (faeces, urine, skin, menses etc) + Growth \& development requirements (foetus, pregnancy, lactation etc.)}}{\text{Bioavailability factor}}$$

### (3) International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) (35)

Il s'agit d'un groupe de travail international qui œuvre pour la diminution du déficit en zinc chez les enfants dans le monde, à travers des publications scientifiques et des outils techniques pour guider depuis l'évaluation du déficit jusqu'à la prise en charge (fortification).

IZINCG			
Age, Sex	Reference weight (kg)	EAR Mixed <sup>1</sup>	EAR Unrefined <sup>2</sup>
6-11 months	9	3	4
1-3 years	12	2	2
4-8 years	21	3	4
9-13 years	38	5	7
14-18 years, M	64	8	11
14-18 years, F	56	7	9
≥19 years, M	65	10	15
≥19 years, F	55	6	7
Pregnancy			
14-18 years	-	9	12
≥ 19 years	-	8	10
Lactation			
14-18 years	-	8	9
≥ 19 years	-	7	8

Table 9 - Besoin Moyen Estimé (BME) ou Estimated Average Requirement (EAR) définis pour le Zinc par le groupe consultatif IZINCG selon les groupes d'âge et les populations particulières, en fonction de la qualité des aliments consommés (raffinés = peu de phytates ; non raffinés = grande quantité de phytates), version 2019 (35)

### (4) Autres

Enfin j'ai utilisé deux publications qui sont des revues de la littérature, pour le zinc (36) puis pour le sélénium (37). Dans chacun de ces papiers, les méthodes

utilisées dans chaque pays ou par chaque organisation a été analysée. Pour le zinc, il s'agit d'une revue des résultats des différents groupes officiels internationaux. Pour le sélénium, ils ont répertorié toutes les publications concernant les analyses de consommation et l'évaluation du statut biochimique (sélénium sérique, activité GPx) dans les pays d'Europe et du Moyen Orient, avec lorsqu'ils étaient présents, les RNI.

Les tableaux suivants représentent les RDA pour le Zinc et le Sélénium selon les différents groupes.

	<b>IOM USA</b>	<b>Royaume Uni</b>	<b>EFSA</b>
EAR	45 µg / jour	40 µg / jour	70 µg / jour
RDA	55 µg / jour	60 µg / jour	
UL	400 µg / jour		
Femme enceinte RDA	60 µg / jour	60 µg / jour	
Femme allaitante RDA	70 µg / jour	75 µg / jour	

*Table 10 - Valeurs de références pour le Sélénium selon l'EFSA, le Royaume Uni et l'IOM (37)*



**Table 5. Estimated Recommended Daily Allowances for Zinc (mg/d) by Life-Stage and Diet Types Defined by WHO, IOM, IZINCG, and EFSA**

Age, Sex	WHO/FAO <sup>1</sup>			IOM <sup>2</sup>			IZINCG <sup>3</sup>			EFSA <sup>4</sup>	
	Reference Weight (kg)	RNI (mg/d)		Reference Weight (kg)	RDA (mg/d)	Age, Sex	Reference Weight (kg)	RDA Mixed (mg/d)	RDA Unrefined (mg/d)	Reference Weight (kg)	PRU (mg/d)
7-12 months	9	0.8 <sup>a</sup> , 2.5 <sup>a</sup>	4.1	9	3.0	6-11 months	9	4	5	7-11 months	2.9
1-3 years	12	2.4	4.1	13	3.0	1-3 years	12	3	3	1-3 years	4.3
4-6 years	17	2.9	4.8	22	5.0	4-8 years	21	4	5	4-6 years	5.5
7-9 years	25	3.3	5.6	40	8	9-13 years	38	6	9	7-10 years	7.4
10-18 years, M	49	5.1	8.6	64	11	14-18 years, M	64	10	14	11-14 years M/F	9.4
10-18 years, F	47	4.3	7.2	57	9	14-18 years, F	56	9	11	15-17 years, M	12.5
19-65 years, M	65	4.2	7.0	76	11	≥19 years, M	65	13	19	15-17 years, F	10.4
19-65 years, F	55	3.0	4.9	61	8	≥19 y, F	55	8	9	≥18 years M 300 Level of 600	9.4
65+ years, M	65	4.2	7.0	76	11	≥19 years, M	65	13	19	Level of 600	11.7
65+ years, F	55	3.0	4.9	61	8	≥19 y, F	55	8	9	phytate 900 mg/d 1200	14.0
Pregnancy						Pregnancy				phytate 900 mg/d 1200	16.3
First trimester		3.4	5.5		13	14-18 years		11	15	≥18 years F 300	7.5
Second trimester		4.2	7.0		11	>19 years		10	13	Level of 600	9.3
Third trimester		6.0	10.0							phytate 900 mg/d 1200	11.0
Lactation						Lactation				Pregnancy	12.7
0-3 months		5.8	9.5							Lactation	+1.6
3-6 months		5.3	8.8		14	14-18 years		10	11		
6-12 months		4.3	7.2		12	>19 years		9	10		

Abbreviations: EFSA, European Food Safety Agency; F, female; FAO, Food and Agriculture Organization; IOM, Institute of Medicine; IZINCG, International Zinc Nutrition Consultative Group; M, male; PRU, population reference intake; WHO, World Health Organization; RDA, recommended dietary allowance; RNI, recommended nutrient intake.

<sup>a</sup> High bioavailability (50%).

<sup>b</sup> Moderate bioavailability (30%).

<sup>c</sup> Low bioavailability (15%).

<sup>d</sup> Exclusively breastfed infants: breast milk zinc bioavailability assumed to be 80%.

\* Not applicable to exclusively breastfed infants.

**Table 11 - RDA pour le Zinc (mg/j) selon l'OMS, IOM, IZINCG et l'EFSA d'après la revue de Gibson, King et Lowe (36)**

Ces différentes valeurs et recommandations ne permettent pas de diagnostiquer un déficit. Mais elles ont pour but d'évaluer la prévalence d'apports inadéquats ou d'estimer un risque de déficit pour une population donnée, et représentent les objectifs d'apports à atteindre dans les plans de nutrition à l'échelle populationnelle. On utilisera préférentiellement les RDA (ou RNI) ou les Apports Suffisants (AS ou AI) pour un individu donné alors qu'on choisira plutôt d'utiliser les EAR (ou BME) pour une population générale (32).

## **C. Méthodes de mesure des apports journaliers**

Il existe un grand nombre de méthodes visant à évaluer les apports alimentaires en nutriments. Dans la majorité des cas, ce sont des enquêtes alimentaires déclaratives sous la forme de questionnaires ou de journal. Ils permettent d'évaluer les apports sur 24h, plusieurs jours ou même plusieurs mois (38). Généralement les résultats vont varier en fonction de l'élément étudié, du mode utilisé pour en rapporter la consommation et il sera nécessaire de confirmer les résultats par une autre technique d'enregistrement des apports, ou des mesures biochimiques.

Ces questionnaires sont très utiles au niveau de l'individu, en population générale ou pour évaluer des habitudes de consommation (études INCA par exemple). Cependant, il y a de nombreux biais : la sous ou surestimation de la fréquence de consommation ou de la taille des portions, l'omission d'aliments, la difficulté de prendre en compte les plats manufacturés... (33)

Le choix de la méthode dépendra donc des objectifs de l'enquête, mais aussi des caractéristiques de la population, ou encore de l'élément d'intérêt (39).

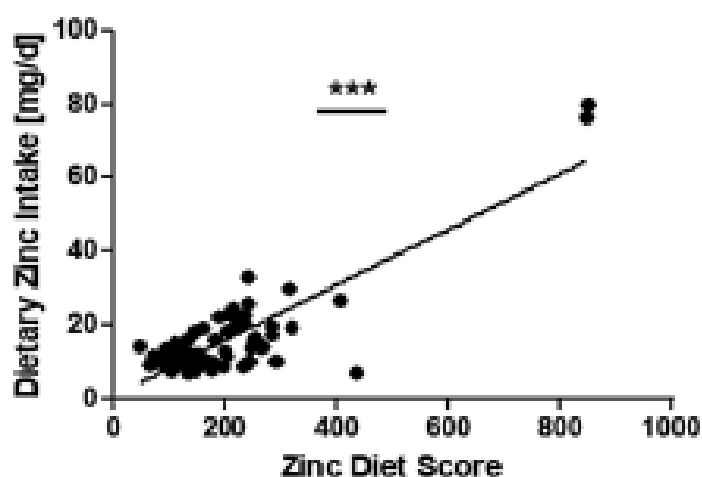
### **1. Questionnaire de Fréquence Alimentaire**

C'est une méthode rétrospective sur une longue période pouvant aller d'un mois à un an mais ce questionnaire n'est rempli qu'une seule fois. Il est auto-administré, donc ne nécessite pas d'enquêteur. C'est donc une technique qualitative ou semi-quantitative (39,40).

Le questionnaire (« Food Frequency Questionnaire », FFQ) se présente sous la forme d'une liste exhaustive où les aliments sont classés par groupes et le patient doit indiquer à quelle fréquence il consomme chaque catégorie d'aliment. On peut ajouter une estimation de la taille des portions dans le cas d'une analyse semi-quantitative. Le résultat est ensuite rapporté aux bases de données pour avoir la composition de chaque aliment dans l'élément concerné (38–41).

Les questionnaires vont être rédigés spécifiquement pour un élément particulier pour être pertinents. C'est l'avantage de cette méthode car on peut choisir de faire une liste avec seulement les aliments riches en cet élément. Par exemple, Trame et al. (42) ont réalisé un questionnaire de 18 items afin d'évaluer la prise alimentaire de zinc et de phytates pour des sujets sains de 18 à 55 ans sur une période de 6 mois. Ils ont également comparé avec un rappel des 24h et des tests biochimiques sur des prélèvements sanguins. Dans les deux cas les résultats étaient corrélés (figure 14).

Figure 14 - Corrélation positive entre la quantité de Zinc réellement prise (mg/j) et le score au FFQ validant l'utilisation du FFQ, montrant une forte corrélation (\*\*\*)  
D'après Trame et al. (42)



Grâce à ce questionnaire, ils ont pu montrer qu'il y avait une bonne estimation des patients à risque de déficit et que le score était prédictif du statut des patients mais qu'il y avait un biais important au niveau de la réalisation (42).

C'est une méthode simple à utiliser pour le patient et rapide à interpréter.

## 2. Rappel des 24h

Il s'agit d'une méthode quantitative ponctuelle des consommations journalières, aussi appelée en anglais « 24-hour recall ».

Comme son nom l'indique, l'enquête permet de retracer toutes les consommations (aliments et boissons) sur les 24 heures précédentes. Cela nécessite que le patient se rappelle exactement ce qu'il a mangé la veille. On propose également à la personne des photos pour représenter la taille des portions ou de l'estimer grâce à des mesures ménagères. Comme dans les autres méthodes, on demandera également le mode de préparation et les noms de marque si besoin (41).

L'entretien est réalisé par un enquêteur, de préférence un diététicien, formé et qui maîtrise les données d'alimentation mais qui connaît également les pratiques culinaires locales. Cet enquêteur va poser des questions ouvertes mais ciblées afin d'avoir des réponses les plus précises possible concernant l'alimentation des dernières 24h. Il est important que le déroulement de l'entretien soit bien codifié et surtout l'enquêteur bien entraîné pour ne pas orienter les réponses du patient. On le fait 2 fois sur des jours non consécutifs pour avoir une estimation moins biaisée des apports (38–41).

Il s'agit donc d'une méthode rapide (environ 20 minutes pour réaliser l'entrevue), facile, peu contraignante et pratique. De plus, l'entretien peut avoir lieu en face à face (si possible au domicile, ou même par téléphone. D'autre part, c'est une technique avec laquelle le patient ne va pas modifier son alimentation (le patient ne sait pas quand on va l'interroger).

### 3. Carnet d'enregistrement

C'est ce qu'on va retrouver dans la littérature sous l'intitulé « dietary records » ou « dietary diary ». Il s'agit d'une méthode quantitative, en temps réel, de recueil des consommations journalières (40).

C'est un enregistrement qui se fait en général sur 3 à 7 jours d'affilée. Cependant la fiabilité des résultats diminue après 4 jours de par « la fatigabilité » de la personne interrogée (41). Généralement, il est recommandé d'intégrer au moins un jour de fin de semaine dans l'enregistrement.

On demande au patient de noter dans un carnet tout ce qu'il mange et tout ce qu'il boit, chaque jour, si possible avec la quantité (unité ménagère, estimation à partir d'une photographie). Afin d'avoir le plus de précision dans l'étude, on demande

également le détail des recettes pour les plats cuisinés, ou les noms de marque. Dans cette méthode, c'est la personne elle-même qui note ses consommations, cela nécessite donc un apprentissage par exemple pour l'utilisation du carnet ou l'estimation des quantités.

Le fait que le patient enregistre en direct ses consommations permet de diminuer le biais de mémorisation (38–41).

#### 4. Mesure des repas

Cela permet d'avoir la mesure précise de la quantité d'oligoélément consommée par le patient sur plusieurs jours (dont 1 en fin de semaine). C'est également la méthode la plus corrélée avec les résultats biologiques (40).

Il y aura 2 techniques : soit on demande au patient de préparer son repas en double (à l'identique, avec la même quantité, sans contamination) afin que l'on puisse doser la quantité d'oligoélément présente dans le repas que le patient a mangé ; soit on lui demande de peser exactement tous les aliments et boissons qu'il consomme pour ensuite ramener les résultats à la base de données de composition des aliments. Si le patient mange à l'extérieur, il est possible de récupérer, grâce à la marque ou le restaurant, la portion exacte qui a été consommée et sa composition, voire de faire un dosage directement dessus (1,40).

La technique du double repas est la plus fiable et précise sur une courte période et elle sera particulièrement intéressante lorsque les bases de données ne sont pas exploitables (par exemple pour le Sélénium dont la quantité dans les aliments varie selon le pays et la richesse des sols). Par exemple, Duffield et Thomson (43) ont pu montrer qu'il n'y avait pas de corrélation entre le questionnaire d'habitudes alimentaires (FFQ) et la méthode de duplication des repas ou la méthode du rappel des 24h. En effet, l'estimation des apports donnée par le FFQ est beaucoup plus élevée que celle donnée par le rappel des 24h ou le double-repas (méthodes dont les résultats ont été corrélés). Cela peut être expliqué par une période d'étude beaucoup plus longue pour le FFQ et le fait que les patients ont consommé beaucoup moins d'aliments riches en Sélénium lors de la duplication des repas. Mais cela peut aussi



être dû à la base de données des aliments (Nouvelle-Zélande) qui n'est pas représentative des aliments consommés par la population.

C'est donc la méthode de mesure des apports la plus standardisée et la plus reproductible. En pratique cela reste une technique non utilisée car beaucoup trop lourde et coûteuse.

## 5. Méthodes interactives et nouvelles technologies



**Oxford WebQ**

Did you eat any bread or crackers yesterday?  No  Yes [Show Help](#)

*E.g. toast, sandwiches, rice cakes, bread rolls, hotdog roll, crumpets, tortilla wraps.*

Bread	Amount	None	½	1	2	3	4	5	6+
 Sliced bread	Slice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Sandwich baguette, ciabatta, panini, or sub	Bread item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Large sandwich bap, stotty, pitta bread	Bread item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Bread roll, bap, burger bun, hotdog roll, bagel	Bread item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Other bread and crackers	Amount	None	½	1	2	3	4	5	6+
 Naan bread	Bread item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Garlic bread	Slice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Crackers, crispbread, rice cakes, corn cakes (e.g. Ryvita)	Biscuit / Item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Oat cakes	Biscuit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Other bread (e.g. crumpets, tortilla wraps, breadsticks)	Slice / Item	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figure 15 - Exemple d'une application de questionnaire d'habitudes alimentaires (46)

Enfin, aujourd'hui on utilise de plus en plus internet et des applications sur smartphones ont été développées afin de mesurer les habitudes alimentaires. Dans tous les cas, ce sont les mêmes méthodes que sur papier, à savoir des enregistrements d'habitudes alimentaires, des questionnaires de fréquence alimentaire ou des rappels des 24 heures (44).

Les enregistrements vont faire appel à des recueils de données sur 3 à 7 jours, grâce à des assistants personnels digitaux ou l'utilisation d'applications sur smartphones. Dans le premier cas, l'enregistrement se fait via des propositions d'aliments ou de boissons (menu déroulant, images ou aides pour estimer les quantités) et se fait a posteriori, puis le questionnaire est enregistré et relié à la base de données. Dans la seconde situation, c'est un enregistrement en temps réel, avec l'utilisateur qui prend et envoie directement les photographies (ou enregistrement vocal) de ses consommations. Avec ces deux méthodes, il n'y a pas de retour immédiat car l'analyse des données recueillies est réalisée par des diététiciens.

Pour les questionnaires de fréquence alimentaire ou les rappels des 24 heures, on va pouvoir utiliser des interfaces interactives sur ordinateur (à court ou à long terme) ou des applications ou sites internet qui sont directement reliées aux bases de données et sur lesquelles on enregistre en temps réel son alimentation (44).

L'utilisation d'internet permet d'avoir accès à des bases de données de plus en plus importantes (parfois accès jusqu'à 45 000 items (44,45), donc de limiter le biais dû aux aliments transformés ou importés (via le code barre etc...). De plus, grâce à des méthodes qui sont ainsi mobiles et qui peuvent être utilisées n'importe où dans le monde, et en même temps, on peut recueillir un plus grand nombre d'enregistrements et les patients sont plus compliants. Malheureusement, à ce jour, la plupart des outils technologiques ne sont développés que pour des études épidémiologiques ou de la recherche, mais très peu pour l'utilisation quotidienne des consommateurs. La majorité des applications disponibles pour le grand public (en dehors du cadre de la recherche) s'adressent aux patients diabétiques (45).

En France, l'étude NutriNet Santé est une étude épidémiologique qui s'adresse à tous les adultes volontaires. Il s'agit d'une interface sur internet qui est accessible depuis smartphone, tablette et ordinateur et depuis n'importe où. L'enquête est composée de trois rappels des 24 heures (deux jours de semaine et un jour de week-end) dont les dates sont tirées au sort, mais aussi d'autres questionnaires sur l'activité physique, l'état de santé, le niveau socio-économique et un bilan anthropométrique. Les objectifs de cette étude sont de déterminer les consommations alimentaires de la population française et d'établir les relations entre nutrition et santé.

Cela permet de limiter le biais de mémorisation et d'identification (des aliments, de l'estimation des quantités) des patients, surtout avec l'utilisation des photographies.

Il faudra toutefois nuancer l'exploitation de ces données car les listes d'aliments ne sont pas toujours fiables (manque de contrôle et de standardisation) et les patients ne savent pas toujours comment utiliser correctement ces applications. Cela nécessitera, surtout pour les méthodes d'enregistrements alimentaires, d'un entretien et de formation des patients inclus dans l'étude (44,46).

## 6. Limites des différentes méthodes

Chaque méthode de mesure présente des avantages et des inconvénients. On retrouvera pour toutes, y compris les nouvelles méthodes technologiques, le biais de déclaration. En effet, dans toutes les études, les chercheurs ont pu s'apercevoir que les personnes interrogées ont tendance à sous-déclarer leurs consommations, essentiellement lorsqu'ils présentent un Indice de Masse Corporelle élevé (46).

Dans la méthode du carnet d'enregistrement, il y a un biais important sur l'estimation des mesures, et un manque de précision sur la description des aliments. De plus c'est une méthode contraignante et qui demande motivation et compliance des participants et que le patient sache écrire. C'est une étude représentative mais le risque est que la personne modifie son alimentation sur les jours enregistrés (40,41).

Pour le rappel des 24h, il faut prendre en compte la compétence de l'enquêteur (cela nécessite qu'il soit formé et entraîné), mais aussi le biais de mémorisation. Il ne sera donc pas utilisé chez les enfants de moins de 8 ans (ou alors il faut qu'il soit fait par le parent) et les personnes âgées avec des troubles de la mémoire. De plus, il est non représentatif des habitudes de consommation et peut manquer de précision, notamment à cause du biais d'estimation (quantités) (39,41).

Concernant le questionnaire des fréquences alimentaires, il n'est pas représentatif de la variabilité des choix alimentaires (modes de préparation, marques,...) et est peu précis car il n'y a qu'une liste des aliments sans possibilité de rajouter de notes. Il sera donc nécessaire de l'associer à une autre enquête. Ici aussi, il peut y avoir des erreurs dans l'estimation des apports (si la liste est trop longue = surestimation des apports) et un fort biais mémorisation. Enfin, c'est une méthode très chronophage car il faut un temps de préparation important (39-42).



Pour terminer, dans la mesure des repas, cela induit un changement dans l'alimentation (en plus de la sous-déclaration). C'est une technique longue, qui demande motivation et compliance des sujets, et que le sujet soit lettré (40,43).

« *Pourquoi ?* » Dans cette première partie, nous avons posé le contexte des oligoéléments, spécifiquement du Zinc et du Sélénium, et de leur importance nutritionnelle et pour la santé. Nous avons également fait le point sur les valeurs nutritionnelles de référence sur lesquelles se baser, en tenant compte du métabolisme de nos deux éléments d'intérêt, afin de garantir des apports optimaux pour la population générale. Enfin, nous avons pu comparer les différentes méthodes de mesure des apports nutritionnels qui nous permettent justement d'évaluer la concordance avec les apports recommandés.

« *Pour qui ? Pour quoi ?* » Maintenant, nous allons nous intéresser aux déficits qui peuvent toucher ces deux éléments traces : les situations ou les populations dans lesquelles ils surviennent. Ce seront donc nos populations et nos situations cliniques où nous allons pouvoir évaluer l'intérêt de mettre en place une supplémentation.

## **II. CARENCES ET POPULATIONS SPECIFIQUES**

### **A. Origine des carences**

Lorsqu'une personne est carencée en oligoélément, cela résulte généralement d'un déséquilibre entre les apports et les pertes. En effet au niveau des apports, soit il s'agit réellement d'un déficit d'apports, soit d'un déficit d'utilisation. Au niveau des pertes, il va s'agir d'une augmentation des pertes ou de l'utilisation de cet élément.

## 1. Déficit d'apports

### a) Carence alimentaire

La première cause va être la carence alimentaire. En effet, les habitudes alimentaires de chaque individu ou la consommation d'aliments pauvres en Zinc et Sélénium vont entraîner un déficit infra clinique.

Females (n = 38); Males (n = 33)	Males (mean ± SD)	Females (mean ± SD)	p
Hemoglobin (g/dl)	15.6 ± 0.8	13.5 ± 1.0	< 0.0001
Hematocrit (%)	45.0 ± 2.3	40.0 ± 2.4	< 0.0001
Serum Zinc Values (µg/dl)	107.6 ± 10.1	97.0 ± 9.7	< 0.0001
Urine Zinc Values (µg/dl)	48.3 ± 21.2	32.9 ± 18.5	< 0.0001
Dietary Zinc Intake (mg/d)	21.3 ± 16.4	11.9 ± 4.7	< 0.0001
Dietary Phytate Intake (g/d)	1.94 ± 1.17	1.87 ± 1.63	< 0.0001
Molar Ratio Phytate/Zinc	12.1 ± 10.7	15.3 ± 10.2	< 0.0001

p: determined by Wilcoxon signed-rank test; SD: standard deviation.

Table 12 - Comparaison des apports en Zinc et en phytates entre les hommes et les femmes, selon Trame et al. (42)

On va par exemple s'apercevoir qu'il y a une différence dans les consommations entre les hommes et les femmes, celles-ci consommant moins de d'aliments riches en Zinc et plus de phytates par exemple (table 12).

De même, comme le montre la figure 16, on s'aperçoit également que le régime végétarien peut être à l'origine d'un déficit en Zinc. Le Zinc d'origine végétale est moins bien assimilé que celui des protéines animales (figure 17) et il y a en plus une plus grande quantité de phytates qui sont consommés (42).

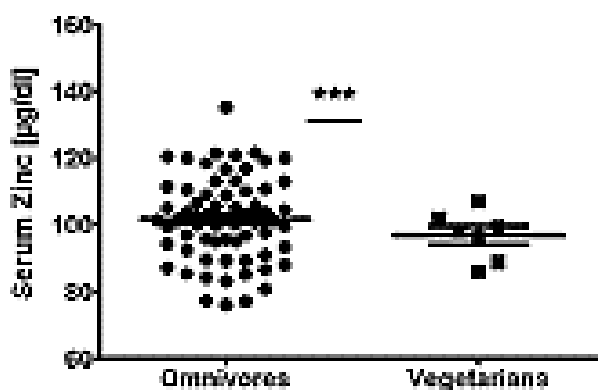


Figure 16 - Comparaison des concentrations en Zinc sérique chez les omnivores et végétariens (101.70 vs. 96.93 µg/dl; p < 0.0001), d'après Trame et al. (42)

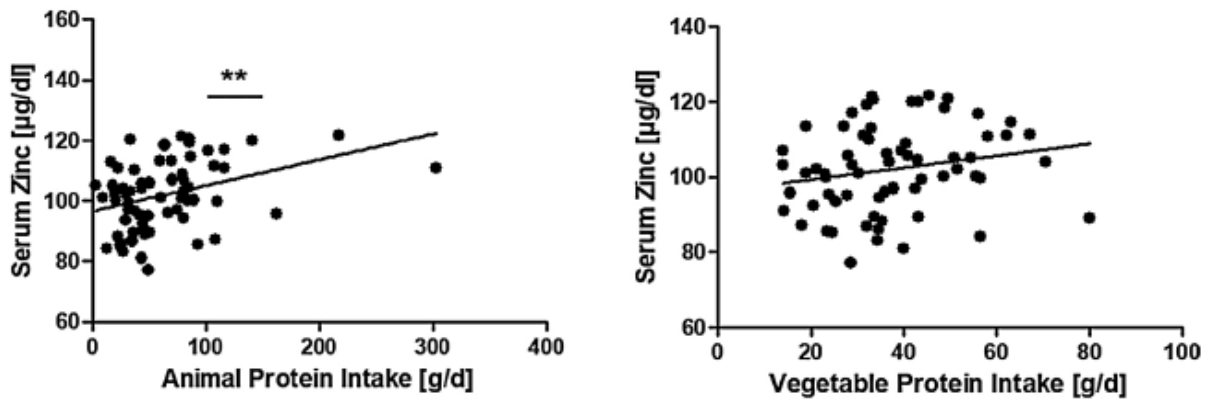


Figure 17 - Corrélation positive entre le Zinc sérique et la consommation de protéines animales ( $r=0.37$ ;  $p < 0.01$ ) mais pas avec la consommation de protéines végétales ( $r=0.24$ ;  $p=0.06$ ). Donc cela peut signifier que les protéines végétales sont moins bien absorbées que les protéines animales, d'après Trame et al. (42)

D'autre part, essentiellement pour le sélénium, il va y avoir des différences d'apports selon les régions du monde. En effet, le sélénium est présent essentiellement au niveau de la croûte terrestre mais n'est pas uniformément réparti dans les sols. Par exemple, la Nouvelle-Zélande ou la Chine ont un sol pauvre en sélénium alors qu'au Canada le sol est très riche (1).

Pour le Zinc on évalue à 17,3% les apports inadaptés dans la population générale (table 13). C'est une évaluation qui a été menée selon une méthode internationale proposée par l'IZiNCG (47).

En pratique, la première étape est de définir la composition des aliments disponibles et consommés pour la population d'intérêt dans la région donnée. Il faut récupérer la quantité contenue en oligoélément (en mg de Zinc par kCal de chaque aliment) mais aussi le contenu en phytates pour calculer le ratio phytates/Zinc.

VARIABLE	High-income	Southern and Tropical L. America	China	Central and Eastern Europe	Central and Andean L. America and Carib.	Central Asia, North Africa and Middle East	East and Southeast Asia and Pacific	Sub-Saharan Africa	South Asia	Global
Number of Countries	30	5	3	20	27	28	21	48	6	188
Population (millions)	937.2	249.4	1337.7	330.1	301.4	481.4	606.8	757.8	1495.6	6497.5
Composite-IZINCG Phys Req-Miller Equation	7.5±4.1	6.4±1.8	7.8±2.1	9.6±2.4	17±5.9	17.1±5.4	22.1±10.0	25.6±12.2	29.6±3.6	17.3±11.3
IML-IZINCG Phys Req - Miller Equation	8.4±4.5	10.4±3.4	10.9±2.8	11.6±2.6	19±5.8	20.6±7.0	32.1±11.3	34.5±6.0	26.7±13.3	20.9±12.7

Table 13 - Estimation de la prévalence des apports inadaptés dans différentes régions (168 pays) grâce à l'utilisation de plusieurs modèles de calcul. Celui que j'ai choisi de retenir étant la méthode qui a été définie comme étant la plus juste et la plus fiable, d'après les recommandations de l'IZINCG et le calcul grâce à l'équation de Miller. D'après Wessels et al. (47)

Il existe des bases de données comme le Food Balance Sheets publié chaque année par l'organisation mondiale de l'Alimentation et de l'Agriculture (FAO) qui va recenser la quantité de chaque denrée alimentaire disponible pour la consommation humaine. Donc par calcul, on peut estimer la quantité de Zinc et de phytates qui sont potentiellement consommés par habitant par jour. On peut donc déterminer le ratio

molaire Phytate : Zinc. Ensuite, il faut calculer grâce à l'équation de Miller, la Fraction Absorbable de Zinc car plus un aliment sera riche en phytates, plus l'absorption du zinc sera réduite car il y a complexation de l'ion. Cela permet d'obtenir la fraction réellement absorbée de zinc par personne par jour. Par ailleurs, on calcule les besoins physiologiques en Zinc absorbé pour la population donnée, ajustée au poids de corps, et on les convertit en besoins alimentaires en zinc total en fonction des ratios Phytate : Zinc. On obtient donc la quantité de zinc total qu'il faut consommer par jour afin de couvrir les besoins physiologiques, ce sont les EAR dont la détermination a été évoquée précédemment.

Donc si on compare les besoins physiologiques en Zinc absorbé avec la quantité de Zinc alimentaire absorbable, disponible par jour par habitant, on calcule là la prévalence (pourcentage) d'apports inadéquats en Zinc pour la population (47).

### b) Malabsorption

Par ailleurs, un certain nombre de pathologies va entraîner des malabsorptions et donc diminuer les apports.

Ce sont en premier lieu les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ou MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie cœliaque) ou les résections digestives (sleeve, chirurgies bariatriques).

Dans la maladie cœliaque, on peut imaginer qu'il y a une altération de l'absorption, mais les études sont controversées et ne sont pas toujours probantes. Cependant, il a été montré par Tran et al. (figure 18) que malgré l'absence de modification de l'absorption, une diminution de 32% du pool échangeable de zinc (celui qui est stocké mais passe rapidement dans le plasma) était observée chez les enfants atteints de cette pathologie (48) et comme nous l'avons vu, ce pool

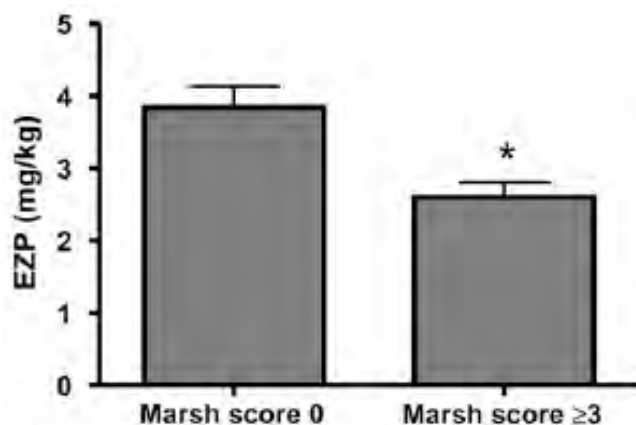


Figure 18 - Comparaison du pool échangeable de Zinc (EPZ) rapporté au poids de tissus corporels (mg/kg) chez les enfants sains (score de Marsh = 0) et des enfants atteints de maladie cœliaque (score de Marsh = 3). L'EPZ chez ces derniers est significativement inférieur ( $p < 0,05$ ). D'après Tran et al. (48)

dépend de l'apport alimentaire. La maladie cœliaque, est donc une cause de malabsorption, de par la diète sans gluten et car elle est souvent accompagnée de dénutrition, mais aussi à cause des lésions au niveau de l'intestin proximal (49). Et c'est le même principe avec les autres maladies inflammatoires de l'intestin : il y a une diminution de l'absorption (atrophie des villosités, inflammation), un impact du traitement par chirurgie (diminution de la surface d'absorption, pertes via les stomies), une augmentation des pertes avec les diarrhées chroniques et une diminution des apports en micronutriments (50). Par exemple, on va retrouver un déficit en Zinc chez 39% des patients (risque accru chez les jeunes où la maladie est plus sévère), avec un risque d'augmentation des complications, et un déficit en Sélénium chez 30,9% des patients atteints de MICI, ce qui augmente la sévérité de la pathologie par effet pro-inflammatoire (51).

Concernant les résections digestives, elles sont essentiellement destinées à la prise en charge chirurgicale des patients en obésité morbide. Dans l'obésité, il y a un phénomène d'inflammation et une redistribution du Zinc. En post-chirurgie lors de la perte de poids (surtout dans les 2 premiers mois), le Zinc plasmatique augmente transitoirement et rediminue ensuite alors que le zinc érythrocytaire augmente, ce qui signe la redistribution tissulaire (52).

Lors d'une chirurgie bariatrique, il y a d'abord une diminution des quantités ingérées (des aliments et des aliments riches en zinc ou sélénium), mais l'absorption diminue aussi, surtout avec le bypass qui court-circuite le jéjunum et le duodénum.

Cette absorption tend à réaugmenter (figure 19) mais cela prend du temps et 15% des patients sont déficitaires en Zinc et Sélénium (53,54).

Ensuite, il y aura la mucoviscidose qui va être la cause d'une diminution de l'absorption des micronutriments, du fait de l'augmentation de la sécrétion de mucus et les atrophies au niveau de la muqueuse digestive.

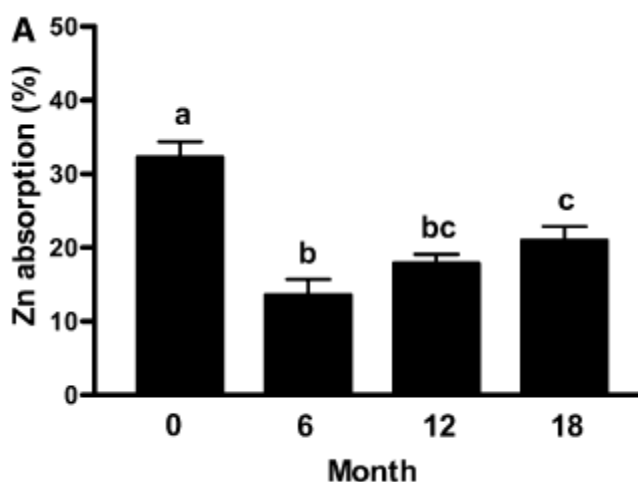


Figure 19 - Absorption du Zinc (%) à partir d'un repas standard au cours du temps, à t=0 puis 6, 12 et 18 mois après chirurgie de bypass gastrique, d'après Ruz et al. (53)

A 6 mois, absorption significativement inférieure par rapport à t=0 et 12 mois ; à 12 mois, augmentation significative de l'absorption par rapport à 6 mois et à 18 mois, augmentation significative par rapport à 12 mois.

Enfin, les pathologies qui touchent les transporteurs des oligoéléments représentent la dernière cause de troubles de l'absorption.

Dans toutes ces situations, il sera donc recommandé de supplémenter à forte dose les patients, soit par voie orale, soit par le biais de la nutrition entérale.

### *c) Interactions alimentaires et médicamenteuses*

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une forte compétition au niveau de l'absorption des différents éléments ce qui entraîne une diminution de la biodisponibilité.

Pour commencer, le Sélénium ne présente que très peu d'interactions. Il est très bien absorbé, peu importe sa forme. Sa biodisponibilité pour la consommation humaine ne dépendra donc que de la forme sous laquelle il sera retrouvé dans l'alimentation : sélénométhionine dans les plantes, sélénocystéine ou formes inorganiques dans les sols et l'eau (33).

Dans un second temps, la situation du Zinc est un peu plus complexe. Tout d'abord, il s'agit d'un métal qui a le même degré d'oxydation que le Fer, le Calcium ou le Magnésium. Ainsi, il va y avoir de nombreuses interactions avec ces nutriments au niveau de l'alimentation et dans le corps. En effet, il est admis aujourd'hui que la supplémentation en fer ou en calcium induit une diminution de l'absorption du Zinc. Cela va être expliqué par une compétition au niveau d'un transporteur du fer qui a la même affinité pour le Zinc et pour le Fer. Il en est de même avec les autres transporteurs qui sont non spécifiques et prennent en charge tous les cations divalents, comme par exemple le Divalent Cation Transporter-1 que nous avons évoqué dans les mécanismes d'absorption du Zinc.

L'interaction qui est aujourd'hui bien établie est celle entre le Zinc et le Cuivre car elle est mise en œuvre pour le traitement de la maladie de Wilson, ou lors d'une supplémentation par du Zinc à forte dose. Ici le mécanisme de compétition est au niveau d'une métallothionéine dans l'entérocyte. Ainsi, l'excès de Zinc bloque l'absorption du Cuivre et induit sa séquestration dans l'entérocyte via l'augmentation de la synthèse de ces métallothionéines.

Mais le Zinc a également la capacité de se lier fortement à des peptides ou protéines, ce qui peut parfois encourir à améliorer son absorption. En effet, le zinc va être lié aux protéines dans l'intestin (pH neutre) et ces protéines vont être digérées ce qui va permettre leur absorption et l'absorption du Zinc. C'est pour cette raison que le Zinc d'origine animale va être plus absorbé que celui d'origine végétale : le corps humain digère moins bien ou du moins plus lentement les protéines végétales qu'animales. Et c'est aussi pour cela que le Zinc du lait maternel est mieux assimilé que celui du lait de vache (pourtant en plus grande quantité), le Zinc est lié à la caséine qui est peu digestible pour l'être humain.

Enfin, le mécanisme qui nécessite d'être le plus pris en compte dans le calcul des apports est l'interaction avec les phytates (acide phytique). Ces composés sont présents dans les végétaux et vont complexer et précipiter le Zinc dans la lumière intestinale, bloquant ainsi l'absorption. Cet aléa peut être diminué avec la consommation de céréales ou de plantes raffinées, fermentées ou qui ont subi des modifications visant à réduire le taux de phytates (32).

Pour terminer, le Zinc va présenter des interactions avec certains médicaments au même titre que le calcium ou le fer. Ces médicaments seront les fluoroquinolones et les cyclines (antibiotiques) et évidemment le fer et le calcium. Il faudra donc respecter un délai de minimum deux heures entre ces médicaments et un supplément en Zinc.

## 2. Augmentation des pertes

### a) Diarrhées

Comme nous l'avons déjà évoqué avec la maladie cœliaque, dans les épisodes de diarrhée prolongés, il va y avoir une augmentation des pertes minérales. Quelques études l'ont montré chez des enfants, grâce à une diminution significative du zinc sérique lors de diarrhées chroniques. Par exemple, Eskander et al. (55) ont observé un abaissement du zinc sérique en dessous de 60 µg/dL chez 56,2% des patients. ce papier est venu confirmer les travaux précédents, comme celui mené avec 96 enfants en Uganda (56) où 47,9% des patients suivis présentaient une hypozincémie.



Plusieurs papiers ont également trouvé une corrélation avec une diminution des protéines plasmatiques (56), mais aussi une corrélation négative entre l'hypozincémie et la masse fécale (57,58).

Cette diminution des concentrations de zinc est due pour une grande partie à une augmentation des pertes fécales. Avec cela, il y a une desquamation plus importante des cellules intestinales, et une excrétion endogène augmentée du Zinc (et du Sélénium). Ainsi le pool cellulaire est diminué (55,56,58). De plus, il y a également une diminution de l'absorption des nutriments et la diarrhée est accompagnée d'une déshydratation et d'une dénutrition (55,56). Ces conclusions seront toutefois à nuancer chez les patients qui présentent une dénutrition ou une malnutrition avant l'épisode de diarrhée.

Cependant, comme on le verra ensuite, le déficit en Zinc peut aussi être à l'origine de la diarrhée.

Suite à ces différentes études, l'OMS et IZiNCG ont même défini des recommandations pour la prise en charge de la diarrhée avec une supplémentation en Zinc (20 mg/jour pendant 10-14 jours) et l'utilisation de solutés de réhydratation orale (59).

## *b) Grands brûlés*

C'est une situation d'hyper catabolisme et d'hyper métabolisme, accompagnée par conséquent d'une dénutrition protéino-énergétique. Il y a également une forte réaction inflammatoire et la production de radicaux libres, donc un stress oxydatif qui va être délétère pour les tissus et qui va faire appel à une surconsommation des minéraux comme nous allons le voir ensuite.

Chez le grand brûlé, il y a une destruction de la barrière cutanée. Cela va induire une déshydratation ainsi qu'une perte accrue des oligoéléments sous forme de nombreuses pertes exsudatives. Ces déperditions sont plus importantes que la brûlure est étendue. La réalisation des bains lors de la prise en charge accélère ces fuites minérales, mais il y a également une augmentation de l'excrétion urinaire (60–63).

Toutes les études ont montré que les taux plasmatiques de zinc et de sélénium sont significativement abaissés dès le 1<sup>er</sup> jour après la brûlure et pendant la première

semaine. En effet, on estime par exemple qu'il y a une perte de 5 à 10 % du zinc total pendant cette période-là (62). Comme le montre la figure 20, tous les sujets sont déficitaires initialement mais les taux de Zinc vont ensuite se normaliser au bout de 3 semaines sous supplémentation (60).

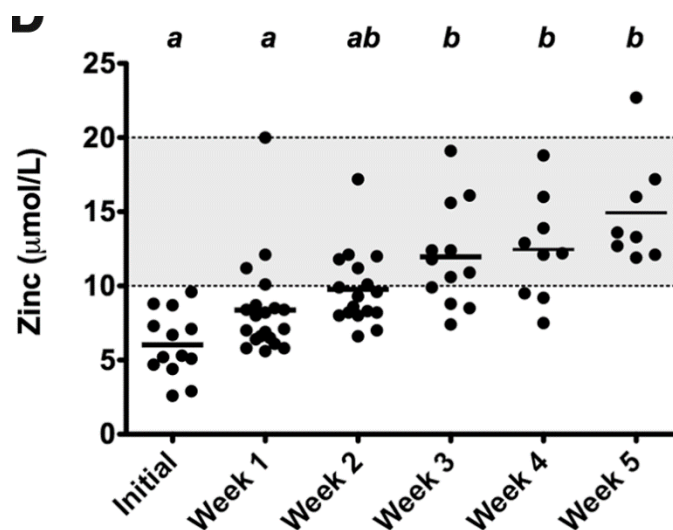


Figure 20 - Evolution des taux sériques de Zinc ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez le grand brûlé au cours des semaines d'hospitalisation, d'après Caldis-Coutris et al. (60)  
 Jusqu'à la fin de la 2<sup>ème</sup> semaine, les taux sériques restent en dessous des valeurs normales (zone grisée) mais sont normalisés pour la majorité des patients dès la 3<sup>ème</sup> semaine après la brûlure.

Enfin, il y a une altération des protéines de transport des éléments traces qui sont habituellement liés aux protéines plasmatiques. Cela, entre autres, va résulter en une redistribution tissulaire de nos nutriments d'intérêt (60).

### c) Diabète

Le statut des oligoéléments dans les cas de diabète a été régulièrement exploré. Cependant, les résultats sont souvent contradictoires et ils ont souvent cherché à comprendre comment les oligoéléments pouvaient influencer la survenue d'un diabète et non pas l'inverse.

Effectivement, l'évaluation des éléments traces dans cette pathologie est particulièrement complexe. Il a été montré qu'un déficit en zinc et en sélénium, de par leur implication dans la détoxification des radicaux libres et la lutte anti-oxydante (enzymes comme la SuperOxyde Dismutase ou encore les Glutathion Peroxydases), va favoriser l'apparition du diabète ou ses complications. Cela vient de la peroxydation

des lipides et de l'action sur la cascade de signalisation de l'insuline (changement de conformation de l'insuline, insulino-résistance).

Mais un excès d'antioxydants peut aussi être un facteur de risque de développer un diabète comme l'ont rapporté un grand nombre de publications (17).

Ainsi, en début de diabète les taux plasmatiques et érythrocytaires de zinc et de sélénium vont être augmentés et positivement corrélés avec l'hyperglycémie et une hémoglobine glyquée élevée. De même, les taux d'insuline sont significativement augmentés et corrélés à une augmentation de l'activité de la SOD, montrant qu'il y a bien une lutte contre les radicaux libres.

Ensuite, avec l'évolution de la pathologie, les taux d'oligoéléments diminuent car la polyurie et l'apparition des néphropathies entraînent une fuite des nutriments dans les urines, sans augmentation de l'absorption (64).

### 3. Situations de surconsommation

#### a) *Inflammation et stress oxydant*

D'autre part, cette augmentation des pertes peut être due à une surconsommation au niveau des enzymes et cofacteurs.

En effet, un organisme qui est soumis à un stress va devoir faire appel à la mobilisation des réserves énergétiques mais aussi en micronutriments. Il a été montré dans de nombreuses études que les taux de zinc et sélénium étaient abaissés dans les situations inflammatoires (-40% et -30 % respectivement), avec une chute de l'albumine mais une augmentation de la CRP et de l'IL6 en parallèle, essentiellement en phase aiguë (65,66). C'est ce que l'on observe sur les figures 21 a et b (66), le zinc plasmatique décroît dès les premières heures d'inflammation pour atteindre son taux minimal au bout de 24 heures, alors que pour le sélénium c'est 72 heures.

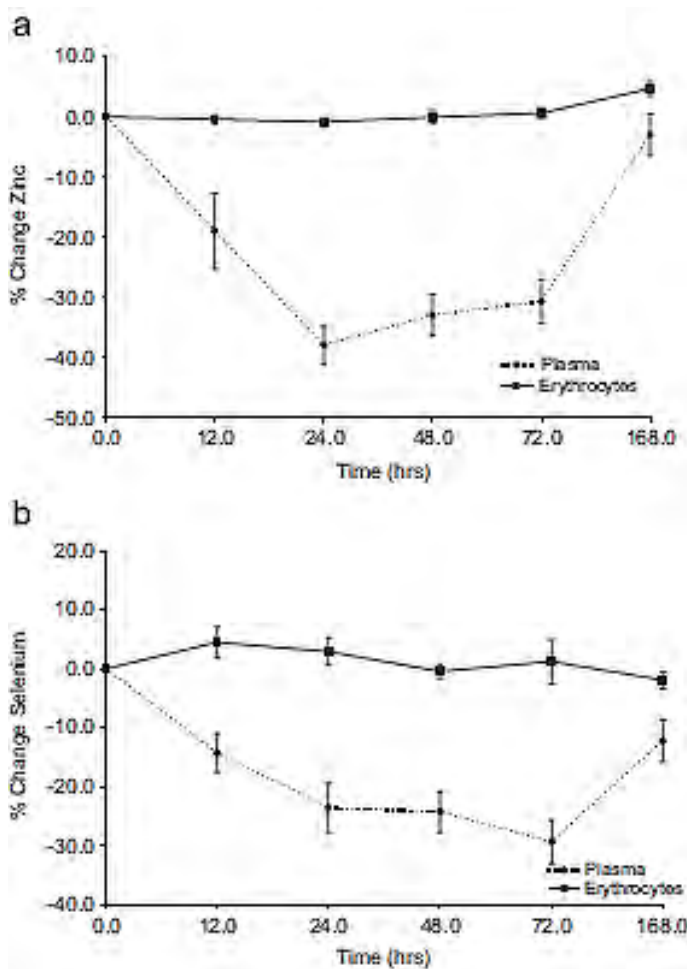


Figure 21 - Evolution des taux de zinc (a) et sélénium (b) au cours du temps durant la phase aiguë de la réponse inflammatoire, d'après Oakes et al. (66)

Les taux ont tendance à se normaliser après 168 heures.

Cependant, les taux érythrocytaires ne semblent pas impactés par ces changements inflammatoires. Cela suggère qu'il y a une redistribution tissulaire des micronutriments, induite par une augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins et donc sortie de l'albumine, sous l'effet des cytokines (InterLeukines 6 et 1). Donc lors de la réponse inflammatoire aiguë, une diminution des taux plasmatiques ne signifie pas qu'il y a un réel déficit, et par

conséquent il ne faudra pas supplémenter le sujet. Cela n'est valable bien sûr que lorsque le taux érythrocytaire est normal, et nous laisse penser que le zinc plasmatique par exemple n'est pas un bon marqueur de déficit en phase aiguë (65,66).

Comme nous l'avons vu, le Zinc et le Sélénium ont un rôle primordial dans les défenses anti-oxydantes grâce à la superoxide dismutase et aux métallothionéines pour le zinc et la glutathion peroxydase pour le sélénium. Dans la première phase de la réaction inflammatoire, la synthèse des métallothionéines et des facteurs inflammatoires augmente (67) et il y a séquestration du zinc dans le foie.

D'autre part, comme le montre la figure suivante (68), l'inflammation à plus long terme et

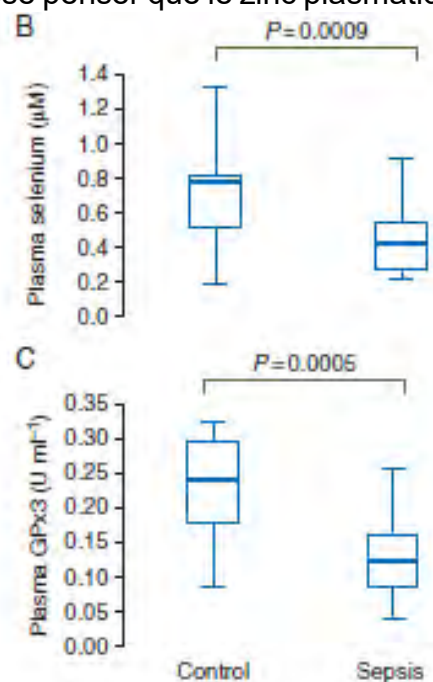
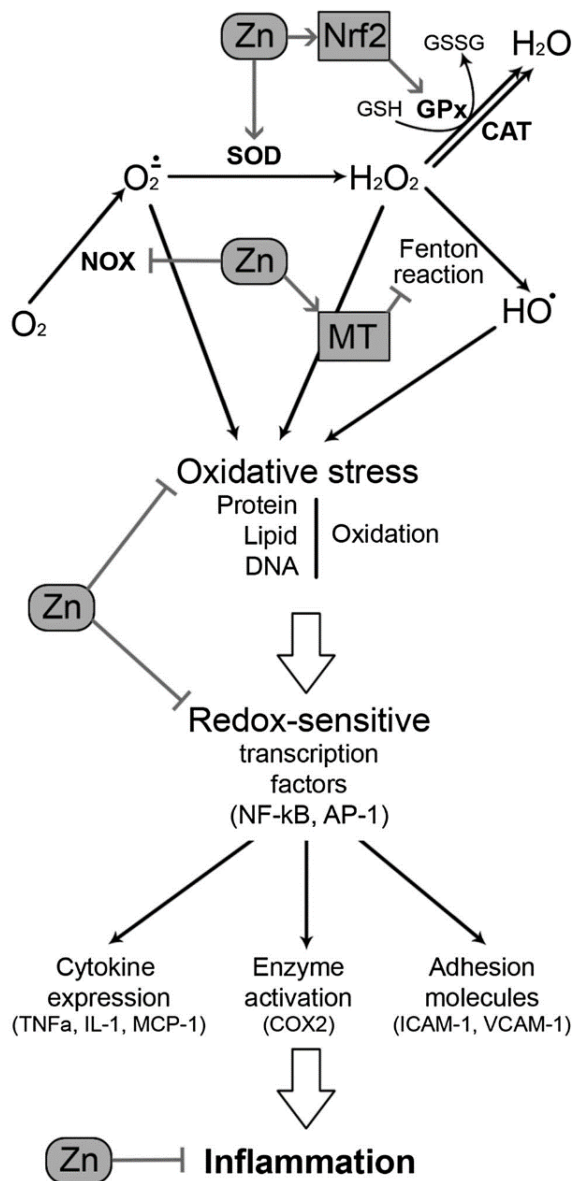


Figure 22 - Taux plasmatiques de Sélénium (µM) et de GPx (U/mL) dans des conditions contrôles et de sepsis, d'après Mertens et al. (68)

d'autant plus le sepsis, sont accompagnés d'une diminution significative des taux de sélénium et de l'activité GPx (même principe avec la SOD, ce qui montre un épuisement des défenses anti-oxydantes) (61,66–68).



Ainsi, chez un patient qui n'est pas déficitaire, une réaction inflammatoire va entraîner la diminution « artificielle » de ces taux de Zinc et Sélénium de par des changements de compartiments. C'est donc un cercle vicieux : les niveaux d'antioxydants dans le plasma diminuent (alors que le patient n'est pas déficitaire), donc ses défenses contre le stress oxydatif diminuent, l'inflammation persiste et les taux d'oligoéléments diminuent d'autant plus.

Enfin, voici en résumé un schéma présentant les différents niveaux d'action du zinc dans la protection anti oxydante, d'après Olechnowicz et al (67).

Figure 23 - Influence du zinc à tous les niveaux de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif, d'après Olechnowicz et al. (67)  
 Le zinc prévient la formation de radicaux oxygénés via la SOD, Nrf2 (qui régule l'action de la GPx) ; il bloque la génération de radicaux libres en bloquant la NADPH oxydase (NOX) et via les métallothionéines.  
 Il intervient également en inhibant les facteurs de transcription, ce qui diminue la synthèse de cytokines, etc...  
 Et enfin il bloque directement la réaction inflammatoire.

### b) Cancer

Concernant les cancers, ce n'est pas réellement une pathologie qui entraîne une diminution corporelle des taux d'éléments traces, ou du moins très peu d'études allant dans ce sens ont été proposées.

Les oligoéléments ont un rôle essentiellement dans la protection anti-oxydante, et comme le montre la figure 24 (12), ils vont également être impliqués à de nombreux niveaux dans le développement d'un cancer. Le sélénium par exemple, va intervenir

dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose, la modulation de l'angiogenèse, la détoxification des carcinogènes, la réparation des altérations de l'ADN et l'immuno-modulation.

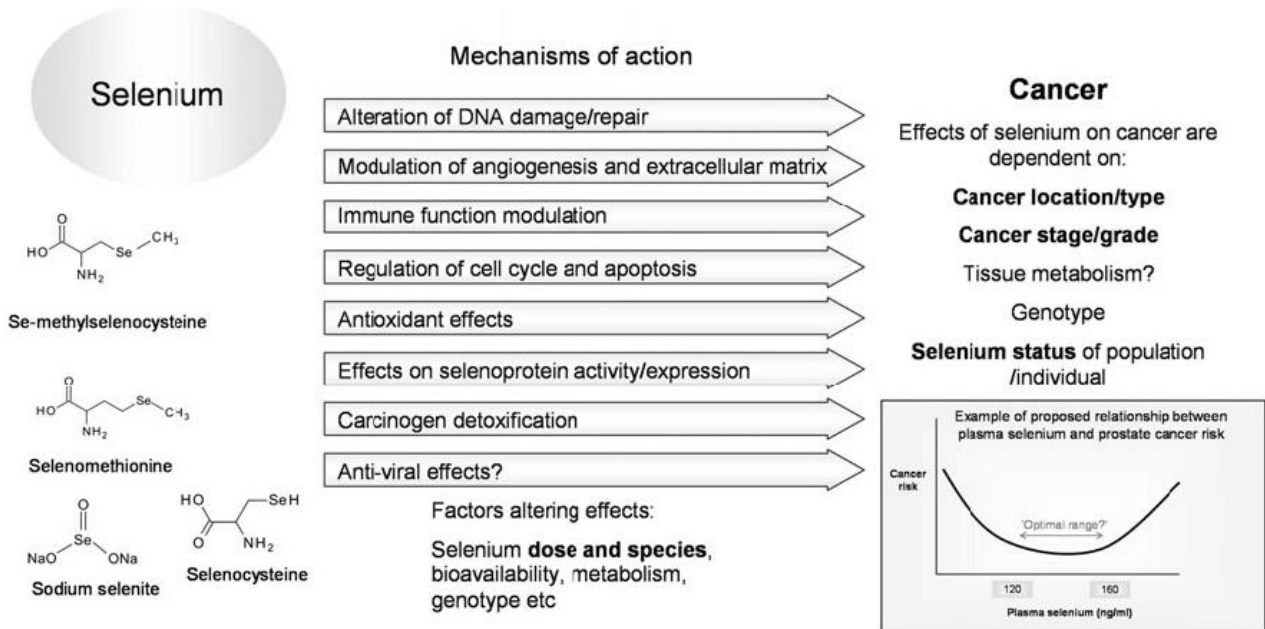


Figure 24 - Schéma proposé par Fairweather-Tait et al., sur les mécanismes d'action du Sélénium dans la lutte anti-cancéreuse (12)

Ainsi, la plupart des études se sont penchées sur la détermination d'une association entre le statut en oligoélément, l'activité GPx ou TrxR, et l'incidence des cancers. Malheureusement, les résultats sont trop contradictoires et pas suffisamment concluants pour établir cette relation, même si globalement les niveaux de zinc et sélénium sériques et intracellulaires sont anormaux (augmentés ou diminués). En effet, une corrélation inverse a été trouvée entre les taux sériques de sélénium et les cancers de la prostate ou du poumon seulement. Mais cela signifie donc que la relation de corrélation ne peut pas être généralisée et que cela dépendra de chaque cancer, et de son stade (12,13,69).

D'autre part, c'est surtout vrai pour le sélénium, toutes les études s'accordent sur le fait que la relation entre la survenue d'un cancer et le statut en Sélénium suit une courbe en U. Il y a une augmentation du risque de cancer si le patient est déficitaire, mais aussi s'il est excédentaire, donc l'effet protecteur du Sélénium n'est valable qu'entre 120 et 160 µg/L (12) ou 106 et 121,6 µg/L (13). Cela est dû au fait que

les séléno-enzymes sont saturables et que leur effet est insuffisant lorsque les taux de Sélénium augmentent.

Lorsqu'on dose les taux sériques de Sélénium chez des patients atteints d'un cancer du côlon par rapport à des patients sains, on s'aperçoit qu'il y a une diminution significative (57 vs 71  $\mu\text{g/L}$ ), mais aussi une diminution des taux et de l'activité GPx (12). Certaines études ont par ailleurs montré que lorsque la GPx-2 est diminuée dans les cancers, cela facilite la migration et l'invasion des clones tumoraux et donc la formation de métastases, mais bloque la croissance de la tumeur primitive (13).

Lorsqu'on observe les taux sériques et érythrocytaires de zinc et de sélénium chez des patientes atteintes de cancer du sein, les deux éléments sont diminués dans le plasma mais il y a une redistribution tissulaire (69). Et cela a été appuyé plus tard par Chasapis et al., qui ont montré que le zinc sérique était diminué dans les cancers du sein, du poumon, du côlon, des bronches, et que le zinc érythrocytaire était au contraire augmenté dans les cellules tumorales pour ces mêmes cancers et dans les métastases. Ils ont également mis en avant que le transporteur ZIP était aussi augmenté, favorisant donc cette entrée cellulaire de zinc. Il a donc été émis l'hypothèse que l'expression de ces transporteurs va être en lien avec la malignité du cancer. Cela peut être expliqué par le fait que le zinc intracellulaire est bénéfique pour les cellules cancéreuses car il joue un rôle anti-apoptotique (9).

Pour résumer, dans le cancer il n'y a pas suffisamment de données probantes concernant l'influence du cancer sur les taux plasmatiques et cellulaires d'oligoéléments. Cela dépendra du type et du stade du cancer. On pourra néanmoins penser que la défense anti oxydante, la réparation des dommages à l'ADN ou encore l'immuno-modulation entraînent une surconsommation des éléments traces et donc une diminution des taux sanguins. On sait également qu'une déplétion ou bien un excès d'élément trace peut favoriser le développement d'une tumeur. Enfin, avec un cancer ce qui peut diminuer les taux de zinc et sélénium c'est aussi la dénutrition qui peut survenir, ou alors l'âge, comme nous allons le voir un peu plus loin.

En conclusion sur l'origine d'une carence en Zinc ou Sélénium nous pouvons dresser le tableau suivant :

<b>Apport ou biodisponibilité insuffisants</b>	<b>Malabsorption</b>	<b>Augmentation des pertes</b>
Malnutrition protéino-calorique, régimes végétariens, femmes	Immaturité des mécanismes	Jeûne, diabète, brûlures, hypersudation, diarrhées
Bas niveau socio-économique	MICI, mucoviscidose, acrodermatite	Traitement diurétique, cirrhose, protéinurie
Alimentation artificielle ou parentérale	Insuffisance pancréatique ou hépatique	Dialyse, saignements chroniques
Traitements chélateurs	Résection intestinale	

Table 14 - Conclusion sur l'origine des carences en oligoéléments

## **B. Variations physiologiques**

Dans cette partie, je ne reviendrai pas sur les situations inflammatoires qui sont plus d'ordre pathologiques que physiologiques. Je ne m'intéresserai qu'aux cas des femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les personnes âgées.

### **1. Femmes enceintes**

#### **a) Valeurs nutritionnelles de référence**

Les besoins de la mère sont accrus car il y a un passage important vers le fœtus. Il y a besoin de synthétiser des nouveaux tissus et saturer les sélénoprotéines fœtales par exemple.

Comme nous allons en parler ensuite, durant cette période les pertes sont inchangées ce qui signifie que les besoins en sont d'autant plus importants, mais l'absorption du Zinc va être augmentée (32,70).

Les différentes instances internationales n'ont pas trouvé de consensus sur les besoins en Zinc et Sélénium chez la femme enceinte. Effectivement, pour le zinc, si l'IOM va différencier les besoins pour chaque trimestre de grossesse (essentiellement pour le Zinc), l'EFSA et la FAO n'ont choisi qu'une seule valeur additionnelle. Cette



dernière correspond à la quantité retenue par les tissus du fœtus et de la mère au terme de la grossesse (environ 100 mg pour le zinc).

Selon l'EFSA pour le Zinc, on va donc estimer que les besoins sont doublés au troisième trimestre (30) et pour le sélénium on ajoute entre 1 et 4,5 µg/jour (31).

L'IOM quant à lui calcule les besoins supplémentaires pour le zinc (32) grâce à ce dont il y a besoin pour former de nouveaux tissus et ce qui s'accumule dans les tissus maternels : + 0,08 mg/jour au début de la grossesse, + 0,24 mg/jour au premier trimestre, + 0,53 mg/jour au second trimestre et + 0,73 mg/jour au dernier trimestre. Ils prennent ensuite en compte la biodisponibilité du zinc de 27% et donc au final on retient la valeur pour le dernier trimestre (même si on est un peu en excès pendant les autres trimestres). On doit donc rajouter 2,7 mg/j aux EAR de la femme.

Pour le sélénium (33), ils utilisent une valeur de 250 µg/kg de tissu néoformé (pour un poids total de 4 à 6 kg en fin de grossesse) qui est ramenée au nombre de jours de grossesse (environ 270). Ainsi, on obtient une valeur moyenne à apporter de façon continue tout au long de la grossesse, soit un ajout de 4 µg/jour par rapport aux EAR normaux.

	Âge	Genre	AS	BNM	RNP	IR	LSS
Femmes enceintes	≥ 18 ans	Femmes	NA	(+) 1.3 mg/jour	(+) 1.6 mg/jour	NA	25 mg/jour
Femmes allaitantes	≥ 18 ans	Femmes	NA	(+) 2.4 mg/jour	(+) 2.9 mg/jour	NA	25 mg/jour
Femmes enceintes	≥ 18 ans	Femmes	70 µg/jour	NA	NA	NA	300 µg/jour
Femmes allaitantes	≥ 18 ans	Femmes	85 µg/jour	NA	NA	NA	300 µg/jour

Table 15 - Besoins nutritionnels moyens pour le Zinc (30) et Apports Suffisants pour le Sélénium (31) chez la femme enceinte et allaitante selon l'EFSA

RDA for Pregnancy		RDA for Pregnancy	
14–18 years	12 mg/day of zinc	14–18 years	60 µg (0.76 µmol)/day of selenium
19–30 years	11 mg/day of zinc	19–30 years	60 µg (0.76 µmol)/day of selenium
31–50 years	11 mg/day of zinc	31–50 years	60 µg (0.76 µmol)/day of selenium

Table 16 - RDA pour le Zinc et le Sélénium selon l'IOM pour la femme enceinte (32, 33)

## b) Mécanismes conduisant à un déficit

Chez la femme enceinte, la première cause de déficit va être un apport insuffisant. C'est ce que l'on va observer dans les populations des pays en voie de développement en particulier, associé à une malnutrition ou une consommation importante de phytates.

Il faut savoir que durant la grossesse le zinc et le sélénium sériques vont diminuer jusqu'à la 22<sup>ème</sup> semaine et se stabiliser même avec une supplémentation (figure 25) (17,71).

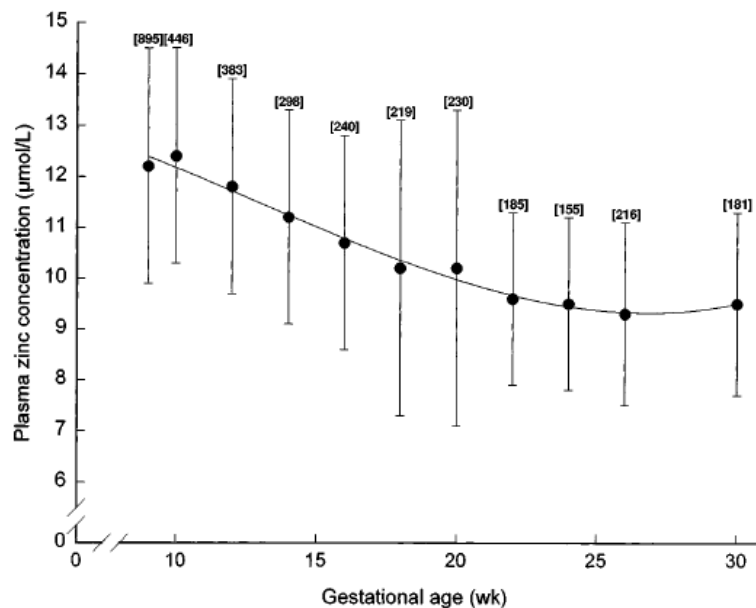


Figure 25 - Evolution du zinc plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ ) au cours de la grossesse, d'après Tamura et al. (71). On s'aperçoit que la décroissance a lieu entre les semaines 8 et 22 puis se stabilise jusqu'à la fin de la grossesse.

Cependant même si cette diminution ne semble pas être corrélée avec la prise alimentaire (nombreuses études contradictoires) (72), Moran et al. (73) ont calculé que lorsque la prise alimentaire de Zinc doublait alors le Zinc plasmatique augmentait de 3%.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré qu'il n'y a pas d'augmentation significative de l'absorption chez la femme enceinte, sauf lorsque les apports sont subnormaux. Par exemple, dans l'étude de Donangelo et King (72), l'absorption du Zinc augmente significativement de 29 à 43% dans la population qui consomme 9 mg/jour alors que dans celle qui consomme 12 mg/jour il n'y a pas d'accroissement de l'absorption. C'est donc un vrai mécanisme d'homéostasie qui est illustré par la figure 26.

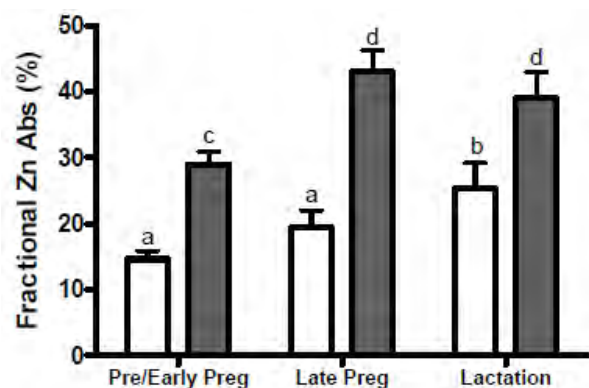


Figure 26 - Pourcentage d'absorption du Zinc lors de la grossesse et l'allaitement chez des femmes dont l'apport nutritionnel est normal (12 mg/jour  $\square$ ) et des femmes chez qui les apports sont réduits (9 mg/jour  $\blacksquare$ ). D'après Donangelo et King (72) On voit nettement que dans le cas des apports réduits, il y a une augmentation significative (a-c, a-d, b-d) de l'absorption par rapport à des apports journaliers normaux. Et cela est d'autant plus important à la fin de la grossesse et au début de l'allaitement.

Egalement, une corrélation inverse avec les taux de Zinc plasmatiques a été observée. Cela suggère qu'il y a donc une augmentation du transport actif vers les tissus (70). A cela s'ajoute le fait qu'il y a une rétention de Sélénium et de Zinc chez la femme enceinte, avec par exemple le zinc érythrocytaire qui va augmenter en continu (71). Cette concentration dans les globules rouges augmente car il y a une augmentation de la synthèse des enzymes comme l'anhydrase carbonique (élimination du dioxyde de carbone et maintien équilibre acido-basique), la GPx ou encore des protéines comme les métallothionéines qui participent à la protection contre le stress oxydatif. On sait également qu'il y a une régulation de l'expression des transporteurs en fonction de l'apport alimentaire (diminution de ZnT-1 et 4 et de ZIP-1 si déficit et de ZnT-5 si excès) mais le mécanisme est inconnu. Il y a aussi un déplacement des MT cellulaires de la mère vers les cellules sanguines du fœtus au niveau du cordon ombilical et dans le placenta (72). Le moindre déficit en métallothionéine ou en transporteur va donc entraîner une carence grave.

Donc la diminution des taux sériques qui va être retrouvée chez la femme enceinte est due à une hémodilution (expansion du volume sanguin), des changements hormonaux (œstrogènes mais le mécanisme est mal connu) et bien sûr au transfert vers le fœtus, la synthèse accrue d'enzymes, notamment l'anhydrase carbonique et enfin une diminution de la liaison à l'albumine chez la mère (17,71–73).

Enfin, on sait que la femme enceinte a des besoins accrus pour plusieurs vitamines et éléments. Parmi ceux-là, on doit fréquemment la supplémenter en fer pour pallier l'anémie. Or, le fer interagit avec l'absorption du zinc et c'est sûrement pour cette raison que la supplémentation en Zinc n'est que peu ou pas efficace et que les taux de Zinc plasmatiques ne sont que peu corrélés avec la prise alimentaire (73).

### *c) Risques en cas de carence*

Cependant, un déficit en zinc ou en sélénium durant la grossesse n'est pas prédictif du bon déroulé de la grossesse ni de la survenue de complications. En effet, Tamura et al. (71) ont montré dans leur étude que même si les taux de zinc plasmatiques étaient abaissés, il n'y avait pas d'association avec le risque de complications. Cependant, ce sont des résultats très controversés et qui restent encore à confirmer.

Les oligoéléments sont essentiels au développement du fœtus, ainsi un déficit sévère peut se manifester par des troubles thyroïdiens chez la mère et le fœtus ou un retard de croissance intra utérin (70).

Enfin, autant le Zinc que le Sélénium vont être impliqués dans le risque de pré-éclampsie (hypertension gravidique) lors d'un déficit sévère. En parallèle de la diminution des concentrations plasmatiques de Sélénium, il y a une diminution de l'activité plasmatique et placentaire de la GPx. Ces sélénoprotéines qui protègent du stress oxydatif, de l'inflammation, protègent l'endothélium, régulent pression vasculaire vont entraîner bien souvent la naissance d'un enfant prématuré (17). Pour le Zinc, les études sont plus controversées et les résultats non significatifs, surtout que l'effet de la supplémentation n'est observé que pour des femmes qui étaient déjà déficitaires avant la grossesse (72).

Chez une patiente déficiente en Zinc ou en Sélénium il faudra donc s'attendre à ce que le bébé soit de faible poids à la naissance (12) ou même que l'accouchement soit prématuré (70).

## 2. Femmes allaitantes

### a) Valeurs nutritionnelles de référence

Lors de l'allaitement, les oligoéléments doivent passer dans le lait maternel afin de favoriser le bon développement de l'enfant. En effet, pendant les 6 premiers mois, le lait maternel est théoriquement la seule source de nutriments pour le nourrisson.

Le sélénium est retrouvé majoritairement sous forme de sélénométhionine, alors que le Zinc est fortement lié aux protéines du lait. Il y a donc un transport actif, faisant appel à des transporteurs, qui permet le passage dans le lait maternel.

Selon l'IOM (32), les pertes de Zinc dans le lait maternel ont été mesurées et diminuent dès 2 semaines post-partum.

Elles sont de 4mg/L à 2 semaines post-partum, 3 mg/L à 4 semaines, 2 mg/L à 8 semaines, 1,5 mg/L à 12 semaines et 1,2

#### RDA for Lactation

14–18 years	13 mg/day of zinc
19–30 years	12 mg/day of zinc
31–50 years	12 mg/day of zinc

Table 17 - RDA pour le Zinc pour la femme allaitante selon l'IOM (32)

mg/L à 24 semaines. Seulement ce ne sont pas les pertes réelles car il n'y a que 0,78 L de lait produit par jour, ainsi la quantité excrétée par la glande mammaire est inférieure à ces valeurs. D'autre part, les tissus maternels relarguent du Zinc durant le premier mois post-partum, on considère que c'est environ 30 mg, soit à peu près 1 mg par jour. Cette valeur est soustraite aux pertes dues à la sécrétion dans le lait lors du calcul des besoins maternels indiqués dans la table 17. Pour le calcul des EAR, ils ont également tenu compte d'un facteur de biodisponibilité de 37%.

Pour le Sélénium (33), il y a 18 µg/L dans le lait maternel donc on obtient les valeurs de référence présentées dans la table 18.

RDA for Lactation	
14–18 years	70 µg (0.89 µmol)/day of selenium
19–30 years	70 µg (0.89 µmol)/day of selenium
31–50 years	70 µg (0.89 µmol)/day of selenium

Table 18 - RDA pour le Sélénium pour la femme allaitante, selon l'IOM (33)

Pour l'EFSA, la quantité de zinc (30) excrétée dans le lait maternel diminue également au cours du temps : les 3 premiers mois il y a 1,4 mg/jour dans le lait maternel, puis 0,8 mg/jour entre 3 et 6 mois post-partum et après 6 mois 0,5 mg/jour. Avec un coefficient multiplicateur de 0,45 pour prendre en compte l'augmentation de l'absorption on obtient les valeurs de la table 19 (74).

Enfin, ils ont également proposé des valeurs de référence pour le sélénium (31) en s'appuyant sur une teneur en Sélénium de 12 µg/jour dans le lait, un facteur d'absorption de 70% et l'hypothèse qu'il y a besoin de sécréter 9 µg/jour pour que l'enfant puisse avoir des apports de 6 µg/j (de par l'allaitement exclusif).

	Âge	Genre	AS	BNM	RNP	IR	LSS
Femmes enceintes	≥ 18 ans	Femmes	NA	(+) 1.3 mg/jour	(+) 1.6 mg/jour	NA	25 mg/jour
Femmes allaitantes	≥ 18 ans	Femmes	NA	(+) 2.4 mg/jour	(+) 2.9 mg/jour	NA	25 mg/jour
Femmes enceintes	≥ 18 ans	Femmes	70 µg/jour	NA	NA	NA	300 µg/jour
Femmes allaitantes	≥ 18 ans	Femmes	85 µg/jour	NA	NA	NA	300 µg/jour

Table 19 - Besoins nutritionnels moyens pour le Zinc (30) et Apports Suffisants pour le Sélénium (31) chez la femme enceinte et allaitante selon l'EFSA (74)

C'est le colostrum qui sera le plus riche en zinc et sélénium mais comme pour la plupart des nutriments, la composition du lait varie en fonction du moment de l'allaitement (plus riche au début de la tétée).

## b) Mécanismes conduisant à un déficit

Il y a très peu de risque pour une mère de développer une carence, cliniquement identifiable, en oligoéléments. En effet, l'allaitement est une période durant laquelle l'homéostasie est encore mieux régulée et indispensable.

En effet cette homéostasie est augmentée pour que même si les apports sont insuffisants, les besoins physiologiques de la mère et de l'enfant soient couverts. Pourtant on estime 82% des femmes enceintes ont des apports insuffisants (72).

Il y aura en premier lieu l'augmentation de l'absorption mais toujours pas de modification des pertes. L'absorption du Zinc va être dépendante de la quantité de phytates dans l'alimentation, c'est ce que l'on peut voir dans la figure suivante : les femmes dont la diète est pauvre en phytates vont avoir une plus grande fraction d'absorption du zinc lors de la fin de la grossesse et le début de l'allaitement, en comparaison à des femmes contrôles (75).

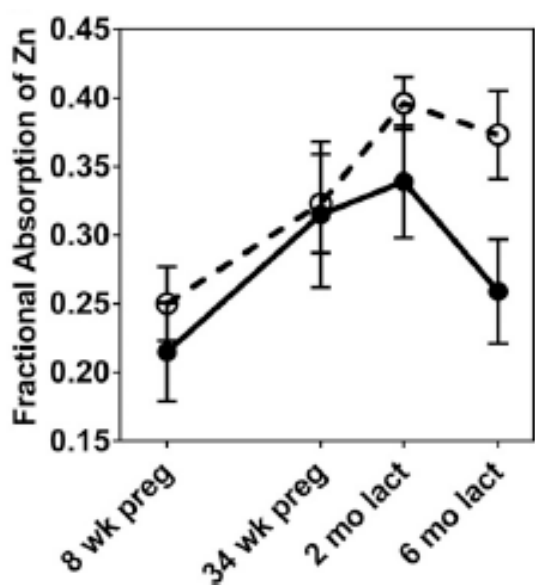


Figure 27 - Evolution de la fraction d'absorption du zinc pendant la grossesse et l'allaitement chez des femmes dont la diète est pauvre en phytates (O) en comparaison avec des femmes contrôles (●). D'après Hambidge et al. (75.)

On voit qu'il y a une augmentation de l'absorption du Zinc à la fin de la grossesse et pendant la lactation, et elle est d'autant plus marquée chez les femmes dont la diète est pauvre en phytates.

Cette augmentation de l'absorption est vérifiée dans toute la littérature, on l'estime à environ 7% (70). Cette augmentation significative de l'absorption intestinale pendant la lactation est due à l'augmentation de l'expression de ZIP-4 au niveau de l'entérocyte lorsque les apports sont bas (72). Une anomalie de ce transporteur va donc être dramatique pour le maintien de l'homéostasie.

D'autre part, les besoins pour la lactation sont en partie couverts par la libération de Zinc par l'utérus et le retour à la normale du volume sanguin. A cela s'ajoute la

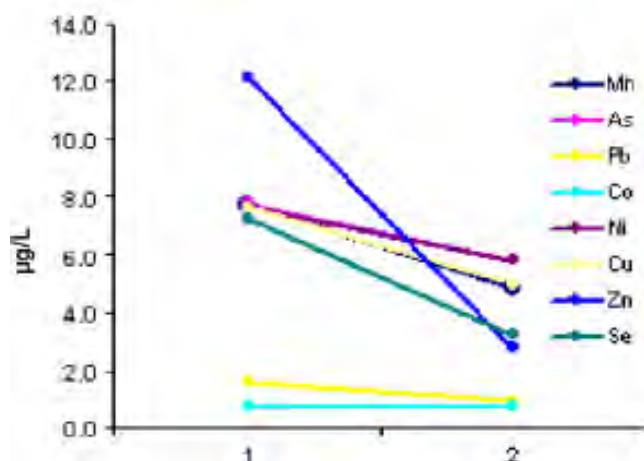
résorption osseuse induite par la chute des œstrogènes, car comme nous l'avons vu au départ, les os sont aussi un stock de Zinc (72).

Ensuite, on sait que la concentration du Zinc dans le lait diminue au cours des 6 premiers mois d'environ 75%. En effet, cela est confirmé par de nombreuses études, notamment celle d'Almeida et al. (76), dans laquelle à 1 mois post-partum il y avait une diminution significative du Zinc dans le lait (de 12,1 à 2,8 mg/L) et du Sélénium (de 72,2 à 32,1 µg/L).

Figure 28 - Schéma montrant l'évolution de la concentration de différents oligoéléments dans le colostrum (1) et le lait mature à 1 mois (2). D'après Almeida et al (76)

Comme on peut le voir, la dégression est marquée pour le Zinc (ligne bleue) et le Sélénium (ligne verte).

Attention, contrairement à ce qui est indiqué sur le schéma, l'unité pour le Zinc est bel et bien en mg/L (et non en µg/L).



Cette diminution peut avoir plusieurs origines : la diminution des protéines dans le lait, un statut nutritionnel altéré. Cependant, même s'il semblerait que la supplémentation permettrait de ralentir cette diminution de la concentration dans le lait maternel (72), il n'y a pas d'association entre le Zinc plasmatique et celui dans le lait. En effet, cela s'explique par une très forte régulation de l'excrétion par des transporteurs au niveau de la glande mammaire. Pourtant, Almeida et al. (76) ont évalué les concentrations en zinc dans le colostrum (2 jours post-partum) et ont trouvé une diminution du zinc dans le plasma de la mère et augmentation dans lait maternel (17 fois). Mais le manque de significativité des résultats ne permet pas de conclure à une corrélation entre les oligoéléments dans lait et dans le sang. Et cela confirme qu'il y a un passage actif et régulé par des transporteurs au niveau de la glande mammaire.

C'est aussi pour cette raison que durant les 3 premiers mois, les besoins sont accrus pour maintenir les fonctions physiologiques de la mère.

Par contre, Moran et al. (73) ont établi la relation suivante : si on double les apports alimentaires alors il y a une augmentation de 1% du zinc plasmatique, prouvant ainsi l'existence d'une corrélation entre la prise alimentaire et le statut sanguin.



### *c) Risques en cas de carence*

Les signes de croissance sont ceux que l'on va retrouver chez l'enfant dans la partie suivante : retard de croissance, troubles du développement neuromusculaire et troubles du goût (70).

## **3. Enfants**

### *a) Valeurs nutritionnelles de référence*

Dès la naissance, il est primordial que les apports alimentaires du nourrisson soient optimaux car les oligoéléments sont essentiels au développement de l'enfant.

Jusqu'à l'âge de 1 an, il a donc été calculé un taux moyen de Sélénium à apporter par jour. Il correspond à un « apport adéquat » et est basé sur la mesure dans le lait maternel donné à des enfants nourris exclusivement au sein, et en bonne santé. Il est admis que pour les enfants jusqu'à 6 mois, le lait maternel est la meilleure (et la seule) source en macro et micronutriments. Cela équivaut à la concentration de sélénium ou de zinc multiplié par le volume de lait maternel consommé par jour, soit un total de 15 µg de sélénium / jour (33).

Pour le Zinc, on peut utiliser cette méthode, comme l'ont fait l'IOM et l'EFSA ou encore l'IZiNCG. On obtient un apport recommandé de 2 à 2,5 mg/jour (36).

A partir du 6<sup>ème</sup> mois, on rajoute l'apport alimentaire (diversification) à ce que l'enfant consomme comme lait maternel par jour. Cela donne environ 20 µg/jour de sélénium et 0,84 mg/jour de zinc afin de couvrir les besoins physiologiques (33,36).

Sinon la seconde méthode pour le Zinc est d'utiliser l'approche factorielle dès la naissance (OMS, FAO). On estime les besoins pour la formation des nouveaux tissus (175 µg/kg le 1<sup>er</sup> mois puis ça diminue (30)), et on extrapole les pertes en fonction des pertes chez l'adulte, selon si l'enfant est nourri au lait maternel ou non et on prend en compte la biodisponibilité du Zinc (80% dans le lait maternel / 15-30% dans le reste) (29). Par exemple, les besoins physiologiques en zinc sont de 836



µg/jour entre 7 et 12 mois (32). Les apports recommandés pour un enfant nourri au sein sont d'environ 1,3 mg/jour entre 0 et 6 mois.

Les besoins (Zinc et Sélénium) pour les enfants de plus de 1 an sont calculés par extrapolation des pertes chez l'adulte. Ils prennent en compte la quantité nécessaire à la formation de nouveaux tissus et les pertes physiologiques. Cela représente, par exemple, un total de 744 µg/jour pour les besoins physiologiques en Zinc d'un enfant de 1 à 3 ans (32). Ces besoins sont à convertir ensuite en apports recommandés grâce à la biodisponibilité du Zinc dans l'alimentation.

Chez les adolescents, il faut faire la différenciation entre les garçons et les filles (ajout de pertes menstruelles de 100 µg/jour de zinc).

Les valeurs de référence (EAR ou BNM) présentées ici pour le zinc sont celles de l'EFSA et de l'IZiNCG (35), et les RDA pour le sélénium celles de l'IOM (33) et de l'EFSA (74).

IZiNCG				EFSA		
Age, Sex	Reference weight (kg)	EAR Mixed <sup>1</sup>	EAR Unrefined <sup>2</sup>	Age, Sex	Reference weight (kg)	AR
6-11 months	9	3	4	7-11 months	-	2.4
1-3 years	12	2	2	1-3 years	11.9	3.6
4-8 years	21	3	4	4-6 years	19.0	4.6
9-13 years	38	5	7	7-10 years	28.7	6.2
				11-14 years, M	44.0	8.9
				11-14 years, F	45.1	8.9
14-18 years, M	64	8	11	15-17 years, M	64.1	11.8
14-18 years, F	56	7	9	15-17 years, F	56.4	9.9

Table 20 - Besoins Nutritionnels Moyens (=EAR) pour les enfants pour le Zinc selon l'IZiNCG et l'EFSA (35)

	Âge	Genre	AS	BNM	RNP	IR	LSS
Nourrissons	7-11 mois	Femmes et hommes	15 µg/jour	NA	NA	NA	ND
Enfants	1-3 ans	Femmes et hommes	15 µg/jour	NA	NA	NA	60 µg/jour
Enfants	4-6 ans	Femmes et hommes	20 µg/jour	NA	NA	NA	90 µg/jour
Enfants	7-10 ans	Femmes et hommes	35 µg/jour	NA	NA	NA	130 µg/jour
Enfants	11-14 ans	Femmes et hommes	55 µg/jour	NA	NA	NA	200 µg/jour
Enfants	15-17 ans	Femmes et hommes	70 µg/jour	NA	NA	NA	250 µg/jour

#### AI for Infants

0-6 months 15 µg (0.19 µmol)/day of selenium  
7-12 months 20 µg (0.25 µmol)/day of selenium

#### RDA for Children

1-3 years 20 µg (0.25 µmol)/day of selenium  
4-8 years 30 µg (0.38 µmol)/day of selenium

#### RDA for Boys

9-13 years 40 µg (0.51 µmol)/day of selenium  
14-18 years 55 µg (0.70 µmol)/day of selenium

#### RDA for Girls

9-13 years 40 µg (0.51 µmol)/day of selenium  
14-18 years 55 µg (0.70 µmol)/day of selenium

Table 21 - Valeurs nutritionnelles de référence et Apports Suffisants (AI) du sélénium chez l'enfant selon l'EFSA (haut, 74) et l'IOM (droite, 33)

## *b) Mécanismes conduisant à un déficit*

Tout d'abord, les enfants sont des populations à risque de carence car les valeurs sont seulement estimées et extrapolées donc il n'y a pas de vraies mesures faites, et il n'y a pas non plus de signes fonctionnels permettant d'évaluer le statut en oligoélément (sauf si carence importante).

Les risques sont très importants chez les prématurés car leur tube digestif immature ne permet que peu d'absorption mais ils sont soumis à une croissance très rapide et des pertes importantes. De plus, il manque le transfert materno-fœtal de Zinc et Sélénium qui a lieu au dernier trimestre. A la naissance, ils n'ont pas non plus de stock hépatique suffisant en Sélénium (77,78).

Le plus fréquent est le déficit néonatal transitoire dû à une diminution du Zinc dans le lait maternel. Et cela est accentué par l'insuffisance des apports extérieurs lors de la diversification avec essentiellement une forte inhibition par les phytates (légumes et céréales +++).

Par ailleurs, il s'agit d'une population dans laquelle les apports ne satisfont pas toujours les besoins. En effet, les apports alimentaires sont souvent inadaptés et subnormaux, or il a été montré par Moran et al. (79) que lorsque les apports doublient, il y avait une augmentation de 9% de la concentration de zinc plasmatique. Cela prouve qu'il y a donc une forte corrélation entre les apports et le statut biochimique et fonctionnel. De plus, les populations qui ont des apports inférieurs aux recommandations sont souvent des populations qui consomment de grandes quantités de phytates, aggravant ainsi le déficit (compétition d'absorption). Le principe est le même pour les végétariens. Le risque est particulièrement important dans les pays en voie de développement où la malnutrition est beaucoup plus présente que chez nous.

Les enfants sont d'autant plus à risque de déficit lorsqu'il y a un contrôle drastique du poids. C'est effectivement le cas avec les patients anorexiques ou boulimiques, mais on retrouve ce phénomène dans le contexte des sports tels que la gymnastique, la danse, etc... Aux apports diminués se rajoutent les pertes d'éléments via la sueur.

Il y a ensuite, comme chez les adultes, les cas de jeunes patients qui présentent des troubles de l'absorption (MICI et chirurgies digestives) ou des pertes exagérées et pathologiques.

Enfin, une autre cause de déficit en oligoéléments est représentée par la nutrition parentérale exclusive (77).

### *c) Risques en cas de carence*

Le Sélénium et le Zinc sont des éléments essentiels dans le développement de l'enfant, tant au niveau de la croissance, qu'au niveau du développement thyroïdien, du développement du système nerveux ou du système immunitaire.

Ainsi, un déficit va entraîner un retard de croissance, par exemple avec un petit poids de naissance corrélé au déficit en Sélénium et à la diminution de l'activité GPx chez le prématuré (78). Il pourra y avoir également un retard mental ou neurodéveloppemental, un hypogonadisme et infertilité et une immunodéficience. La mortalité sera très importante en dessous de 5 ans surtout dans les pays en voie de développement, faisant suite dans la majorité des cas à des diarrhées ou de pneumonies.

Les enfants carencés présenteront donc des signes cliniques tels que des troubles cutanés, diarrhées, une anorexie, des troubles du goût et de l'odorat (77).

## **4. Personnes âgées**

### *a) Valeurs nutritionnelles de référence*

Chez les personnes âgées, on peut suspecter un déficit en Zinc et Sélénium mais le peu d'études qui ont été réalisées sont contradictoires.

Dans la grande majorité des études chez les sujets âgés sains, on retrouve un statut corporel identique à l'adulte jeune, avec simplement une redistribution du Zinc

et du Sélénium dans les tissus (13,80). C'est dans les études menées sur des patients âgés hospitalisés que l'on verra une altération du statut en micronutriments.

D'autre part, les études de supplémentation n'ont pas non plus montré d'effet sur le statut en Zinc ou Sélénium mais là encore les résultats ne sont pas concluants (17,32).

Les recommandations d'apports seront donc les mêmes que pour un adulte (32,33). Cependant, compte tenu de la fragilité de cette population et de l'impact que peut avoir l'âge sur la prise alimentaire et la biodisponibilité des nutriments (y compris le statut protéique et les taux d'albumine), il faudra d'autant plus surveiller que les apports restent suffisants.

### b) Mécanismes conduisant à un déficit

Les cause principale menant à un déficit chez la personne âgée est la dénutrition. En effet, on sait que la prise alimentaire est corrélée avec le statut en éléments traces, comme l'ont montré de nombreuses études d'épidémiologie et d'enquêtes alimentaires (figure ci-contre par exemple (81)).

Cette dénutrition liée à l'âge va s'expliquer par la perte du goût, de l'appétit, des troubles de la mastication et déglutition, des troubles moteurs, trouble cognitifs (patient qui oublie de manger), ou bien les médicaments. Une autre cause réelle de dénutrition est l'isolement social et la précarité socio-économique (80–82).

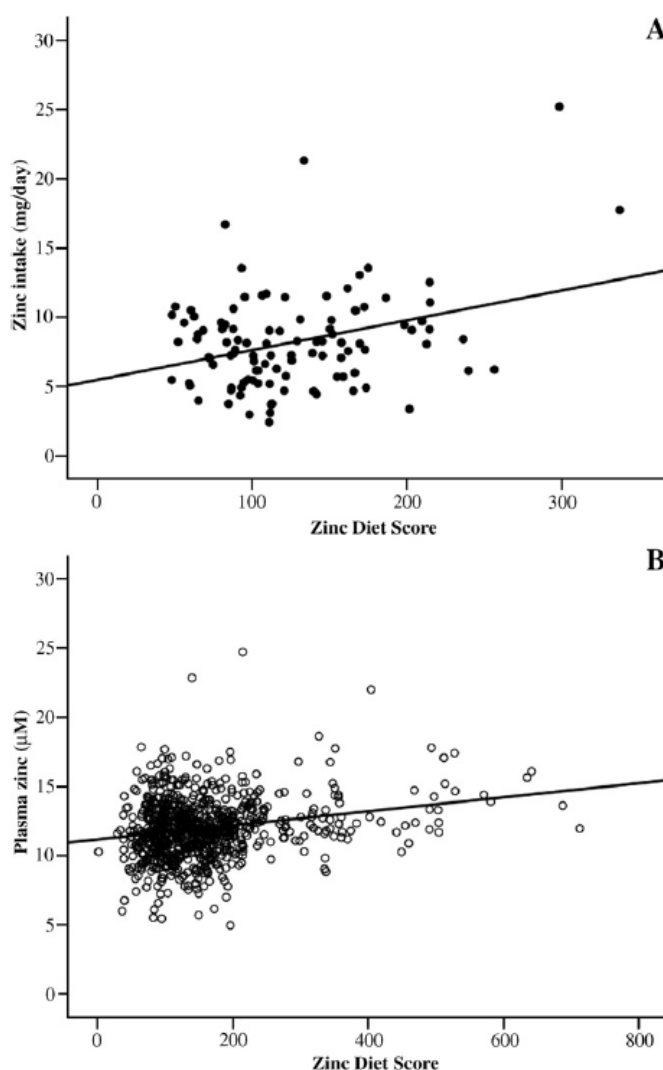


Figure 29 - Corrélation positive entre en A, les apports alimentaires et le résultat au questionnaire ( $p = 0,007$ ) et en B, le zinc plasmatique et le score à ce questionnaire ( $p < 0,001$ ) chez des sujets âgés en Europe. D'après Kanoni et al. (81)

D'autre part, le fait qu'il y ait des comorbidités peut entraîner des troubles de l'homéostasie, c'est le cas par exemple avec l'insuffisance rénale chronique (diminution de la formation de GPx-3) ou le diabète (augmentation de l'excrétion urinaire).

Enfin, il existe une forte variabilité de l'absorption comme chez l'adulte jeune, mais il semblerait que ce soit un mécanisme amplifié (32,80).

### *c) Risques en cas de carence*

Tout d'abord, avec l'âge il y a une accumulation de dommages oxydatifs cellulaires (y compris à l'ADN) et tissulaires. De par leur fonction antioxydante, un déficit en Zinc et/ou en Sélénium, même modéré, va augmenter le risque de développer une maladie cardiovasculaire ou cancéreuse (13,14).

Ces deux oligoéléments sont également impliqués dans le développement de pathologie cognitives et neurodégénératives telles que Alzheimer et Parkinson (9,17). En effet, pour Alzheimer, de nombreuses études ont montré une accumulation du Zinc au niveau des plaques amyloïdes (le Zinc est fixé par les protéines qui précipitent). Ces observations s'accordent avec la diminution de métallothionéines et l'augmentation des transporteurs qui sont également retrouvées au niveau des neurones atteints par la dégénérescence (9). Mais une étude de cohorte en France (EVA) a également montré une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer ou une démence lorsque le Sélénium plasmatique est abaissé. Cela pourrait être corrélé à la diminution de la GPx-3 plasmatique (diminution de la synthèse par le rein avec l'âge) et des sélénoprotéines qui sont également observés. Enfin, il a été prouvé que le transporteur SePP-1 est neuroprotecteur car il prévient l'apoptose et induit la survie cellulaire, et on sait qu'il se lie à un récepteur ApoER2 spécifiquement au niveau du cerveau. Ce serait cette protéine qui serait impliquée dans le développement de la maladie de Parkinson. L'étude de cohorte InCHIANTI a d'ailleurs trouvé que chez les patients présentant un taux plasmatique de Sélénium abaissé, les fonctions cognitives étaient moins performantes et la prévalence de la maladie de Parkinson était augmentée (17).

D'autre part, la personne âgée va être soumise à une baisse de son immunité et donc des infections plus fréquentes. Cette immunodéficience va être en partie expliquée par une carence en Zinc. En effet, avec l'âge les métallothionéines sont surexprimées et de fait, elles séquestrent le zinc au niveau intracellulaire et il ne peut plus être utilisé pour ses différentes fonctions. De plus, l'étude ZINCAGE a montré une association significative entre les apports en Zinc et la production d'IL-6 donc cytokine plutôt anti-inflammatoire. Cela affirme l'effet immuno-modulateur du zinc (9,81).

Enfin, un déficit en Zinc va induire d'autres déficits vitaminiques. C'est par exemple le cas avec la vitamine A dont les taux sont restaurés après une supplémentation en zinc. Cela va s'expliquer en partie par l'augmentation de la synthèse de la Retinol Binding Protein qui transporte la vitamine A (80).

## **C. Pathologies spécifiques et signes cliniques**

### **1. Généralités sur les signes cliniques**

Dans ces pathologies, le déficit spécifique en Zinc ou en Sélénium va entraîner l'apparition de signes cliniques plus ou moins spécifiques. La sévérité des signes cliniques dépend de la durée du déficit et de sa sévérité, mais aussi du terrain du patient (âge, sexe, comorbidités).

Généralement le diagnostic est assez difficile et repose sur un dosage biochimique et une amélioration s'observe lorsqu'on supplémente le patient.

#### **a) *Déficit en Zinc***

Pour le zinc, même un déficit modéré va entraîner des signes cliniques. Chez les enfants qui sont plus à risques de développer un déficit, comme nous l'avons vu, ce sont essentiellement des retards de croissance, des troubles du développement (hypogonadisme) ou une susceptibilité accrue aux infections.

Cependant, les adultes aussi vont pouvoir présenter des signes de carence. Cela va toucher plusieurs organes. Il va y avoir la peau avec un rash ou de l'eczéma (autour des orifices et aux extrémités) et/ou une alopécie. Au niveau gastro-intestinal, ce seront des diarrhées, une anorexie, des troubles digestifs et modifications du goût et de l'odorat (dysgueusie et dysosmie). C'est un véritable cercle vicieux car le patient va moins s'alimenter et donc accentuer le déficit, et en plus les diarrhées augmentent les pertes digestives (9,30,32).

Le système immunitaire est également impacté, induisant une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des infections. Par exemple, de nombreuses études ont montré une augmentation de l'incidence des pneumonies chez les patients déficitaires en Zinc. Enfin, le système nerveux central peut être atteint également avec des dysfonctions cérébrales, survenant surtout chez les personnes âgées (65).

### *b) Déficit en Sélénium*

Concernant le Sélénium, les signes cliniques apparaissent surtout s'il y a un déficit sévère. Il y a peu de signes cliniques qui sont décrits. De plus, il est particulièrement rare qu'ils soient présents si c'est un déficit isolé en Sélénium.

Cependant, un déficit en Sélénium va être un terrain favorisant pour le développement de pathologies en cas d'addition de déficits multiples ou d'autres stress (31).

De par les fonctions des sélénoprotéines, on va retrouver des troubles thyroïdiens avec une dysfonction ou une diminution de l'enzyme GPx-3 qui protège la thyroïde du stress oxydant. Cela se traduit par l'apparition d'un goitre comme cela a été décrit en France et repris en 2012 par Rayman et al (17). Ces pathologies thyroïdiennes vont apparaître de préférence chez les enfants et les personnes âgées.

De la même façon, les pathologies cardiovasculaires vont survenir à la suite d'un déficit en Se. En effet, il a été montré une corrélation inverse entre les taux de Sélénium dans le plasma et la survenue d'une pathologie coronarienne. On pourra expliquer cette association grâce au rôle protecteur, anti oxydant, des GPx et des TrxR contre l'oxydation des lipides, permettant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la réduction de l'inflammation. Ces trois mécanismes sont par exemple ceux qui sont à

l'origine de l'athérosclérose et de la formation de caillots dans l'artère carotide, pouvant amener à un accident vasculaire cérébral. De plus, il a aussi été observé que l'activité intracellulaire de la GPx-1 avait un rôle prédictif dans le développement des maladies cardiovasculaires (12,14,17,83).

Une autre fonction va être altérée par le déficit en Sélénium, c'est la fertilité, à l'image de ce que nous avons pu voir chez la femme enceinte avec les troubles dans la reproduction et la grossesse. Les troubles de la fertilité vont plutôt toucher les hommes, avec essentiellement l'enzyme GPx-4 qui intervient dans motilité du spermatozoïde (12,14,17,83).

Enfin, nous avons vu précédemment que les pathologies cancéreuses et neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, l'épilepsie) pouvaient être reliées à un déficit en Se, et de la même façon on peut émettre l'hypothèse d'une implication de cet élément trace dans le développement de pathologies rhumatismales et inflammatoires (comme la polyarthrite rhumatoïde) (12).

Pour terminer, en 2014 Roman et al. ont évoqué la possible implication des sélénoprotéines N et W dans la dégénérescence musculaire. Cela pourrait être en lien avec la signalisation calcique, car le réticulum sarcoplasmique (habituellement réserve de calcium) ne retiendrait plus le calcium. Cela n'est malheureusement pas prouvé car les rôles de ces protéines sont encore plutôt méconnus (13).

## 2. Sclérodermie

### a) *Physiopathologie*

Il s'agit d'une maladie auto-immune du tissu conjonctif dont l'étiologie est inconnue mais il serait possible qu'elle soit favorisée par des facteurs génétiques, infectieux, ou l'exposition à des produits chimiques (silice, solvants). Elle va toucher préférentiellement les femmes (4:1) autour de 40 ans.

La physiopathologie est décrite dans la figure suivante (84).



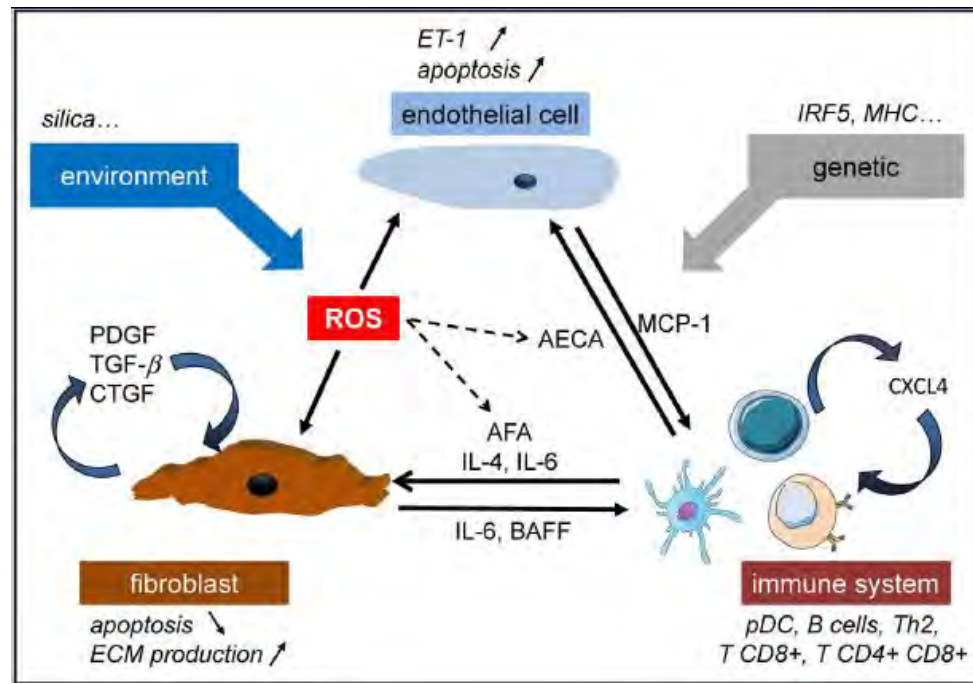


Figure 30 - Physiopathologie de la sclérodémie (84)

On peut y voir le rôle central des radicaux libres (ROS) qui influent sur l'activation des cellules endothéliales et également sur la synthèse de collagène et de cytokines par les fibroblastes. Le troisième partenaire de cette triade qui intervient dans cette pathogenèse est le système immunitaire, par le recrutement des cellules dendritiques, les lymphocytes, et qui entretient la réaction inflammatoire.

On retrouve une hyperactivité des fibroblastes (susceptibilité génétique) sous l'influence de facteurs de croissance, ce qui entraîne une synthèse accrue de collagène avec échappement au rétrocontrôle négatif et à l'apoptose. En parallèle, il y a aussi une activation des cellules endothéliales (lésions micro vasculaires) avec hyperproduction de cytokines (TGFβ, IL4, Endothéline 1 = vasoconstricteur). Ces cytokines vont permettre l'infiltration de cellules immunitaires et stimuler la croissance des fibroblastes. Enfin il y a une réaction immunitaire comme des lymphocytes qui à leur tour vont produire des auto-Anticorps circulants. Ces réactions sont entretenues par un stress oxydatif qui est dû à des facteurs environnementaux, la synthèse de collagène par les fibroblastes, mais aussi à la production d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules immunitaires (phénomène complexe et multifactoriel). De plus ce stress va être aggravé par les phénomènes d'ischémie-reperfusion (syndrome de Raynaud) qui accompagnent la sclérodémie.

Comme le montre la figure 31, le sélénium est absolument essentiel dans cette pathologie car il permet la détoxification de ces radicaux libres via la glutathion peroxydase. On sait également que les oligoéléments interviennent dans la modulation du système immunitaire (84,85).

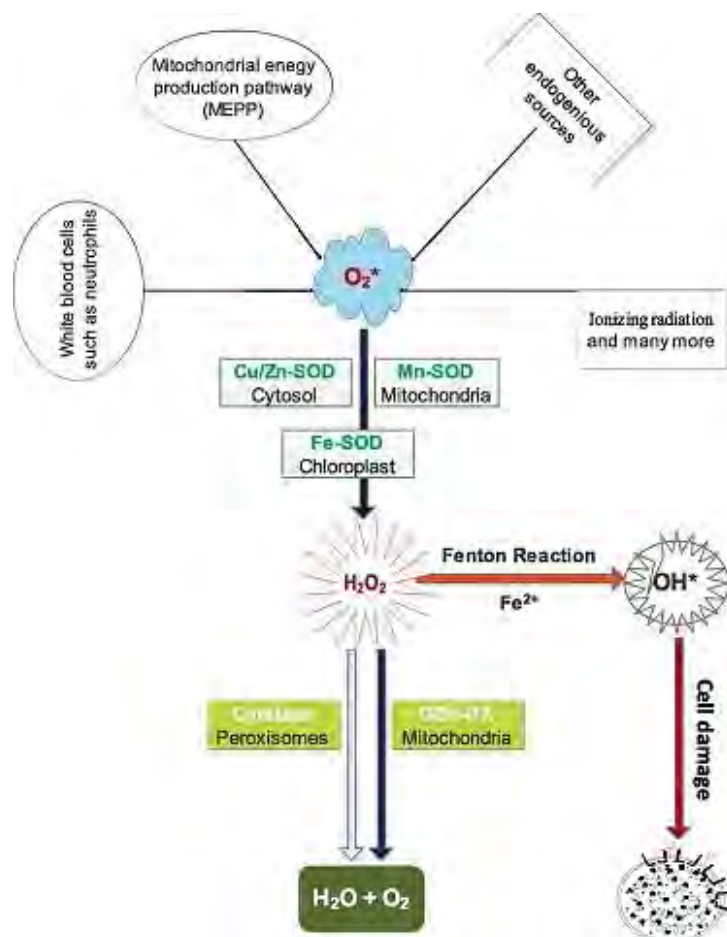


Figure 31 - Stress oxydatif et détoxification dans la sclérodémie (84,85) Les radicaux libres de l'oxygène proviennent de différentes sources physiologiques, et pathologiques. La SuperOxyde Dismutase est également primordiale afin de transformer le radical en eau oxygénée. Ensuite la Glutathion Peroxydase la détoxifie en eau et oxygène.

Ainsi, chez les patients atteints de sclérodémie, il a été montré que les taux sériques de sélénium étaient significativement abaissés malgré des apports alimentaires normaux. Cela reflète la diminution de l'activité GPx et donc la diminution des défenses anti-oxydantes. Mais c'est corrélé à une augmentation de la peroxydation des lipides (86–88).

L'étude des taux de Sélénium chez les patients atteints de sclérodémie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse a dernièrement fait l'objet d'une publication par l'équipe du Dr PUGNET (89). Dans cette étude, un déficit significatif en sélénium (61 vs 82  $\mu\text{g/L}$ ) était présent chez 35% des patients et ils ont observé que sur ces 19 patients, 6 présentaient des troubles cardiaques (soit 32% contre 9% chez les patients sans déficit en Se), ce qui est statistiquement significatif. On peut donc émettre l'hypothèse que ce déficit était en lien direct avec les troubles cardiaques observés chez ces patients.

Cette diminution des taux sériques va être en partie due à un phénomène de malabsorption, de par la fibrose au niveau du tube digestif, mais aussi à une augmentation de l'excrétion rénale (86–88).

### *b) Diagnostic et signes cliniques*

On va pouvoir caractériser plusieurs types de sclérodermie : les sclérodermies cutanées ou systémiques, diffuses ou localisées. Quand on parle de sclérodermie cutanée, cela signifie qu'au début de la maladie, seule la peau est atteinte, et l'atteinte viscérale ne survient que parfois, plusieurs années après.

Dans tous les cas, il y a une fibrose de la peau et des organes internes. Ce durcissement de la peau est dû à la surproduction de collagène et on va pouvoir observer des signes généraux dans les formes les plus graves ou avancées. Par exemple ce sera une fibrose pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque, une dysfonction œsophagienne et hypotonie du grêle.



Il y a également une hyperréactivité vasculaire (syndrome de Raynaud, figure 32) avec une hypertension artérielle (85,90).

Figure 32 - Syndrome de Raynaud dans la Sclérodermie systémique, image partagée par CRI-net ([http://www.cri-net.com/autres-projets/base\\_images/display\\_rub.asp?rub=scleroderm](http://www.cri-net.com/autres-projets/base_images/display_rub.asp?rub=scleroderm))

Tout le corps est touché, notamment les articulations avec des polyarthralgies et une sclérodactylie (tuméfaction des doigts, figure 33), et les muqueuses avec le développement d'un syndrome sec.

Dans la sclérodermie on parlera de CREST Syndrom : Calcinosis cutis, Raynaud's syndrome, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasias.



Figure 33 - Sclérodactylie chez un patient atteint de Sclérodermie systémique, image partagée par CRI-net ([http://www.cri-net.com/autres-projets/base\\_images/display\\_rub.asp?rub=scleroderm](http://www.cri-net.com/autres-projets/base_images/display_rub.asp?rub=scleroderm))

Le diagnostic se fera donc sur la présence des signes cliniques, même s'il est possible de doser les auto-anticorps, ce qui explique que souvent c'est une maladie longue à diagnostiquer.

### *c) Prise en charge*

Même s'il n'y a pas de rémission, l'objectif du traitement sera de prendre en charge chaque symptôme.

Dans un premier temps, il faudra chercher à calmer l'inflammation, voire la réaction auto-immune grâce à des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Ensuite, des traitements symptomatiques pourront être proposés : des inhibiteurs de la pompe à proton pour les signes de reflux gastro-œsophagien, des inhibiteurs calciques pour le syndrome de Raynaud et les atteintes cardiaques, ou surtout des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine afin de prendre en charge l'hypertension (85,90).

Il semblerait que le fait d'administrer du Sélénium et d'autres antioxydants en début de la maladie, lorsque le stress oxydatif est au plus haut, permettrait de limiter l'évolution, mais si la fibrose est déjà installée il n'y a pas de bénéfice (88).

## **3. Cardiomyopathie hypertrophique (Keshan disease)**

### *a) Physiopathologie*

C'est une pathologie endémique dont l'étiologie exacte n'est pas connue mais il a été prouvé qu'elle est en partie due à un déficit sévère en sélénium. Elle a été découverte en Chine et en Russie dans certaines régions où les sols sont particulièrement pauvres en Sélénium, entraînant un déficit alimentaire important (12,91–93).

En effet, de faibles quantités de Sélénium ont été mesurées dans l'alimentation de ces populations (par rapport aux autres régions), et ce résultat a été corrélé avec des taux bas de Sélénium sériques et dans le sang total (taux abaissés par rapport à

la population saine). Ces deux observations sont également significativement associées avec la survenue des atteintes cardiaques et la répartition géographique de la maladie de Keshan (91,93).

Chen (91) a également mesuré l'activité de la GPx chez des patients sains, en région endémique ou non, et chez des enfants atteints de la maladie de Keshan en région endémique. Les résultats ont montré une diminution significative de cette activité chez les patients atteints de cette pathologie, par rapport aux enfants sains, peu importe la région. Ces résultats sont illustrés dans le tableau suivant.

Sites	SeGSHpx activity <sup>†</sup>	Blood Se (mg/kg)
Non-endemic	73.6±3.1 <sup>‡¶</sup> (20)	0.065 <sup>¶</sup> (11)
Endemic, healthy children	60.5±0.7 <sup>‡¶¶</sup> (63)	0.023 <sup>‡¶¶</sup> (16)
Endemic, KD patients	57.1±1.3 <sup>¶¶</sup> (22)	0.020 <sup>¶¶</sup> (8)
Endemic, healthy children treated with Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	76.1±1.1 <sup>¶¶</sup> (58)	0.050 <sup>¶¶</sup> (15)

Table 22 - Comparaison de l'activité GPx et des taux sériques de sélénium chez des enfants sains dans des zones non endémiques, des enfants sains en zone endémique et des enfants malades en zone endémique, montrant une différence significative, d'après Chen (91)

Suite à ces investigations, de nombreuses études ont pu établir un lien direct entre les sélénoenzymes et la survenue de pathologies cardiaques. La figure 34 simplifie le mécanisme conduisant à la cardiomyopathie lors d'un déficit en sélénium (93).

Le stress oxydant va induire une hypertrophie et une apoptose des cellules myocardiques. Il a donc été montré qu'en situation de stress cardiaque et d'hypertrophie chez un patient non déficitaire en Se, les GPx-3 et 4 étaient surexprimées tout comme la sélénoprotéine R (92). En

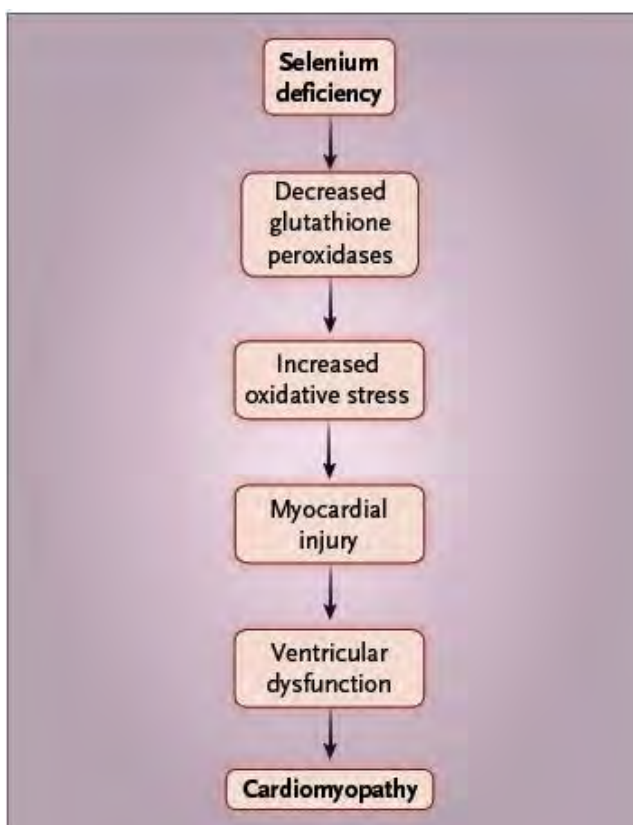


Figure 34 - Mécanisme conduisant à la cardiomyopathie hypertrophique lors d'un déficit en Sélénium, d'après Loscalzo (93)



effet, on sait déjà que les glutathion peroxydases interviennent dans la protection contre le stress oxydant. La GPx-1 cytosolique joue un rôle dans la fonction endothéliale : son déficit entraîne des phénomènes d'ischémie-reperfusion et des dysfonctions endothéliales (92,93). Même si son déficit conduit également au développement de cardiomyopathies (17), elle n'est pas augmentée dans l'hypertrophie ce qui pourrait signifier que les cellules myocardiques ont besoin des radicaux libres pour se développer (92).

Par contre, la GPx-3 est significativement surexprimée en cas d'hypertrophie cardiaque car elle permet la rétention extracellulaire des radicaux oxygénés mais va aussi moduler les concentrations de monoxyde d'azote (NO) pour réguler les mécanismes de la coagulation et éviter les thromboses. Enfin, la GPx-4 est aussi surexprimée afin de lutter contre la peroxydation des lipides (effet antiathérogène) et l'altération des membranes cellulaires (92,93).

Ainsi, dans le cœur comme il n'y a que des enzymes dépendantes du sélénium, le déficit en Sélénium est d'autant plus néfaste (12,17,91).

Enfin, le déficit en sélénium ne peut pas être la seule étiologie de cette pathologie cardiaque. Il est de plus en plus pressenti que cette cardiopathie pourrait être déclenchée par un facteur infectieux, et principalement un *Coxsackie*-virus (12,93).

### *b) Diagnostic et signes cliniques*

Il s'agit d'une pathologie qui survient chez les enfants. Le diagnostic sera posé sur la présence des signes cliniques, essentiellement avec la présence d'un choc cardiogénique (chute du débit cardiaque) mais aussi grâce aux anomalies de l'ÉlectroCardioGramme.

La maladie de Keshan est une pathologie du myocarde, caractérisée par une hypertrophie et des zones de fibrose et de nécrose.

On pourra donc observer cliniquement des arythmies (troubles du rythme), une cardiomégalie à l'imagerie (voir photographie ci-

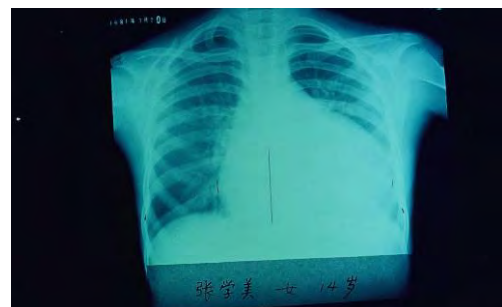


Figure 35 - Radiographie thoracique d'un patient atteint de la maladie de Keshan et présentant une cardiomégalie d'après Chen (91)

contre), une insuffisance cardiaque congestive. Le patient présentera des signes de fatigabilité à l'effort et parfois une perte d'appétit (12,28,91).

### c) *Prise en charge*

La confirmation de l'implication du déficit en Sélénium dans la pathogenèse de la maladie de Keshan a reposé sur de nombreuses études de supplémentation.

Dans ces études interventionnelles, ils ont montré que la supplémentation orale en sélénite permettait l'amélioration des signes cliniques et pouvait prévenir l'apparition de la maladie (91–93).

Ainsi, grâce à la supplémentation, l'incidence et le nombre de décès ont été diminués, comme le montre le graphe suivant (91). Dans ces études, l'activité GPx était corrigée, tout comme les taux de Sélénium dans le sang se sont normalisés (en comparaison avec des enfants sains dans les mêmes régions).

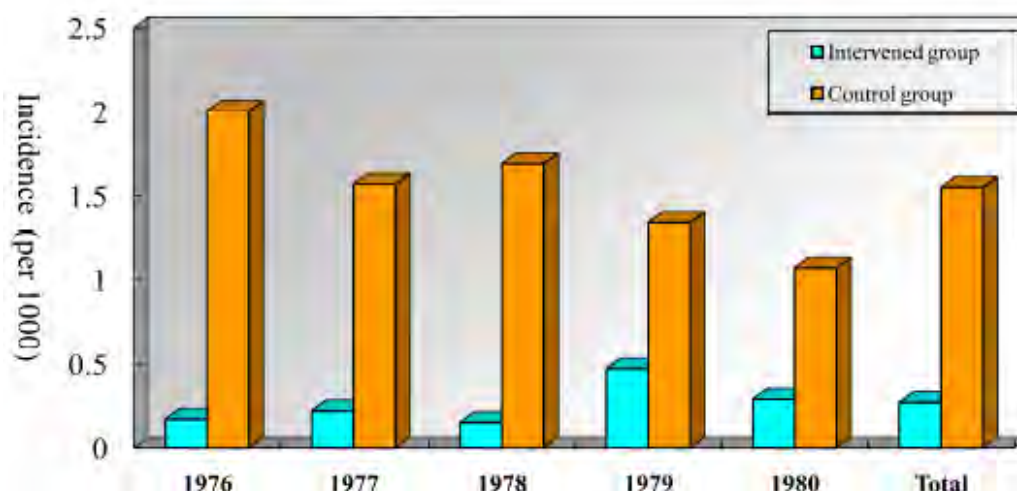


Figure 36 - Evolution de l'incidence de la maladie de Keshan (nombre de nouveaux cas pour 1000) dans 5 zones endémiques de la région du Sichuan chez des populations supplémentées (sélénite) et contrôles sur une période de 5 ans ;  $p < 0,01$ , d'après Chen (91)

Ces études ont enfin permis aux autorités de définir les valeurs de référence pour les apports journaliers. Mais surtout, cela a été l'occasion de mettre en place un programme de surveillance épidémiologique et de la teneur en sélénium dans les sols au niveau national par le gouvernement chinois. De plus, le Ministère de la Santé chinois a établi des recommandations de supplémentation orale en sélénite

systématique dans les régions endémiques, en se basant sur les résultats de ces analyses (91).

## 4. Acné inflammatoire

### a) Physiopathologie

L'acné est une pathologie dermatologique inflammatoire, multifactorielle et complexe.

Elle répond à des modifications hormonales comme avec les androgènes qui vont stimuler les glandes sébacées. Elle est donc caractérisée par une hyper séborrhée, une hyperkératose ce qui obstrue les orifices glandulaires. De plus, on retrouve dans cette pathologie la prolifération d'une bactérie *Propionibacterium acnes*. Cette prolifération bactérienne va entraîner le recrutement de cellules immunitaires et inflammatoires. Celles-ci hydrolysent les triglycérides en acides gras libres qui vont s'oxyder à l'air (points noirs) et développer inflammation et irritation (94). L'acné sera également sous l'influence de la génétique, mais aussi d'autres facteurs externes comme le stress, la fatigue, etc... (95)

Le zinc joue un rôle dans la défense anti-oxydante et la réaction inflammatoire et immune mais tous les mécanismes expliquant son implication dans l'acné ne sont pas connus. On peut néanmoins dire qu'il va intervenir à plusieurs niveaux :

- Régulation de la synthèse hormonale stéroïdienne et thyroïdienne (via les facteurs de transcription) avec par exemple augmentation de la synthèse d'androgènes en cas de déficit en Zinc ;
- Régulation et maintien de la réponse immunitaire via les macrophages (phagocytose) et l'activation des lymphocytes Natural Killers ;
- Inhibition de la synthèse d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  ;
- Diminution de la production de NO via la SuperOxyde Dismutase ;
- Inhibition de l'expression des Toll-Like Receptors et des intégrines à la surface des kératinocytes (donc inhibition de la réaction inflammatoire liée à l'activation de ces récepteurs par la bactérie *P.acnes*) ;
- Inhibition de la prolifération bactérienne (bactériostatique) ;



- Diminution de l'activité des glandes sébacées (94–97).

Plusieurs études s'accordent sur le fait qu'il y a une diminution du Zinc sérique dans la pathologie acnéique. Cependant, il est nécessaire de préciser que la diminution significative de ce taux ne sera observée que pour des acnés modérées à sévères. En effet, Rostami-Mogaddam et al. (96) ont montré qu'il n'y avait que 23% des patients acnéiques (tous stades confondus) qui présentaient un déficit en Zinc, contre 19% dans la population contrôle (non significatif). Par contre, il y avait une corrélation entre la sévérité de l'acné et le dosage de Zinc dans le sang : la mesure est d'autant plus abaissée que l'acné est sévère (table 23). C'est donc cette association qui a été confirmée par d'autres études ultérieures (94,95).

Acne severity	Number of patients (n = 100)	Serum zinc level, $\mu\text{g/dL}$ (mean $\pm$ SD)	P value
Mild	64	83.97 $\pm$ 17.32	0.047
Moderate	32	78.68 $\pm$ 18.12	
Severe	4	74.66 $\pm$ 15.26	

Table 23 - Relation entre la sévérité de l'acné et le dosage de Zinc dans le sérum ( $\mu\text{g/gL}$ ). D'après Rostami-Mogaddam (96) Il faudra faire attention toutefois, dans cette étude le nombre de patients présentant une acné sévère est faible (n = 4).

Cette diminution du zinc sérique pourrait s'expliquer par une augmentation des besoins cellulaires durant la phase inflammatoire.

### *b) Diagnostic et signes cliniques*

On va retrouver différents types d'acné.

D'abord il y a la forme comédonienne, qui correspond à la présence comédons c'est-à-dire que les pores sont obstrués avec le sébum dont les acides gras sont oxydés au contact de l'air (ce sont les points noirs) ou de points blancs. Dans ce cas-là on n'a pas d'inflammation.

Ensuite, le niveau supérieur de sévérité correspond à la forme papulo-pustuleuse. La réaction inflammatoire fait son apparition à ce stade-là. On trouve des lésions papuleuses et pustuleuses.

Enfin, la forme la plus sévère est celle que l'on appelle conglobata. Les lésions sont beaucoup plus importantes (nodules), nombreuses et inflammatoires. Il y a un fort risque qu'elle laisse des cicatrices sur la peau.

L'acné va toucher autant les hommes que les femmes, de l'adolescence jusqu'aux adultes. Et même si toutes les zones du corps sont susceptibles de présenter de l'acné, on retrouvera les lésions essentiellement là où il y a des récepteurs hormonaux (visage essentiellement).

### *c) Prise en charge*

Le traitement va être mis en place par voie locale (topiques) dans un premier temps, puis par voie orale si cela est nécessaire. On pourra utiliser des antiseptiques, antibiotiques, des kératolytiques et en dernier recours des rétinoïdes.

De nombreuses études cliniques sur l'utilisation du Zinc pour le traitement de l'acné ont été menées sur des périodes allant jusqu'à 1 an, mais les résultats sont plutôt controversés (94–97). En effet, seulement 12 études sur les 31 menées ont montré l'efficacité du zinc seul en traitement de l'acné. De plus, il n'a pas été montré d'effet supérieur à l'utilisation du zinc par rapport à un autre traitement de référence (94).

L'administration de Zinc seul par voie orale va par ailleurs exposer à des plus fortes doses et selon le sel qui est utilisé, on recueillera des effets indésirables fréquents de type digestifs (qui peuvent être améliorés si la prise se fait à la fin du repas) (94,95,97).

D'autre part, l'utilisation du Zinc en topique n'a pas su démontrer une efficacité suffisante, mais on peut penser qu'il joue quand même un rôle au niveau local (bactériostatique et anti-inflammatoire). Mais il semblerait qu'il améliore l'absorption cutanée des antibiotiques s'ils sont utilisés en association (96,97).

Ce que l'on pourra retenir c'est que le zinc ne présente que très peu de toxicité par rapport aux autres médicaments disponibles pour le traitement de l'acné donc il sera utilisable si les lésions ne sont pas sévères, ou en traitement adjuvant (94).

## 5. Acrodermatite entéropathique

### a) Physiopathologie

C'est une maladie héréditaire rare, à transmission autosomique récessive. Il y a une mutation sur le gène du transporteur ZIP-4 entraînant sa perte de fonction. Plusieurs mutations ont été découvertes concernant le gène de ce transporteur (une trentaine à ce jour) et cela affecte soit l'adressage à la membrane du récepteur, soit une diminution de l'activité, soit un clivage précoce de la protéine, etc... (98)

Ce transporteur est retrouvé au niveau de la muqueuse intestinale, au niveau du pôle apical des cellules intestinales, donc cette mutation conduit à une malabsorption intestinale du zinc, et donc à un déficit chronique (99–101).

La physiopathologie de l'Acrodermatite Entéropathique (AE) repose sur la libération d'ATP par les kératinocytes. Habituellement cet ATP est hydrolysé par les cellules de Langerhans qui sont présentes également dans l'épiderme. Mais lors d'un déficit en Zinc, le TGF- $\beta$ 1 diminue et l'épiderme perd les cellules de Langerhans (hypothèses de migration cellulaire ou d'apoptose). L'ATP est donc en excès dans l'épiderme et cela engendre une réaction inflammatoire ATP-médiée (99–101).

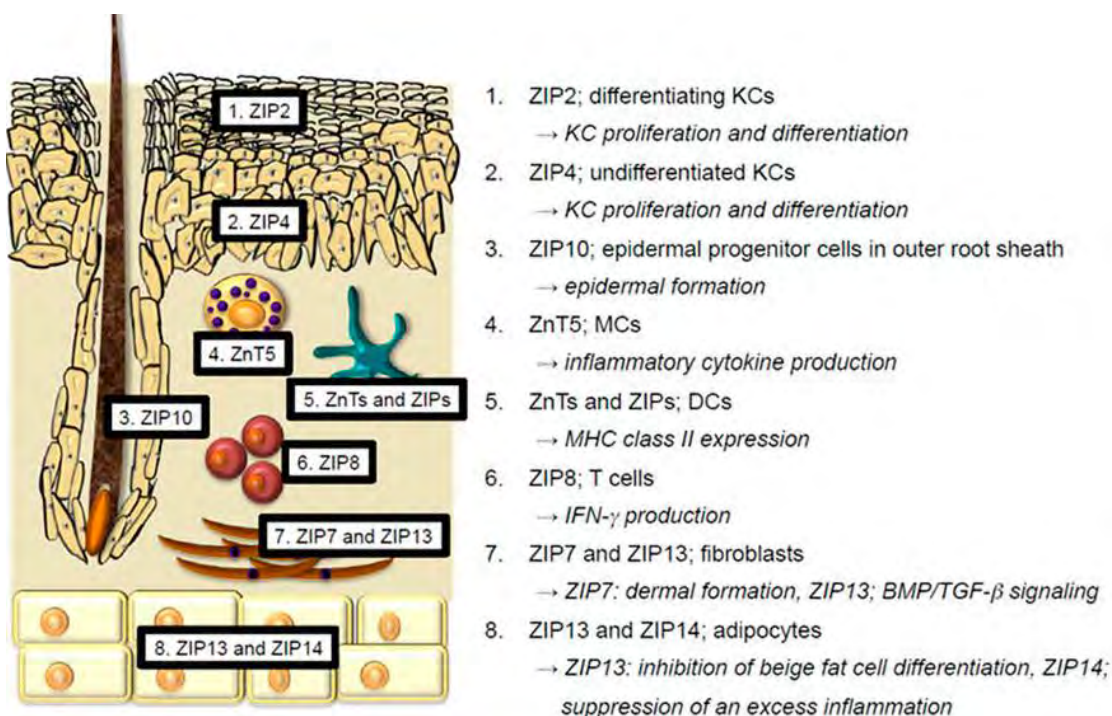


Figure 37 - Représentation schématique de la répartition des transporteurs de Zinc dans les différentes couches de la peau et au niveau des différents types cellulaires, ainsi que leurs rôles. D'après Ogawa et al. 2018 (99)

D'autre part, toutes les cellules du derme et de l'épiderme vont être impactées par un déficit en Zinc, ce qui explique qu'un déficit va engendrer une désorganisation des couches de la peau. En effet, à chaque couche, et à chaque type cellulaire va correspondre un transporteur différent (figure 37). Pour les mastocytes par exemple c'est le transporteur ZnT-5 qui, via la translocation nucléaire d'un facteur de transcription, va induire la production de cytokines comme le TNF $\alpha$  ou l'IL-6 (99). Le zinc est aussi impliqué dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes via ZIP-4, ZIP-2 et les métallothionéines (99,100).

Et donc c'est grâce à ces kératinocytes que l'on peut avoir une cicatrisation et un effet anti-inflammatoire (diminution du TNF $\alpha$ , diminution de l'activation des kératinocytes par l'Interféron  $\gamma$  et diminution de la production de NO) (100,101). Pour toutes ces raisons, il y a des lésions cutanées et avec l'immunodéficience induite par l'hypo-zincémie, on va avoir une réaction de type allergique (99).

L'AE est souvent accompagnée d'une alopecie. Elle résulte de la kératinisation anormale des cheveux (plus fragiles) et de l'effluvium télogène, autrement dit le passage rapide de la phase anagène (croissance) à la phase télogène (mort) et donc la chute brutale des cheveux (99,100).

L'AE peut aussi être due à un déficit d'excrétion du zinc dans le lait maternel (on parle de type 2 ou de déficit néonatal transitoire en zinc) (97,98).

## *b) Diagnostic et signes cliniques*

Les signes cliniques vont généralement être caractérisés par la présence de la triade : acrodermatite, diarrhées, alopecie (98,100,101).



Figure 38 - Dermatite péri-orale chez un bébé souffrant d'Acrodermatite Entéropathique.

Source : DermNet NZ

<https://www.dermnetnz.org/topics/acrodermatitis-enteropathica>

L'acrodermatite correspond à des lésions cutanées (péri-orale, siège) pouvant s'assimiler à un eczéma de contact car il est déclenché par un contact avec des substances irritantes comme la salive, les fèces, le port de chaussures (100).

Les diarrhées sont dues à un effet irritant du zinc non absorbé sur la muqueuse intestinale.

Ces symptômes se développent très rapidement, essentiellement chez des enfants prématurés et dès l'arrêt de l'allaitement ou même plus tôt si l'enfant n'est pas allaité (98,101). En effet, pendant l'allaitement le zinc maternel est mieux absorbé donc cela permet de pallier le déficit en ZIP-4. Ensuite si le patient n'est pas pris en charge, vont se développer les signes cliniques d'un déficit prolongé en Zinc : retard de croissance avec des difficultés à prendre du poids, un retard mental ou un trouble du développement psychomoteur, un hypogonadisme, des troubles immunitaires, ... Ces signes pourront malheureusement être irréversibles s'il n'y a pas de traitement dans les 6 mois (102).

Le diagnostic est posé lorsqu'on a tout ou partie des signes cliniques et que l'enquête alimentaire ne démontre pas de déficit dans les apports. Souvent on confirme en dosant le Zinc sérique : s'il est abaissé dans la grande majorité des cas, il sera dans les valeurs normales pour 30% des patients. Malgré son manque de spécificité, il n'en reste pas moins un marqueur facile à doser et à utiliser pour confirmer l'hypothèse du diagnostic. Enfin, le dernier test que l'on peut utiliser est la réponse à la supplémentation en Zinc comme cela a été publié dans de nombreuses méta-analyses (77,101,102).

A noter enfin que les lésions cutanées présentent des caractéristiques histologiques que l'on peut rechercher en anatomo-pathologie (100).

### *c) Prise en charge*

L'acrodermatite entéropathique, de par son caractère génétique, est incurable. Cependant, les signes cliniques de la triade sont résolutifs lorsqu'on supplémente le patient avec du Zinc, sous réserve que cette supplémentation soit bien suivie et réalisée à vie (77,98,101).

Cela a été confirmé par de nombreuses études dont celle de Ciampo et al (102). En effet, lors du diagnostic de l'enfant-cas, son zinc sérique était anormal (27 µg/dL) et il présentait les signes cliniques de l'AE. Ils l'ont supplémenté par voie orale grâce à du sulfate de zinc à la dose de 2 mg/kg/jour. Ce traitement a permis une évolution favorable jusqu'à la disparition des signes cliniques (diarrhées et lésions cutanées), mais aussi une augmentation du zinc sérique à 58 µg/dL. D'autre part, lors de l'arrêt

du traitement par la famille, il a été noté une réapparition des signes, qui ont ensuite régressé lors de la remise en place du zinc oral.

Ainsi, il est recommandé de supplémenter les enfants atteints d'Acrodermatite Entéropathique avec 1 à 3 mg/kg/jour de zinc élément en voie orale. Cela peut faire appel à différents sels (oxyde, sulfate, gluconate, acétate) pour lesquels il faudra du coup tenir compte du pourcentage de zinc élément qu'ils contiennent (80, 23, 14.3, 30 % respectivement) (77,98,102). En traitement d'attaque on pourrait même monter jusqu'à 5 voire 10 mg/kg/jour (77).

Enfin, autant pour les déficits acquis on peut se limiter à 3 à 6 mois de traitement, autant dans cette pathologie héréditaire, ce sera un traitement à prendre à vie. La surveillance s'effectuera grâce à l'évolution des symptômes, mais aussi par des dosages de zinc sérique qu'il serait recommandé de faire tous les 3 à 6 mois (101).

Comme nous venons de le constater, il existe plusieurs niveaux de déficit, plus ou moins importants et donc plus ou moins sévères. Certaines catégories de personnes sont aussi plus à risque que la population générale soit de développer une carence, soit elles sont plus sensibles aux effets de cette carence. Dès lors qu'il y a un déficit avéré, il a été démontré que la supplémentation permet de rétablir les fonctions biologiques et biochimiques (maladie de Keshan, acrodermatite entéropathique, diarrhée). Généralement les signes cliniques sont plus ou moins réversibles (reprise de la croissance par exemple) mais la supplémentation ne pourra pas faire régresser une maladie chronique qui s'est installée sur un terrain déficitaire.

« Quand ? Comment ? » Lorsque la population est à risque de déficit (mais sans diagnostic de posé), il sera préférable de commencer par adapter l'alimentation comme nous allons le voir maintenant (1). Un déficit peut passer inaperçu s'il n'est pas sévère, auquel cas il ne pourra être diagnostiqué qu'à l'occasion d'un dosage biochimique, souvent fortuit, de l'élément incriminé. Si les signes que nous avons présentés dans la partie précédente sont déclarés, le diagnostic pourra être confirmé par un dosage mais la supplémentation est souvent commencée d'emblée. Nous allons donc maintenant voir quels sont les différents modes de supplémentations, à quelle situation chacun s'adresse, quand et comment on les met en place.

### III. MODALITES DE SUPPLEMENTATION

#### A. Alimentation et modes alimentaires

Avant d'être carencé, un patient peut avoir simplement un apport non idéal en oligoéléments, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de signes cliniques ou alors ils sont très isolés. Cependant si les apports ne sont pas corrigés, cela entraîne un déficit qui, même très faible, peut au fil du temps concourir au développement de maladies chroniques plus graves suite à un déséquilibre de certaines fonctions métaboliques ou de l'immunité par exemple. Pour cela, on privilégiera la modification de l'alimentation (1). L'objectif est d'optimiser les apports pour maintenir un état de santé idéal et prévenir la survenue d'un déficit.

Comme nous avons pu le voir, le Zinc et le Sélénium sont des oligoéléments essentiels et si nous constatons qu'un patient est déficitaire (par ses apports ou car il a des besoins augmentés), ou à risque de déficit, nous devons savoir lui proposer comment satisfaire tous ses besoins physiologiques. Cela passe donc dans un premier temps par l'alimentation classique car il faut toujours préférer l'alimentation avec de vrais aliments avant de passer sur une complémentation ou supplémentation. Bien sûr on s'adresse ici à des patients sains essentiellement ou à certaines catégories de patients atteints de maladies chroniques non compliquées (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle).

#### 1. Outils

##### a) *Table Ciqua*

Le premier réflexe en tant que diététicien, professionnel de santé ou autre conseiller en nutrition, est de présenter la table Ciqua au patient (103). C'est un outil de l'ANSES, où l'on va trouver la composition de tous les aliments que l'on consomme. Elle est disponible sur le site de l'ANSES (<https://ciqua.anses.fr/>) ou téléchargeable au format XLS.



Outre la recherche par aliment ou par classe d'aliments, on peut également faire une recherche par composant, c'est-à-dire que l'on va classer les aliments par ordre d'importance en fonction de leur teneur en ce nutriment. Par contre, dans ce mode de recherche, il n'est pas possible d'utiliser le classement par familles d'aliments.

Cela donne ce genre de tableaux.

**Zinc (mg/100g)**

Tri croissant/décroissant : Teneurs décroissantes

Filtrer par le nom de l'aliment : Nom

Nom	Teneur moyenne	Min	Max
Huître plate, crue	45		
Huître, sans précision, crue	22,5	7,1	200
Huître creuse, crue	21,8	11,1	36,1
Germe de blé	14	12,3	27
Crabe, miettes et ou pattes décortiquées, appertisé, égoutté	11,9	2,4	35,6
Boeuf, jarret, bouilli/cuit à l'eau	11		
Boeuf, braisé	10,5	7,5	11,8

**Sélénium (µg/100g)**

Tri croissant/décroissant : Teneurs décroissantes

Filtrer par le nom de l'aliment : Nom

Nom	Teneur moyenne	Min	Max
Kombu royal (Saccharina latissima), séchée ou déshydratée	521		
Grenadier (de roche), cru	356	340	370
Thon à l'huile, appertisé, égoutté	310	50	580
Thon, au naturel, appertisé, égoutté	305	28,3	660
Thon germon ou thon blanc, cru	188	2,7	457
Rognon, porc, cru	182	115	290
Mulet, cru	168	150	190

Figure 39 - Extraits de la table Ciqual pour le Zinc et le Sélénium (103)



Cette table est intéressante à utiliser lorsqu'on a réalisé au préalable un court entretien avec le patient sur les goûts et les habitudes alimentaires. En effet, on peut déjà définir si le patient est à risque de déficit et cibler au maximum les aliments qui peuvent s'intégrer dans la routine alimentaire du patient. Car si le patient n'adhère pas, il ne va pas suivre les recommandations et donc pas améliorer son déficit.

Notre rôle est axé sur l'éducation alimentaire et thérapeutique. Outre proposer des aliments, on essaie de réfléchir avec le patient comment il peut les associer au reste de son alimentation sans la déséquilibrer ou en la rééquilibrant. On va également lui apprendre à se servir de la table Ciqual afin qu'il puisse de lui-même choisir les aliments à ajouter.

Néanmoins, il faudra toujours rappeler (et se rappeler) qu'il est primordial de garder une alimentation équilibrée et en accord avec les recommandations du PNNS. Cela implique donc que les apports en zinc et en sélénium ne sont pas prioritaires sur l'équilibre alimentaire, mais aussi qu'ils doivent provenir de différentes catégories d'aliments (21).

<i>AUGMENTER</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les fruits et légumes</li> <li>• Les légumes secs : lentilles, haricots, pois chiches, etc.</li> <li>• Les fruits à coque : noix, noisettes, amandes et pistaches non salées, etc.</li> <li>• Le fait maison</li> <li>• L'activité physique</li> </ul>
<i>ALLER VERS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pain complet ou aux céréales, les pâtes et le riz complets, la semoule complète</li> <li>• Une consommation de poissons gras et de poissons maigres en alternance</li> <li>• L'huile de colza, de noix et d'olive</li> <li>• Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée</li> <li>• Les aliments de saison et les aliments produits localement</li> <li>• Les aliments bio</li> </ul>
<i>REDUIRE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'alcool</li> <li>• Les produits sucrés et les boissons sucrées</li> <li>• Les produits salés</li> <li>• La charcuterie</li> <li>• La viande (porc, bœuf, veau, mouton, agneau, abats)</li> <li>• Les produits avec un Nutri-Score D et E</li> <li>• Le temps passé assis</li> </ul>

Table 24 - Recommandations simplifiées du PNNS 2019 (21)

### *b) Autres outils*

Il existe d'autres tables disponibles comme celles présentées ensuite, élaborées lors de travaux de recherche (17,104).

Elles sont moins intéressantes que la table Ciqual mais ont l'avantage de donner des concentrations moyennes par groupe d'aliments.

Cependant, pour le Sélénium les concentrations varient en fonction de la région donc si on veut utiliser ces tables, il faudra en choisir une qui a été établie pour un pays similaire à la France (Angleterre, Allemagne, Etats-Unis, Canada).

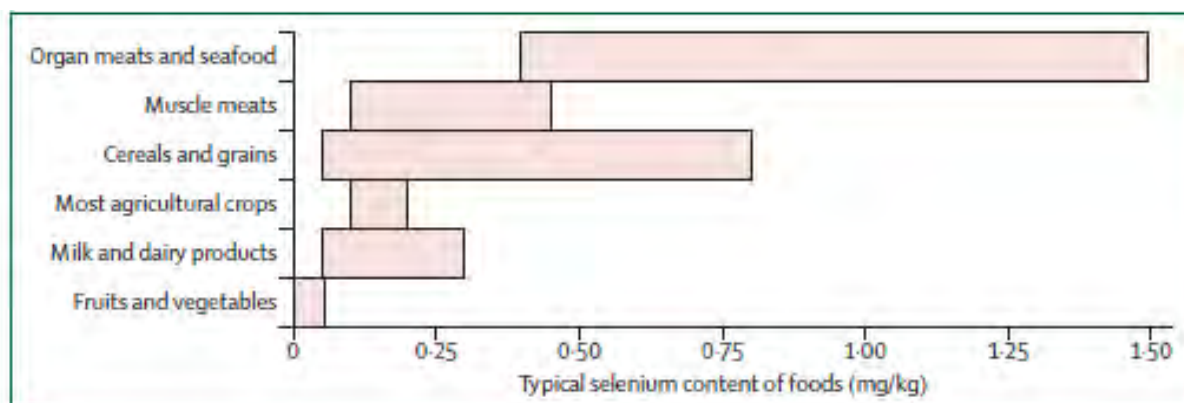


Figure 40 - Contenu en sélénium dans les grandes catégories d'aliments au Royaume-Uni, par Rayman (17)

Food group	Zn content		Phytate content		Absorbable Zn <sup>a</sup> mg/100 g
	mg/100 g	mg/100 kcal	mg/100 g	Phytate:zinc molar ratio	
Liver, kidney (beef, poultry)	4.2–6.1	2.7–3.8	0	0	2.1–3.1
Meat (beef, pork)	2.9–4.7	1.1–2.8	0	0	1.4–2.4
Poultry (chicken, duck, etc.)	1.8–3.0	0.6–1.4	0	0	0.9–1.5
Seafood (fish, etc. <sup>b</sup> )	0.5–5.2	0.3–1.7	0	0	0.2–2.6
Eggs (chicken, duck)	1.1–1.4	0.7–0.8	0	0	0.6–0.7
Dairy (cow's milk, cheese)	0.4–3.1	0.3–1.0	0	0	0.2–1.6
Seeds, nuts (sesame, pumpkin, almond, etc.)	2.9–7.8	0.5–1.4	1760–4710	22–88	0.3–0.8
Bread (white flour, yeast)	0.9	0.3	30	3	0.4
Whole-grain cereal (wheat, maize, brown rice, etc.)	0.5–3.2	0.4–0.9	211–618	22–53	0.1–0.3
Beans, lentils (soy, kidney bean, chickpea, etc.)	1.0–2.0	0.9–1.2	110–617	19–56	0.1–0.2
Refined cereal grains (white flour, white rice, etc.)	0.4–0.8	0.2–0.4	30–439	16–54	0.1
Fermented cassava root	0.7	0.2	70	10	0.2
Tubers	0.3–0.5	0.2–0.5	93–131	3–27	< 0.1–0.2
Vegetables	0.1–0.8	0.3–3.5	0–116	0–42	< 0.1–0.4
Fruits	0–0.2	0–0.6	0–63	0–?	< 0.1–0.2

a. Amount of zinc available for absorption estimated as 45%–55% if phytate:zinc(P:Z) molar ratio < 5, and 30%–35% if P:Z = 5–15, 10–15% if P:Z > 15.

b. Excluding oysters.

Table 25 - Contenu en zinc et phytates pour différentes catégories d'aliments et estimation de la quantité de zinc absorbable (mg/100g) d'après Brown et al. (104)

## 2. Aliments et zones géographiques

### a) *Aliments riches en Zinc*

Ce qui va modifier les apports c'est la biodisponibilité du zinc, c'est-à-dire la fraction qui va être réellement absorbable. Et comme nous l'avons dit plus haut, cela dépend de la teneur en phytates et du ratio phytates / zinc.

On va distinguer 3 types de de diète : celle où le zinc est très disponible (riche en viandes et pauvre en fibres et phytates), la diète où le zinc est modérément disponible (consommation mixte, avec faible quantité de fruits et légumes non raffinés et une consommation moyenne de viandes et lait), et enfin la diète où le zinc est peu disponible (aliments à fort ration phytate/zinc, peu de protéines animales et fort apport en protéines de soja, riche en phytates) (29,30).

Les meilleures sources de zinc sont les fruits de mer, les viandes, les graines, ainsi que les lentilles, les pois et les haricots secs.

Les aliments les plus riches en phytates, tels que les légumes et les céréales complètes, sont à consommer de préférence fermentés (pain), germés ou cuits (raffinés) (104).

### b) *Aliments riches en Sélénium*

Selon la région où est produit un aliment, la teneur en sélénium du sol, de l'eau, de l'environnement n'est pas la même, donc la teneur contenue dans le produit n'est pas la même non plus.

De plus, la concentration sera meilleure dans les plantes ou les graines qui ont la capacité d'accumuler et de stocker le sélénium. Ce sont les oignons, les brocolis, les asperges, l'ail par exemple (83).

Les meilleures sources de sélénium sont les aliments riches en protéines (viande, poisson, œuf) et les pains et céréales. De plus, les noix du Brésil, qui sont particulièrement riches en protéines, sont une bonne source de sélénium (12,17).

### *c) Intérêt de la fortification et de l'enrichissement des sols*

La fortification est l'addition de micronutriments aux aliments ou boissons dans des quantités qui sont supérieures à celles que l'on trouve habituellement dans ces denrées (35).

On sait que lorsque le taux de Zinc est bas dans le sol, les graines sont sous-développées et ce taux est associé avec un déficit en Zinc chez l'Homme (105). De plus, l'intérêt de la fortification a été démontré de nombreuses fois, par exemple dans un programme en Finlande et en Nouvelle-Zélande où elle a permis de mesurer une augmentation du Sélénium sérique de 0,6  $\mu\text{mol/L}$  à 1,5  $\mu\text{mol/L}$  (28).

L'objectif est donc de corriger ou de prévenir les carences, dans une population définie (à haut risque) ou dans la population générale. C'est une méthode avec un bon ratio qualité/prix car elle s'adresse à une population importante, pour laquelle on ne pourrait pas utiliser la supplémentation, et à moindre coût. Elle permet de cibler des nutriments pour lesquels les carences sont fréquentes. Elle est aussi applicable pour des populations de faible revenu, et répond à un objectif de santé publique (3,27,35,106).

Elle sera mise en place lorsque la carence est largement distribuée dans la population, et que la modification de l'alimentation n'est pas possible ou insuffisante. Cependant, il faudra tout de même éduquer les populations à la consommation d'aliments fortifiés (3,35).

Ces programmes de fortification ou d'enrichissement alimentaire sont initiés et coordonnés par les gouvernements, suivant les recommandations de l'OMS. Ils associent tant le domaine scientifique, chargé de déterminer la prévalence des déficits mais aussi l'acceptabilité et l'efficacité des produits, que les industriels qui élaborent les stratégies de mise en œuvre et réalisent le suivi d'assurance qualité (27,35).

Lorsque le programme est élaboré, il faut d'abord définir les objectifs nutritionnels, c'est-à-dire savoir quelle est l'étendue de la carence dans la population, et de combien il faudrait enrichir les aliments. Cela fait appel à la méthode seuil des Besoins Moyens Estimés (BME), en supposant que tous ceux qui sont déficitaires correspondent à ceux qui ont des apports inférieurs au BME. On cherche à ajouter une quantité  $x$  de nutriment pour déplacer la courbe (en considérant que cela suit une loi

normale) et que le pourcentage de personnes déficitaires soit alors suffisamment faible pour être acceptable. Il faudra toutefois prendre en compte l'innocuité de l'élément à la dose utilisée en tenant compte de la biodisponibilité de l'élément dans l'aliment (phytates), le coût de revient et pour la population (facteur limitant dans les populations en développement) et les limitations techniques (modifications organoleptiques).

Il faut également choisir un aliment qui soit largement consommé dans la population d'intérêt, de façon constante et prévisible. Généralement ce sont les céréales telles que le riz, le blé, le maïs comme par exemple le programme de fortification en Zinc au Mexique. On peut également choisir de cibler une population particulière, par exemple via la fortification de l'alimentation infantile (3,27,35,106).

Il y aura deux méthodes : la fortification, qui correspond à l'ajout de nutriments lors du processus de fabrication ou de transformation des aliments, et la bio-fortification qui est la modification des plantes afin d'augmenter leur densité minérale dans les parties comestibles, pendant leur développement (3,105–107). La fortification des farines en Zinc par exemple utilise 30 à 70 mg/kg de sels oxyde ou sulfate, qui sont les moins chers et démontrent une équivalence de biodisponibilité dans les aliments. La seconde méthode repose sur deux procédés distincts. Dans un premier cas, cela fait appel à une modification (ou sélection) génétique de la plante afin qu'elle utilise et stocke plus de zinc ou de sélénium au niveau de ses parties comestibles. Le deuxième procédé est agronomique : on utilise un fertilisant enrichi en notre élément d'intérêt qui va améliorer la qualité du sol et favoriser le transport de l'élément dans la plante pendant son développement, et par conséquent, augmenter la concentration en Zinc ou Sélénium dans les graines ou la plante. Cependant, pour que la sélection ou modification génétique soit efficace, il faut que le sol soit de bonne qualité, et cela implique d'utiliser un fertilisant en association (3,105,107).

La quantité utilisée doit augmenter les apports de la population cible mais ne doit pas entraîner un excès dans le reste de la population générale (on compare aux valeurs limites). Et si dans ces conditions la quantité utilisée n'est pas suffisante pour combler le déficit de la population d'intérêt, alors on peut associer la supplémentation (27,35).

L'acceptabilité par le consommateur est évaluée sur des critères nutritifs (conservation des qualités nutritionnelles à la cuisson) et organoleptiques (goût, couleur, texture) qui ne doivent pas être modifiés.

Enfin, la surveillance et l'évaluation des programmes fait appel à des mesures d'assurance qualité mises en place par l'industriel, puis des contrôles qualité (audits, inspections, surveillance commerciale) réalisés par le gouvernement. On va aussi réaliser des études de marché pour vérifier l'adhésion de la population concernée (prix, aliments disponibles, ...) et un suivi biochimique du statut en Zinc ou Sélénium (27,35).

### 3. Régimes alimentaires

Tous les régimes alimentaires déséquilibrés sont à risque de déficit en Zinc et en Sélénium. Cela concerne les régimes végétariens/végétaliens/vegan, mais aussi les personnes suivant un régime hypocalorique. En effet, qui dit apport calorique diminué, dit automatiquement apports en nutriments diminués également.

#### a) Régimes hypocaloriques

Quelques études ont comparé les apports de micronutriments dans divers régimes hypocaloriques. C'est par exemple Engel et al. (108), qui ont comparé un régime Eat to Live Vegan Aggressive Weight Loss, basé sur la consommation de fruits et de légumes, avec le Fast Metabolism Diet, en 3 phases dont la plus importante est basée sur la consommation de plantes, et enfin le Eat, Drink and Be Healthy qui accorde la consommation de graines, céréales, légumes et fruits. Le point commun à ces trois types de programmes est qu'ils sont tous basés sur la réduction d'apport énergétique et ne se concentrent que sur les apports en macronutriments. Or quand ils ont évalué les taux de micronutriments apportés dans ces régimes, les résultats ont montré que le premier n'apportait que 65% des VNR en sélénium et 75% pour le zinc, alors que pour les deux autres ils apportent plus de 200% des VNR de sélénium mais 90% seulement pour le zinc.

Quant à Gardner et al. (109), ils ont comparé les régimes Atkins, Zone, LEARN et Ornish. Tous sont hypocaloriques et les patients ingèrent 500 kCal de moins sur la journée par rapport à un régime normal. Entre les régimes, il n'y a pas de différences significatives sur les apports en micronutriments (Zinc et Sélénium) au début de l'étude. Cependant au bout de 8 semaines, les régimes LEARN et Ornish apportent

significativement moins de Zinc que les deux autres programmes. Concernant le sélénium, à 8 semaines le régime Ornish est celui qui apporte significativement le moins de l'élément, suivi ensuite par LEARN et ensuite Atkins et Zone. De plus, dans les deux programmes LEARN et Ornish, le pourcentage de personnes à risque de déficit est significativement augmenté au bout de 8 semaines, que ce soit par rapport au début de l'enquête, ou par rapport aux régimes Atkins et Zone. En effet, avec le régime Ornish, il y a 49% de personnes à risque de déficit en Zinc et 11% de personnes à risque de déficit en Sélénium après 8 semaines.

Grâce à ces études on se rend compte que ces régimes sont peut être très efficaces pour la perte de poids, néanmoins ils vont occasionner des déficits en micronutriments dans une grande majorité des cas. Notre rôle sera donc de leur conseiller de garder une alimentation variée malgré un apport calorique diminué, et surtout de choisir des aliments qualitatifs au niveau des apports en éléments traces. Le problème majeur de ces régimes est qu'ils sont basés sur la consommation excessive de fibres et d'aliments à haut ratio phytates/zinc, donc il sera préférable pour le patient de diminuer cette consommation afin que le zinc soit plus disponible. De plus, il faudra orienter le patient vers un nutritionniste afin de rééquilibrer les apports, et le cas échéant, proposer une supplémentation.

### *b) Régimes végétariens, végétaliens, vegan*

Les végétariens n'ont pas d'apports en viande, mais ils vont être considérés comme ayant une diète à la biodisponibilité moyenne (Zinc) par l'EFSA et la FAO (29,30). En effet, ils conservent des apports protidiques et en zinc via les œufs ou le lait, et consomment généralement des céréales ou légumes raffinés ou modifiés (augmentation de la biodisponibilité du Zinc) ou avec un rapport phytate/zinc moyen. Cependant, les études montrent qu'ils nécessitent une augmentation de l'apport alimentaire en Zinc de 50% pour avoir des taux de Zinc absorbé suffisants (77).

Ceci va être confirmé par Farmer et al. (110), qui ont démontré que les végétariens avaient des apports inférieurs en Zinc mais aussi plus globalement un apport hypocalorique. Mais ils ont montré qu'ici le fait que ce soit hypocalorique n'influe pas sur les taux de zinc. En effet, il y a une différence significative de l'apport en zinc entre les végétariens et les non végétariens, peu importe si c'est avec un

apport hypocalorique ou normocalorique (pas de différence significative entre les deux types). Néanmoins, il faudra penser à optimiser les apports en Zinc via la consommation de lait, œufs, céréales, plantes germées...

Chez les végétaliens ou les vegan, la diète est considérée comme à biodisponibilité faible, c'est-à-dire que la consommation des protéines animales est totalement nulle. A cela s'ajoute la consommation de fruits, légumes et céréales complètes, non raffinés et des aliments dont le ratio phytate/zinc est très élevé.

#### 4. Exemple de diète

J'ai pris l'exemple d'un homme d'âge et de poids moyen pour connaître les apports dont il a besoin sur la journée dans chaque famille d'aliments (rations).

D'autre part, j'ai pris les valeurs de référence proposées par le PNNS, soit environ 12 mg/j de zinc et 70 µg/jour de sélénium.

Enfin, j'ai utilisé la table Ciqual pour récupérer la composition des aliments choisis et établir le tableau ci-dessous.

Famille	Produit choisi	Quantité (g)	Qté de sélénium apportée (µg)	Qté de zinc apportée (mg)
Produits laitiers	Lait ½ écrémé pasteurisé ou UHT	300	10,05	1,23
Fromage	Brie (moyenne)	60	3,85	1,43
Viande, œuf, poisson	Steak bœuf ou veau	150	15	8,1
	Œuf à la coque	50	11,9	0,47
Pain	Pain (moyenne)	200	8,52	1,04
Féculents	Pâtes	200	9,6	2,62
	Riz complet	150	30	0,93
Légumes	Légumes (moyenne)	400	13,96	0,88
Fruits	Pomme, banane, orange (moyenne)	350	52,5	0,35
Beurre	Beurre doux (moyenne)	35	1,77	0,03



Huile	Huiles végétales (moyenne)	40	1,96	0,006
Sucre	Sucre roux	30	0,3	0,014
Confiture	Confiture de fraise (classique)	30	0	0,03
<b>TOTAL (environ 2600 kCal)</b>			<b>159,41</b>	<b>17,13</b>

Il s'agit donc là d'une ration type pour la journée pour un homme sain, afin de subvenir à ses besoins de façon équilibrée et en accord avec le PNNS.

On s'aperçoit que l'on couvre largement les besoins en sélénium (apports deux fois plus élevés que les valeurs de référence) mais qu'ils restent toujours en dessous des valeurs limites (300 µg/jour). Par contre pour le zinc, on arrive à couvrir les besoins mais de façon beaucoup plus juste (17 mg contre les 12 recommandés).

## **B. Comparaison complément et supplément**

### **1. Complément**

#### ***a) Définition***

Selon le Larousse, un complément est « ce qui doit être ajouté à quelque chose pour le compléter et que rien ne manque ».

On utilise des compléments alimentaires dont nous verrons la description et la réglementation ensuite.

L'objectif ici sera de rétablir ou de maintenir des apports dits « normaux », c'est-à-dire dans la limite des valeurs d'apports recommandés. Cela permet donc soit de rétablir un bon état fonctionnel (c'est une réplétion), soit d'entretenir un état de santé normal (111,112).

## *b) Population cible*

C'est une utilisation intermédiaire car elle s'appliquera à des personnes saines et en bon état de santé, mais aussi à des personnes malades ou des populations particulières.

Dans le premier cas, le patient a des apports alimentaires inadéquats comme nous l'avons vu plus haut, mais la modification des habitudes alimentaires n'est pas suffisante. On comprend ici aussi les populations particulières qui ne sont pas carencées mais ont des besoins augmentés alors que leurs apports sont normaux. Il s'agit donc de patients à risque de déficit mais pas forcément déficitaires. De plus, ils ne présenteront pas ou peu de signes cliniques et leur statut en oligoélément ne sera pas mesuré. Ainsi, on cherche à prévenir la survenue d'un réel déficit et des signes cliniques en maintenant un état de santé normal, ou bien à restaurer des fonctions biochimiques normales (111,112).

Dans le second cas, il va s'agir d'un déficit modéré. Il entraîne une sub-carence, donc le tableau clinique est modéré voire absent car il y a une réserve suffisante des tissus pour maintenir les fonctions biologiques les plus importantes. Toutes les fonctions de l'organisme et tous les tissus ne seront pas impactés de la même façon et c'est ainsi que l'on pourra voir un retard staturo-pondéral chez l'enfant en croissance par exemple. Dans ce cas-là on pourra proposer une complémentation (1). Dans cette situation, on cherche plutôt à compenser des pertes en calculant la dose en nutriment à apporter grâce au complément alimentaire (111).

## **2. Supplément**

### *a) Définition*

Selon le Larousse, un supplément correspond à « ce que l'on rajoute à quelque chose déjà considéré comme complet ».

Dans la catégorie de la supplémentation, on retrouve la nutrition artificielle : la nutrition entérale et la nutrition parentérale. Ce sont des Denrées Alimentaires Destinées à des

Fins Médicales Spéciales (DADFMS), ou encore des médicaments. Parfois on pourra également utiliser des compléments alimentaires oraux.

L'objectif est de restaurer un état de santé normal, tout en tenant compte de l'exposition à des doses sub-toxiques ou toxiques pouvant conduire à un surdosage ou des effets indésirables (111).

### *b) Population cible*

Avec cette catégorie de produits, on ne s'adresse qu'à des patients pathologiques : ils sont atteints d'une maladie chronique comme on a pu les voir avant (malabsorption, chirurgie bariatrique, acrodermatite entéropathique, mucoviscidose, ...) ou ce sont des patients sans pathologie chronique mais qui présentent de véritables signes cliniques de déficit (patients sains ou populations particulières).

Ils vont donc présenter un déficit modéré (que ce soit par augmentation des besoins ou par diminution des apports comme avec une dénutrition par exemple), d'où l'utilisation de compléments alimentaires dans certains cas, ou une carence vraie.

La carence vraie est retrouvée lorsque l'individu n'a pas ou peu d'apports en oligoélément (un seul ou plusieurs), elle se traduit donc par un tableau clinique complet. Elle est très souvent mortelle si non prise en charge (1). Elle sera d'autant plus importante si les besoins nutritionnels sont augmentés.

Dans les deux cas il y a donc présence de signes cliniques, ce qui signifie que le supplément est utilisé non plus en prévention mais en thérapeutique (112).

## **3. Modalités d'utilisation**

### *a) Complément*

Le complément va être préférentiellement employé à de faibles doses, généralement autour des RDA, et pendant des courtes périodes. Ce sont par exemple

des cures de quelques jours à quelques mois. Mais surtout, la mise en place se fera avant la survenue du tableau clinique (111).

Donc le complément alimentaire peut être employé pour de la prévention, de l'entretien ou même s'approcher de la thérapeutique, mais sans devenir un médicament pour autant (législation du complément alimentaire). Le complément alimentaire, contrairement au supplément en tant que tel, est par ailleurs le seul qui est encadré et défini au niveau réglementaire par l'Union Européenne.

### *b) Supplément et nutrition artificielle*

Le supplément est quant à lui utilisé seulement en thérapeutique ou dans des protocoles de recherche, lors d'études interventionnelles (112). Il est alors administré à de fortes doses (très supérieures aux valeurs nutritionnelles de référence), et la plupart du temps au long cours (111).

On privilégiera toujours la voie orale si c'est possible. Généralement la première intention sera donc de donner au patient un complément alimentaire ou un Supplément Nutritionnel Oral (Clinutren<sup>®</sup>, Fresubin<sup>®</sup>, Delical<sup>®</sup>, etc...).

On sait depuis longtemps que les patients sous nutrition artificielle (non supplémentée) au long cours sont systématiquement déficitaires en Zinc et en Sélénium de par l'augmentation des besoins, et surtout l'augmentation des pertes (excrétion urinaire +++). Et même si les études ne sont pas toujours en accord, globalement, on démontre un effet bénéfique de la supplémentation intraveineuse, orale ou entérale à la nutrition artificielle.

Moreira et al. (63), ont montré que des apports de 315 à 380 µg/j de sélénium et de 26,2 à 31,4 mg/j de zinc pendant 8 à 21 jours chez un patient brûlé, diminuaient l'incidence de survenue de pneumonies, tout comme une même supplémentation pendant 14 à 21 jours allait améliorer le statut antioxydant et les taux sériques des deux éléments. Et ces observations sont venues confirmer celles de Kurmis et al. en 2016 (62), lesquels ont montré que l'association d'oligoéléments, en IV ou en voie orale, à une nutrition parentérale n'améliorait ni la durée de séjour ni la durée de cicatrisation ou la mortalité, mais réduisait significativement le risque infectieux au niveau pulmonaire et restaurait les concentrations sériques de Zinc et Sélénium.

*A contrario*, Marik et Zaloga (113) ont montré un bénéfice de l'immunonutrition (nutrition entérale + oligoéléments réduisant l'inflammation et stimulant les défenses immunitaires) pour tous les patients à risque de complications en péri-opératoire mais pas d'efficacité chez les traumatisés ou ceux présentant un sepsis. Cette amélioration grâce à l'immunonutrition portait sur une diminution du temps d'hospitalisation et des complications de cicatrisation.

Une autre preuve d'intérêt de la supplémentation en oligoéléments est apportée par Cohen et al. (114) qui ont dans un premier temps observé que la déplétion en sélénium lors d'une nutrition parentérale au long cours, était marquée par une diminution de l'activité GPx au niveau des globules rouges (GR). Ils ont alors montré que lorsqu'on supplémentait avec 240 µg/jour de sélénium en IV (étude menée sur seulement 3 enfants), il y avait une augmentation significative de l'activité enzymatique dans le plasma et les GR, comme le montrent les graphes suivants. Même si le groupe était peu représentatif, ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes plus tard.

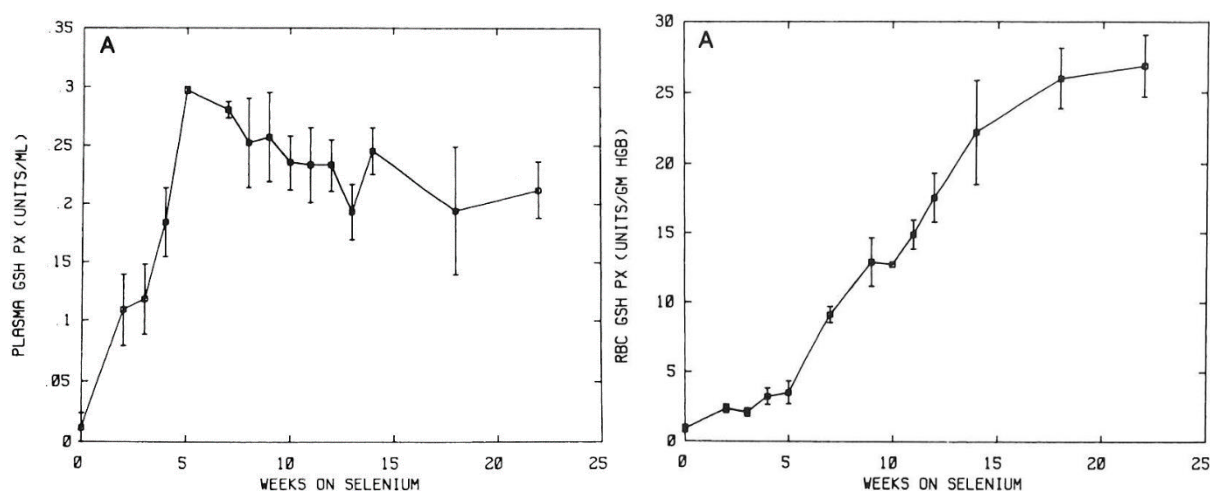


Figure 41 - Effet de la réplétion en Sélénium (240 µg/j en IV) chez des patients sous nutrition parentérale au long cours. D'après Cohen et al. (114)

On voit que dans le plasma le rétablissement de l'activité GPx est très rapide (maximale en 5 semaines) et se met en place dès les 2 premières semaines, alors que pour les GR il faut attendre 4 à 5 semaines et l'augmentation se fait sur 3 à 4 mois.

Toutes ces investigations, et bien d'autres encore, ont conduit à la réalisation de recommandations par l'European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) et son homologue américain (ASPEN). Elles concernent aussi bien la nutrition entérale que parentérale (quand, comment, chez qui les mettre en place, quel suivi réaliser, quelle composition...) et vont être établies pour de nombreuses populations, situations cliniques et pathologiques (MICI, soins intensifs, enfants, mucoviscidose, cancer, gériatrie, ...). Elles sont rédigées sous la forme de questions

conduisant à des recommandations, lesquelles sont ensuite commentées et appuyées par une revue de la littérature. On trouvera par exemple, concernant les oligoéléments, qu'il ne faut pas rajouter d'oligoélément à haute dose s'il n'y a pas de preuve de déficit chez le patient et que les hautes doses ne doivent pas être utilisées pendant plus de 5 jours (115,116).

En pédiatrie, l'ASPEN et l'ESPEN vont recommander des doses en Zinc de 400-500 µg/kg/jour pour les prématurés, puis 250 µg/kg/jour entre 0 et 3 mois, 100 µg/kg/jour entre 3 et 12 mois et 50 µg/kg/jour après 12 mois pour arriver à une dose usuelle de 5 mg/jour. Pour le Sélénium, ils recommandent 7 µg/kg/jour pour les prématurés et 2-3 µg/kg/jour chez les enfants nés à terme, pour atteindre au final une dose usuelle de 60 à 100 µg/jour (115).

Cependant, alors que le bénéfice de la supplémentation est bien établi, les doses à utiliser sont encore très disparates et les études trop spécifiques pour pouvoir conclure à des recommandations (sauf chez les enfants). Les doses de supplémentation sont calculées pour des patients sains mais bien souvent les patients qui nécessitent la mise en place d'une nutrition artificielle ont des besoins augmentés, et c'est une variable à prendre en compte.

### **(1) Nutrition entérale**

La nutrition entérale correspond à une administration de préparations liquides directement dans le tube digestif (estomac ou intestin) via une sonde nasogastrique ou une stomie (gastrostomie, jéjunostomie).

Elle est utilisée en première intention (si échec ou impossibilité d'utiliser les suppléments nutritionnels oraux) chez un patient en cas de dénutrition dont le tube digestif est fonctionnel. Cependant, de par son effet traumatisant et irritant pour la muqueuse gastrique, il faudra l'éviter dans les cas de poussée de maladie inflammatoire du tube digestif.

Elle peut être exclusive ou partielle, s'il faut juste compléter des apports nutritionnels par voie orale, et continue ou ponctuelle. Afin de choisir quelle nutrition artificielle choisir, on s'intéressera donc à la capacité du patient à manger, les capacités d'absorption du tube digestif, le statut nutritionnel et les objectifs thérapeutiques (115).

Les préparations ou mélanges contiennent déjà les oligoéléments dans leur composition. Ce sont des DADFMS. Donc la composition de ces formules de nutrition entérale est limitée par une réglementation européenne (directive 1999/21/EC) que l'on verra ensuite. Les apports correspondent à ceux de la voie orale, donc doivent être proches des VNR (65,117). En 2016, lacone et al. ont réalisé une revue des formules de nutrition entérale disponibles en Europe. Ils ont montré que la majorité des préparations fournissaient un apport plus important en Zinc et Sélénium par rapport aux VNR (voir figure 42) mais inférieur aux valeurs limites tolérables, que ce soit dans les formules à 1500 kCal/jour ou à 2000 kCal/jour. Seuls 3 produits apportent des quantités très importantes de Zinc et Sélénium, au-dessus des valeurs maximales tolérées (117).

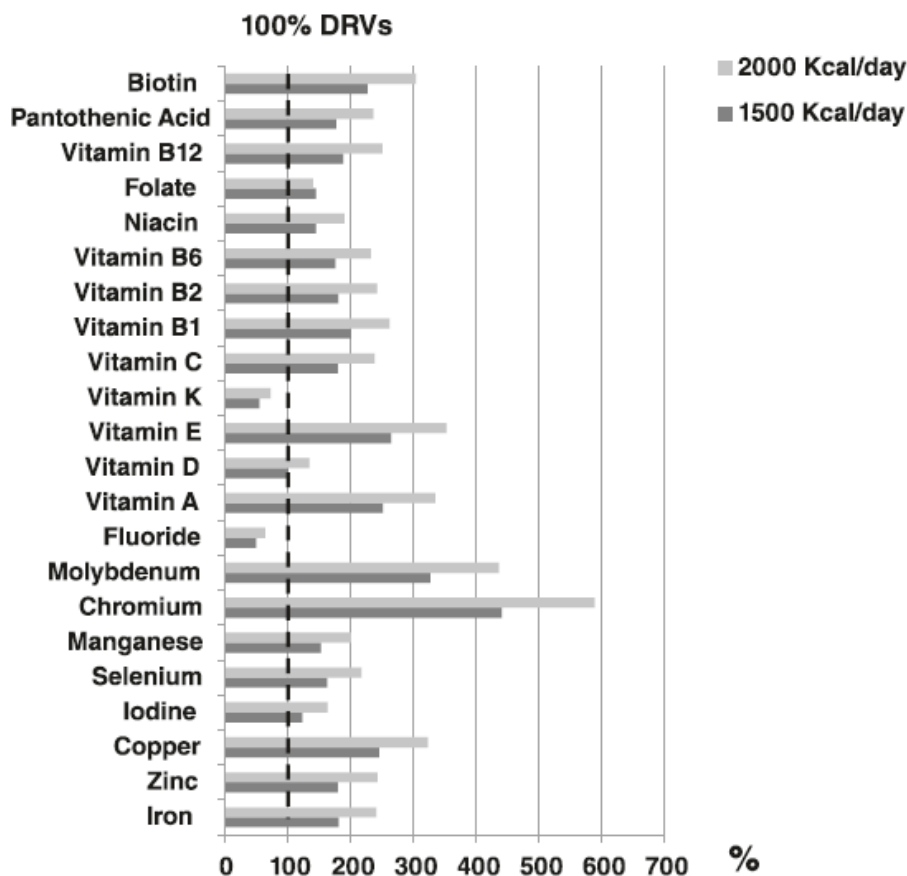


Figure 42 - Pourcentage de chaque élément contenu dans les formules de nutrition entérale en Europe (moyenne de 63 produits), comparé aux VNR définies par l'EFSA, d'après lacone et al. (117)

Ce sont des formules standard qui malheureusement ne parviennent pas à satisfaire les besoins de certains patients comme dans la maladie de Crohn (malabsorption) ou chez les grands brûlés (augmentation des besoins due aux pertes) (118). En effet, comme il s'agit d'une administration qui se fait dans le tube digestif, elle va dépendre de la biodisponibilité des sels et de l'efficacité d'absorption du patient (65). Si les apports par la nutrition entérale ne sont pas suffisants, il y a la possibilité de compléter par VO ou IV mais selon Mateu de Antonio, il y aurait besoin de plus

de formules spécialisées pour les patients à risque de déficit (65,118). On peut également supplémenter en excès au début (haute dose) mais ensuite il faudra passer sur une formule standard au long cours pour éviter la toxicité (117).

## **(2) Nutrition parentérale**

La nutrition parentérale est l'administration de nutriments via une perfusion en intraveineuse, soit par voie périphérique, soit par voie centrale.

Elle va concerner les patients dans un état de dénutrition très sévère, ou ceux dont le tube digestif n'est plus fonctionnel, s'il y a besoin de le mettre au repos, ou si la nutrition entérale seule n'est pas suffisante ou mal tolérée. Pour éviter la suralimentation et le syndrome de renutrition inappropriée, la nutrition parentérale chez un patient très dénutri devra être précoce mais surtout progressive et apporter suffisamment d'oligoéléments (zinc essentiellement) (115).

Les préparations ne contiennent pas d'oligoéléments par manque de stabilité, il faudra donc les ajouter séparément, en perfusion par voie IV ou par voie orale. Les solutés injectables sont des médicaments. Les solutions de sels d'éléments traces sont pluri-élémentaires. En France on ne trouvera que les produits du laboratoire Aguetant, et autant le zinc sera présent dans toute les formulations (sulfate, chlorure, gluconate), autant le sélénium (sélénite de sodium) sera absent de la formule Heptan®. L'ajout à la préparation se fait juste au moment de la perfusion (119).

Lors d'une nutrition parentérale, il est nécessaire de pouvoir détecter un éventuel déficit en oligoéléments, avant la survenue des signes cliniques, pour pouvoir le corriger. En effet, les patients sous nutrition parentérale sont plus sensibles aux conséquences des déficits que les patients sains. On va donc se demander si c'est un patient à risque de déficit (malabsorption, brûlé, mucoviscidose, personne âgée...) ou s'il y a un déficit préexistant. La supplémentation en oligoéléments lors de la nutrition parentérale sera d'autant plus importante que les pertes sont augmentées par augmentation de l'excrétion urinaire (à cause de l'apport d'acides aminés dont les cystéines) et par les pertes entérales (diarrhées, aspiration...). La mise en place de la nutrition parentérale nécessite donc au préalable un dosage sérique de zinc et de sélénium afin d'estimer le statut. La supplémentation en oligoéléments se fera dès la mise en place de la nutrition parentérale et sera soit par voie orale ou IV (perfusion lente) s'il y a un déficit préexistant ou un système digestif non fonctionnel (65,119,120).



Les doses sont très débattues mais on peut s'arrêter sur 2,5 à 5 mg/jour de zinc et les apports sont augmentés à 12 – 17 mg/L de liquide intestinal perdu lors des diarrhées par exemple, et peuvent encore être augmentés en cas de sepsis (65,119). Les résultats de la supplémentation sont rapides car ils apparaissent dès 2 jours et la résolution du déficit se fait en 2 semaines (amélioration des signes cliniques) (121).

Pour le sélénium on supplémente de 30 à 70 µg/jour voire de 60 à 100 µg/jour (ASPEN) mais en cas de déplétion sévère on donne jusqu'à 250 µg/jour pendant 3 ou 4 mois. Il sera dans ce cas très important de faire un bolus car cela permet d'endiguer la réaction inflammatoire et augmenter rapidement les taux sanguins (119). Certaines études montent même jusqu'à des doses de 350-400 µg/jour en IV pendant 2 à 3 semaines pour des patients brûlés en soins intensifs, sans effet toxique (120).

Cependant, les effets au long cours de la supplémentation à haute dose de Sélénium sont controversés et il sera recommandé de surveiller au niveau biochimique et de ne pas utiliser des doses supérieures à 100 µg/jour à long terme.

### *c) Conclusion*

On va différencier les populations saines, spécifiques, et pathologiques. Chez les premières, on cherche à restaurer ou maintenir un état santé optimal grâce à des compléments ou une modification de l'alimentation (apports inadaptés). Dans les populations particulières, on peut restaurer des fonctions biologiques (apports normaux mais besoins augmentés) ou avoir un rôle plus curatif (déficit modéré dû à des apports légèrement diminués mais des besoins accrus). Enfin dans les populations pathologiques, on ne fait que de la thérapie, soit car il n'y a qu'un déficit sévère à corriger, soit car il faut corriger le déficit et satisfaire des besoins accrus.

Pour conclure, nous pouvons présenter le schéma suivant.

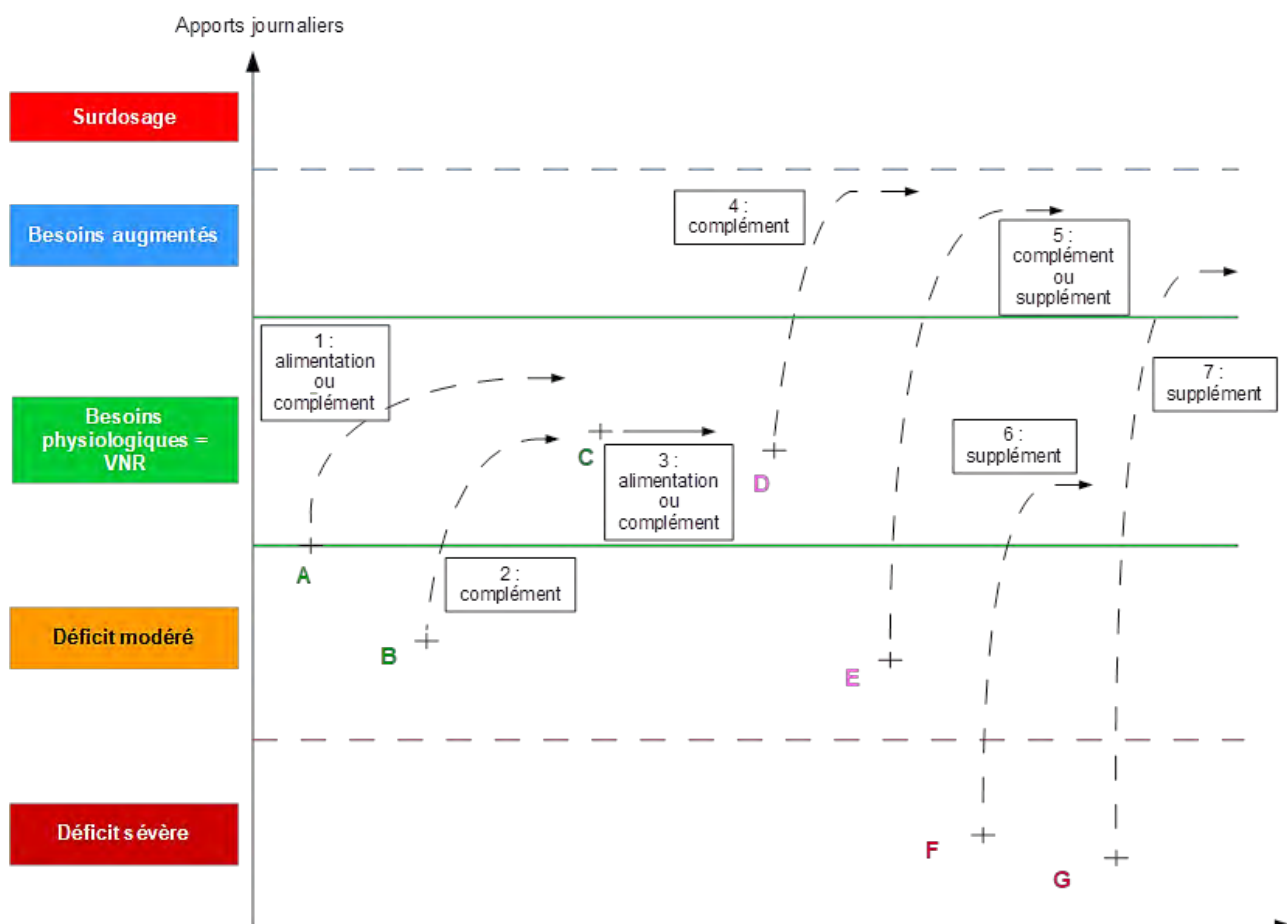


Figure 43 - Schéma représentant les différentes situations cliniques où l'on emploie des compléments ou des suppléments.

Les cas A, B et C sont des patients sains ; les cas D et E correspondent à des populations particulières ; les cas F et G sont des patients pathologiques.

1,2,4 : on cherche à restaurer un état de santé optimal ; 3 : on maintient un état d'équilibre (prévention d'un déficit) ; 5,6,7 : on traite

Même si, comme nous venons de le voir, le complément et le supplément présentent des disparités tant au niveau de leur emploi, que des produits correspondants et de leur réglementation, on n'utilisera par abus de langage qu'un seul terme générique : la supplémentation.

Ainsi, d'un point de vue médical et au niveau international, la supplémentation nutritionnelle correspond à « un apport d'un ou plusieurs nutriments sous forme de compléments ou de médicaments afin de prévenir ou de réduire une déficience ». (CEntre de Recherche et d'Information Nutritionnelles, CERIN) (26). Donc dans tous les cas, avec un supplément ou un complément, on cherchera à corriger une carence et avoir des apports adéquats en oligoéléments (y compris en nutrition artificielle).

Il sera cependant important de noter le risque de toxicité qu'il peut y avoir avec la supplémentation à haute dose et au long cours. Donc elle ne devra pas être

instaurée si l'état du patient ne le requiert pas (dosage Zinc et Sélénium préalables), ne devra pas durer plus de 3 à 4 mois et sera monitorée régulièrement (fenêtre de sécurité étroite). Même à dose usuelle, une supplémentation systématique n'est donc pas recommandée (111,112).

#### 4. Surdosage et toxicité

##### a) Zinc

Le Zinc présente une toxicité beaucoup moins importante que les autres oligoéléments.

Le mode d'intoxication principal est l'inhalation de poussières d'oxyde de Zinc (professionnel) mais il y a aussi des intoxications par ingestion pour des doses dépassant 1 gramme par jour.

Les signes d'une intoxication aiguë sont généralement un syndrome pseudo-grippal accompagné de diarrhées, des nausées-vomissements, un goût métallique dans la bouche. L'inconvénient principal est que l'excès de Zinc va entraîner une diminution de la cuprémie (104).

Le retour à la normale se fait très rapidement et sans séquelles.

Il n'y a pas de toxicité chronique au zinc mais s'il y a une exposition répétée aux inhalations, les symptômes sont une irritation des voies respiratoires supérieures, des dermatoses cutanées, des conjonctivites et troubles oculaires, une érosion et chute des dents et enfin le zinc peut être impliqué dans le développement de pathologies chroniques comme le diabète, plusieurs cancers,... (1)

##### b) Sélénium

C'est une des intoxications les plus graves dues à un oligoélément.

L'intoxication peut se faire par ingestion, accidentelle ou volontaire, ou par inhalation. Les symptômes d'intoxication vont apparaître à partir de 2400 µg/jour mais à plus de 0,5 g/jour il s'agit d'une dose létale.

La majorité des intoxications va se faire via une exposition professionnelle. Les principaux signes cliniques d'intoxication sont résumés dans le tableau suivant (1,12,13).

<b>Toxicité aiguë</b>	<b>Toxicité chronique</b>
Irritation intense des yeux, de la gorge, Conjonctivite, maux de tête, vertiges	Irritations bronchique et naso-pharyngée, toux
Congestion nasale, haleine d'ail	Irritation de la peau, du lit des ongles et des yeux, conjonctivite palpébrale
Dyspnée sévère, bronchite sévère	Perte des cheveux et des ongles
Oppression thoracique	Goût métallique sur la langue
Œdème pulmonaire 6 à 8h après exposition	Odeur alliacée des sécrétions corporelles (haleine, sueur, urines)
Chute de la pression artérielle	Troubles gastro-intestinaux
Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées)	Atteinte cérébrale et convulsions, paralysie, troubles moteurs, spasmes
Pourtour des ongles douloureux	Perturbations endocriniennes

Table 26 - Récapitulatif de la toxicité aiguë et chronique du Sélénium (sélénose)

En cas d'intoxication, le traitement est symptomatique, dont l'utilisation de diurétiques afin de forcer l'élimination urinaire du Sélénium (1).

## **C. Prescription et remboursement des Oligoéléments**

On vient de voir que l'on peut utiliser des suppléments et des compléments afin de pallier une carence. Maintenant, nous devons définir les produits auxquels cela correspond et connaître leur réglementation.

### **1. Définition des produits utilisables**

#### **a) Le médicament**

Le médicament est un produit de santé dont la définition est la suivante : « toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou

préventives à l'égard d'une maladie humaine, ou pouvant être administrée chez l'Homme en vue d'établir un diagnostic, de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». (Art. L. 5111-1 CSP)

**Cela implique que c'est pour un patient, pour une certaine maladie, donc une indication précise, avec un dosage précis.**

Le médicament est sécurisé par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée au niveau européen par l'European Medicine Agency (EMA) ou au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette AMM est particulièrement contraignante pour le laboratoire qui doit faire la preuve de la qualité, l'efficacité et de l'innocuité du produit de santé (essais précliniques et cliniques) : on regarde la balance bénéfice-risque et on le compare à un médicament de référence dans l'indication étudiée. Le statut de médicament correspond au plus haut niveau de sécurité et d'exigence.

Toute déclaration d'effet indésirable se fera grâce à la pharmacovigilance.

Il y a très peu de produits contenant spécifiquement du zinc ou du sélénium qui ont le statut de médicaments, outre les solutions injectables pour la nutrition parentérale. Je me suis concentrée sur ceux qui sont pris par voie orale et non par voie locale : Oligosol® (Zinc et Sélénium mais aussi complexes), Granions® (Zinc et Sélénium mais aussi complexes), Effizinc®, Rubozinc®, Bétasélen®.

### *b) Les Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales*

Ce sont des denrées alimentaires et non pas des médicaments.

Leur composition ainsi que le procédé de fabrication permettent de les distinguer des aliments courants. (Directive Européenne 89/398/CE). Les DADFMS vont répondre à un objectif nutritionnel spécifique pour les personnes qui ne peuvent plus s'alimenter correctement (troubles du métabolisme ou d'assimilation), dans certaines pathologies nécessitant l'administration contrôlée d'aliments, pour les personnes ayant des besoins spécifiques de par leur situation physiologique ou

pathologique. Les produits pour les nourrissons et enfants en bas âge sont également compris dans la définition.

Il ne va pas y avoir d'autorisation de mise sur le marché, mais lors de la commercialisation il y aura déclaration à la DGCCRF. En France, certains DADFMS font partie du monopole pharmaceutique et il y aura besoin d'une indication nutritionnelle précise.

Ce sont les préparations pour la nutrition entérale qui nous intéressent ici. Elles constitueront l'alimentation partielle ou exclusive des patients. Ils seront donc définis comme complets et plus ou moins adaptés à la pathologie du patient, ou incomplets. Seul le Renutryl® est un médicament.

La composition des DADFMS est réglementée par la Commission Européenne, grâce à la directive européenne 1999/21/CE. Cette dernière a défini des intervalles de doses à garantir dans les poches de nutrition entérale (doses minimales et maximales) et dans les DADFMS en général :

- Zinc → 0,5 à 1,5 mg/100 kCal
- Sélénium → 2,5 à 10 µg/100 kCal

Grâce à ces limites, on garantit qu'un patient nourri exclusivement par une NE a des apports suffisants en oligoéléments et ne dépasse pas les limites maximales.

La surveillance se fait ensuite par l'ANSM comme pour les dispositifs médicaux.

Généralement, ce ne sont pas des produits que l'on va pouvoir conseiller et ils ne sont pas utilisés spécifiquement pour le zinc ou le sélénium. En effet, ils vont être prescrits à des personnes fragiles, personnes âgées, hospitalisées, sous chimiothérapies, etc... Cependant, comme nous l'avons déjà vu, il a été montré dans plusieurs études (113,117,122,123) que dans ces situations justement il était utile, voire recommandé, de compléter en oligoéléments car ces principes de nutrition entérale et parentérale sont des sources de déficits.

### *c) Le complément alimentaire*

*A contrario*, un complément alimentaire n'est pas un produit de santé mais un aliment dont la définition est : « denrée alimentaire dont le but est de compléter le

régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments, minéraux et vitamines, ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, et commercialisé sous forme de doses ». (Décret 2006-352)

Il va être réglementé au niveau international par le Codex Alimentarius, et par la Commission Européenne (directive 2002/46/CE). Celle-ci a d'ailleurs publié une réglementation concernant la composition des compléments alimentaires. Parmi cette réglementation, elle a donné des doses maximales autorisées, permettant de ne pas dépasser les valeurs limites même chez les patients qui ont un apport alimentaire important en plus du complément (sinon risque d'effet néfaste à des doses supérieures).

- Zinc → 15 mg maximum (adulte)
- Sélénium → 150 µg maximum (adulte)

Ces valeurs maximales ont été définies grâce à des modèles de groupes de risque : si l'aliment est retrouvé en grande quantité dans l'alimentation il va être de grade A pour le risque, c'est-à-dire que l'ajout d'un complément risque de faire dépasser les doses maximales journalières pour le patient. Le Zinc se trouve dans le groupe B et le Sélénium dans le groupe C (risque faible).

Sa mise sur le marché nécessite une déclaration à la DGCCRF, mais il n'y a besoin d'aucun contrôle garantissant son efficacité ou son absence de toxicité (les contrôles de qualité étant les mêmes que ceux effectués pour les aliments). La surveillance sera sous le contrôle de l'ANSES grâce à la Nutrivigilance.

Par ailleurs, les compléments alimentaires ne doivent pas se revendiquer comme étant à utilisation thérapeutique. En effet, il n'y a qu'un champ d'allégations nutritionnelles et de santé limité qui sont disponibles pour les compléments alimentaires et ils ne doivent en aucun cas prétendre pouvoir être utilisés pour guérir ou prévenir une maladie, ni par effet mécanique ni par effet pharmacologique.

Enfin, même si ce sont des substances identiques entre le médicament et le complément alimentaire, souvent la dose diffère et est beaucoup plus importante dans le médicament.

Le complément n'est donc pas soumis au monopole pharmaceutique et est par conséquent disponible dans n'importe quelle grande surface, magasin ou sur Internet.



## 2. Règles de prescription et de prise en charge

### a) *Patient et indication*

Le complément alimentaire ne nécessite pas de conditions particulières, ils sont en libre accès pour le patient.

Pour le médicament et le DADFMS, ils doivent être utilisés sous contrôle médical. Certains vont être à prescription médicale obligatoire. Il faut donc que le patient présente une indication précise et spécifiée soit dans le Résumé des Caractéristiques Produit, soit sur la liste ministérielle des indications pour les DADFMS.

Les indications de ces médicaments sont très limitées : pour le zinc il s'agit seulement de l'acné inflammatoire macrokystique et l'acrodermatite entéropathique, pour le sélénium ce sont certaines pathologies cutanées (pityriasis, dermite séborrhéique mais on ne les verra pas ici) et l'asthénie fonctionnelle.

Généralement pour les nutritions parentérales il s'agit de la prise en charge nutritionnelle péri ou post-opératoire dans le cadre des chirurgies lourdes ou certaines chirurgies digestives.

### b) *Prise en charge par l'Assurance Maladie*

Pour le complément alimentaire, il n'y a pas de prise en charge et son prix est donc libre.

Le médicament et le DADFMS pourront bénéficier de l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables aux assurés sociaux (liste LPPR). Le médicament y sera inscrit si son Service Médical Rendu est suffisant, alors que pour le DADFMS c'est si le Service Attendu est suffisant.

Ensuite, il y a plusieurs taux de remboursement pour le médicament, définis toujours en fonction du SMR, et pour le DADFMS il s'agit du taux de 60 % comme pour les dispositifs médicaux.

Ainsi, pour que le produit soit pris en charge par l'Assurance Maladie il faut que plusieurs critères soient remplis :

- Le patient est un assuré social
- Il bénéficie d'une prescription valide (médecin habilité, date valide, dosage et durée valides)
- Le produit est inscrit sur la liste LPPR
- L'indication dans laquelle le produit est prescrit est remboursée.

### 3. Rôle de conseil du pharmacien

Le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge des carences alimentaires, surtout chez le patient sain. En effet, le pharmacien est la première personne que l'on va voir, avant d'aller chez le médecin.

Il doit donc s'entretenir avec le patient afin de pouvoir déceler un déficit vrai et si besoin orienter vers le médecin afin de confirmer le diagnostic.

Il va également avoir un rôle de conseil, tant au niveau alimentaire, que sur les compléments. Il faudra donc bien connaître les produits disponibles pour savoir les conseiller à bon escient.

Enfin, le rôle du pharmacien est de s'assurer de la compliance et de l'observance du patient (éducation thérapeutique), mais également de proposer un suivi au patient au cours du temps.

### **D. Produits disponibles sur le marché français (hors nutrition parentérale et entérale)**

Il existe un certain nombre de formes galéniques différentes pour ces médicaments ou compléments alimentaires. Même si aucune forme n'est significativement plus efficace qu'une autre, en cas de déficit isolé, on préférera le mode d'administration sublingual grâce aux formes ampoules buvables. Cette information m'a été confirmée par les laboratoires Labcatal et Granions. De plus, chez

les enfants de moins de 6 ans on utilisera obligatoirement les formes liquides (sirop, gouttes, ampoules) ou les formes dispersibles (effervescents).

Afin de favoriser l'assimilation des nutriments et éviter les interactions, nous conseillerons de prendre les médicaments ou compléments alimentaires en dehors du repas, généralement le matin à jeun ou le soir au coucher, sauf s'il y a une mauvaise tolérance digestive. Attention cependant avec les multi vitaminiques qui contiennent de la vitamine C, il est préférable qu'elle soit prise le matin (risque d'insomnie si prise le soir).

Lors d'une administration sublinguale, le contenu de l'ampoule est versé dans un verre d'eau ou pris non dilué, et le patient doit garder le liquide quelques minutes dans la bouche avant d'avaler. En effet, en augmentant ce temps de contact avec la muqueuse sublinguale on favorise un passage plus important au niveau des vaisseaux sanguins. Pour rappel, la voie sublinguale permet de « court-circuiter » l'absorption digestive et éviter l'effet de premier passage hépatique, l'absorption est donc plus importante et surtout plus rapide.

En compléments multivitaminés, il y a une équivalence des formes et de l'absorption en ce qui concerne le zinc et le sélénium. De plus, cela permet d'associer plusieurs vitamines et minéraux qui vont augmenter l'efficacité de la supplémentation, et il n'y a pas d'interaction entre les composants, même entre le fer et le zinc.

Concernant la forme chimique de l'élément, la forme séléénométhionine est mieux absorbée que la forme sélénite (90% versus 60%). D'une façon plus générale, les formes organiques (séléénométhionine et séléénométhylcystéine) sont mieux absorbées que les formes inorganiques (sélénite ou séléenate) (124–126). Cela signifie que l'on peut donner des doses moins importantes et que le coût peut être moindre, tout en garantissant la sécurité et l'efficacité au patient. La séléénométhionine sera limitée à 250 µg/jour dans les suppléments afin que la dose, cumulée à l'apport de Sélénium alimentaire, n'excède pas les valeurs limites (Upper Limit) (125).

Pour le zinc, on préfère les formes hydrosolubles qui sont mieux absorbées : acétate, gluconate, picolinate, sulfate, citrate, contre la forme oxyde qui est insoluble (moins absorbée). Cependant, ce sont des composés qui ont mauvais goût et la forme galénique sera primordiale afin de favoriser l'observance (sirop avec ajout d'arôme et de sucre, capsules molles masquant le goût). De plus, chaque sel ne va pas apporter la même quantité de Zinc élémentaire, cela va donc influencer sur le coût des

suppléments. En effet, la forme gluconate présente une biodisponibilité moyenne (60%, diminuée par l'alimentation) mais ne contient que 14% de Zinc élément, contre 23% pour le sulfate, 30% pour l'acétate, 31% pour le citrate, et même 80% pour l'oxyde. Comme il y a une équivalence d'absorption entre les différentes formes hydrosolubles, pour apporter autant de Zinc élémentaire au corps, il faudra donner plus de Zinc gluconate, donc le coût augmente. On pourra plutôt privilégier le citrate qui est significativement mieux absorbé que l'oxyde, et dont la biodisponibilité est équivalente à celle du gluconate (61,3% versus 60,9%) mais qui coûte moins cher (contient 31% de Zinc élément) et a meilleur goût (106,127). Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que la forme picolinate a une meilleure biodisponibilité et ne présente pas de toxicité aux doses utilisées (128).

Le tableau suivant est une synthèse que j'avais proposée aux médecins du CHU concernant les produits disponibles, leur forme et dosage et leur statut/remboursement (évolutif et non exhaustif).

Table 27 - Récapitulatif des spécialités de supplémentation (compléments et médicaments) disponibles en pharmacie d'officine (non exhaustif)

Nom spécialité®	Dosage	Forme	Excipients à effet notoire	Remboursement/Prix
<b>SELENIUM SEUL (préférer sélénométhionine ou sublingual)</b>				
GRANIONS sélénium®	0,96 mg / 2 mL	Ampoule buvable de 2 mL à diluer dans un verre d'eau ou à conseiller en sublingual	Sodium hydrosulfite	Med. Non listé NR, environ 9 euros (boîte de 30 ampoules)
OLIGOSOL sélénium®	100 µg / 2 mL (sélénite de sodium)	Ampoule buvable de 2 mL à prendre en sublingual	/	Med. Non listé NR, environ 8 euros (boîte de 28 ampoules)
OLIGOMAX sélénium®	50 µg / 5 mL	Solution buvable, 1 dose à diluer dans un verre d'eau	/	CA, environ 11 euros (flacon de 150 mL)
SOLGAR sélénium®	100 µg / cp (L-sélénométhionine)	Comprimé	/	CA, environ 15-20 euros (boîte de 100 cp)

JUVAMINE sélénium®	50 µg / 2 mL (sélénite de sodium)	Ampoule buvable à diluer dans un verre d'eau	/	CA, environ 8 euros (boîte de 20 ampoules)
<b>ZINC SEUL (gluconate de zinc)</b>				
GRANIONS zinc®	15 mg / 2 mL (soit 104,5 mg de Zinc gluconate)	Ampoule buvable (1 à 2/jour à diluer dans un verre d'eau le matin ou à conseiller en sublingual)	/	Med. Remboursé 15% (acné inflammatoire macrokystique et AE), 3,55 euros (boîte de 30 ampoules)
OLIGOSOL zinc®	67,4 µg / 2 mL (soit 470 µg de Zinc gluconate)	Ampoule buvable (1 à 3/jour en sublingual)	Glucose	Med. Non listé NR, environ 5 euros (boîte de 14 ampoules)
OLIGOSOL zinc cuivre®	67,4 µg Zinc (soit 470 µg de Zinc gluconate) + 72,6 µg Cu / 2 mL	Ampoule buvable (1 à 3/jour en sublingual)	Glucose	Med. Non listé NR, environ 5 euros (boîte de 14 ampoules)
EFFIZINC®	15 mg / gélule (soit 104,5 mg de Zinc gluconate)	Gélule (1 à 2/jour)	Mannitol	<b>Med. Remboursé 30%</b> (acné inflammatoire, AE), 3,82 euros (boîte de 30 gélules)
RUBOZINC®	15 mg / gélule (soit 104,5 mg de Zinc gluconate)	Gélule (1 à 2/jour)	Amidon, lactose	<b>Med. Remboursé 30%</b> (acné inflammatoire, AE), 4,46 euros (boîte de 30 gélules)
OLIGOMAX zinc®	5 mg / 5 mL	Solution buvable, 1 à 2 doses à diluer dans un verre d'eau	/	CA, environ 14 euros (flacon de 150 mL)
SOLGAR zinc®	22 mg / cp de <b>zinc picolinate</b>	Comprimé (0,5 à 1 cp/jour)	/	CA, environ 15-20 euros (boîte de 100 cp)
JUVAMINE zinc®	15 mg / 2 mL (soit 104,5 mg de Zinc gluconate)	Ampoule buvable à diluer dans un verre d'eau	/	CA, environ 8 euros (boîte de 20 ampoules)
<b>MULTIVITAMINES ET MINERAUX</b>				
BETASELEN®	100 µg Se (soit 220 µg de sélénite de sodium) + 5 mg	Gélule (2/jour)	/	Med. Non listé NR, environ 8 euros (50 gélules)

	Zinc (soit 25 mg Zinc pidolate) + <i>ac. ascorbique</i> + <i>α-tocophérol</i> + <i>β-</i> <i>carotène</i>			
BION 3 défenses®	55 µg Se + 10 mg Zinc / cp	Comprimé	/	CA, environ 9 euros (boîte de 30 cp)
JUVAMINE top forme®	50 µg Se + 10 mg Zinc / cp	Comprimé	/	CA, environ 6 euros (boîte de 30 cp)
ALVITYL vitalité®	50 µg Se + 10 mg Zinc / cp	Comprimé	/	CA, environ 8 euros (boîte de 40 cp)
AZINC forme et vitalité®	50 µg Se + 15 mg Zinc / gélule	Gélule (2/jour)	/	CA, environ 8 euros (boîte de 120 gélules)
ISOXAN adulte®	30 µg Se + 5 mg Zinc / cp à avaler ou 50 µg Se + 12 mg Zinc / cp efferv	Comprimé à avaler ou comprimé effervescent (attention sel)	/	CA, environ 7 euros (boîte de 20 comprimés)
SUPRADYN intensia®	50 µg Se + 10 mg Zinc / cp	Comprimé à avaler ou comprimé effervescent	/	CA, environ 7,50 euros (boîte de 30 comprimés)

On aura donc 3 niveaux d'intervention, en fonction de l'état physiopathologique du patient et de la profondeur du déficit. Ce sera la modification alimentaire en premier lieu, à l'aide de la Table Ciqua, puis on pourra proposer des compléments alimentaires ou en dernier recours, on passe à l'utilisation de médicaments voire de nutrition artificielle.

Cette supplémentation mise en place, il faut pouvoir la surveiller et suivre l'évolution du déficit. Dans un premier temps, cela se fera grâce à l'amélioration des signes cliniques, ce à quoi on pourra rajouter un dosage des oligoéléments dans les matrices biologiques. Cela implique donc de savoir comment réaliser le dosage et sur quel prélèvement.

## IV. SUIVI DE LA SUPPLEMENTATION

### A. Amélioration des signes cliniques

Lorsque la personne suit une supplémentation, il est important de surveiller son évolution. L'amélioration des signes cliniques est le premier paramètre qui permettra de juger de l'efficacité de la supplémentation. C'est en effet, la méthode la plus rapide, la plus facile à mettre en œuvre et la moins coûteuse. Elle peut même être appliquée par le patient lui-même comme autocontrôle.

C'est aussi sur cette technique que se basent certains diagnostics (diagnostic grâce à l'effet bénéfique de la supplémentation). Par exemple, l'association entre le déficit en Sélénium et la maladie de Keshan a été démontrée grâce à l'amélioration des signes cliniques et la diminution de l'incidence de la maladie après la supplémentation (91). Il en est de même avec l'acrodermatite entéropathique, dans laquelle l'amélioration des lésions cutanées sous supplémentation en Zinc (voir figure 44) permet d'affirmer le diagnostic avec certitude (102). C'est donc une méthode peu précise mais suffisamment spécifique pour être fiable.



Figure 44 - Bébé souffrant d'Acrodermatite Entéropathique, avec dégression des lésions cutanées sous traitement par du Zinc.  
Source : DermNet NZ  
(<https://www.dermnetnz.org/topics/acrodermatitis-enteropathica>)

Mais elle est aussi très utilisée en recherche. Effectivement, de nombreuses études ont montré qu'il y avait une amélioration significative de la clinique lors de la supplémentation dans l'élément d'intérêt (59,65,111,113,119–121). C'est donc un critère de jugement majeur.

Généralement l'amélioration des symptômes se fait au bout de 10 à 15 jours de supplémentation (59,120). Une supplémentation à but thérapeutique doit durer entre 3 et 4 mois, à l'issue desquels les signes sont totalement résolus (sous réserve que la supplémentation ait été enclenchée à temps), mais elle peut être prolongée si besoin (112,129).

Cependant, cela implique que le diagnostic ait été accompagné de signes cliniques visibles et évaluables.

## **B. Dosages biologiques**

### **1. Techniques et matrices utilisées**

#### ***a) Matrices utilisées***

Les oligoéléments sont retrouvés dans l'intégralité des tissus et liquides de l'organisme, on a donc une large variété de matrices utilisables.

La matrice la plus utilisée dans les dosages d'éléments trace est le sang, soit le sérum soit le plasma. Il est le plus largement utilisé car le plus simple à recueillir et avec peu de contaminations si les règles de prélèvement sont correctement suivies. Cependant, il faut connaître les variations possibles dans ce milieu avant d'interpréter les résultats obtenus. En effet, pour le zinc par exemple, les taux plasmatiques vont être maintenus par les phénomènes d'homéostasie et vont être amenés à varier lors de situations telles que l'inflammation, la prise alimentaire, la grossesse, le jeûne...

Cependant, le compartiment circulant ne contient généralement qu'une infime proportion de l'élément trace que l'on souhaite doser (de l'ordre de 1 à 5%), se pose alors la question de la représentativité de l'imprégnation des tissus.

On peut également utiliser les éléments figurés du sang comme matrice de dosage car le prélèvement et sa contamination sont aisément contrôlés. On utilisera les globules rouges, les plaquettes ou les leucocytes. Cependant, il faut faire attention au choix de l'anticoagulant utilisé car il peut interagir avec l'élément étudié. Généralement, les cellules sanguines sont plus représentatives de l'accumulation et du stock en nutriment.

D'autres liquides biologiques sont utilisables pour le dosage des métaux. Il y a tout d'abord les urines, recueillies sur une période de 24h afin de s'affranchir de la variation nyctémérale de l'élimination urinaire, mais les concentrations en oligoélément sont parfois trop faibles pour être dosées correctement. Le dosage



urinaire est essentiellement utilisé pour diagnostiquer ou suivre une intoxication, essentiellement au niveau professionnel. Le liquide céphalo-rachidien, le sperme (ou liquide séminal) et la salive sont rarement utilisés car leur intérêt clinique n'a pas été démontré. Enfin, le lait maternel va être dosé lorsque le nourrisson est allaité et qu'il présente un risque ou des signes de carence.

Les tissus ne sont que très peu utilisés pour réaliser les dosages de métaux car le prélèvement est plus difficile, moins standardisé et l'analyse va être plus longue et plus coûteuse. Cependant, les résultats montrent une meilleure représentativité du statut et une mise en évidence des carences ou des intoxications plus exacte.

Enfin, les cheveux et phanères (ongles) représentent une matrice de dosage plus avantageuse au niveau du prélèvement (facilité d'obtention et de stockage, des concentrations métalliques souvent plus importantes et la possibilité de suivre une exposition sur une longue période) mais qui est soumise à une plus grande contamination extérieure et sans intérêt pour la nutrition. Elle est donc réservée à l'analyse toxicologique, essentiellement environnementale, et la médecine légale.

Dans ces matrices on réalisera un dosage direct de l'élément ou alors on peut mesurer un autre biomarqueur indirect : la SePP ou l'activité GPx pour le sélénium ou encore les métallothionéines ou l'IGF-1 pour le zinc (1,130,131).

## *b) Techniques analytiques*

### **(1) Spectrophotométrie d'Absorption Atomique Flamme (SAA-F)**

Elle a été proposée en 1955 par WALSH. Son principe est que tout atome ne peut absorber que les radiations qu'il est capable d'émettre et inversement (1). L'absorption fait appel à des transferts d'énergie, donc l'atome va être excité en absorbant de l'énergie, et lorsqu'il revient à l'état fondamental il pourra émettre un rayonnement (spectre de raies). En absorption, seules certaines longueurs d'onde sont absorbées (celles qui permettent la transition électronique) ce qui explique la spécificité de la technique pour 1 élément donné.

L'élément à doser doit être mis sous forme de vapeur (atomisation) avant d'être traversée par un faisceau de radiations produit par une lampe à cathode creuse. On mesure ainsi l'absorption du faisceau par les atomes grâce à la diminution de l'intensité

du rayon qui est transmis à la sortie. L'absorption est proportionnelle à la quantité d'atomes de l'élément à doser présents dans l'échantillon, donc cela permet de calculer sa concentration.

Comme le montre la figure suivante, tout d'abord l'échantillon est introduit grâce à un nébuliseur pneumatique dans la chambre de nébulisation puis il est atomisé grâce à une flamme. L'efficacité d'atomisation augmente avec la température de la flamme. Ensuite, la flamme est traversée par un rayonnement produit la plupart du temps dans une lampe à cathode creuse. Ce rayonnement résulte de l'ionisation d'un gaz rare et la collision des ions sur la cathode qui est de même nature que l'élément à doser, cela excite les atomes de métal qui vont ensuite émettre un photon en revenant à leur état énergétique initial. Enfin, un système optique permet de détecter et focaliser le faisceau puis un photomultiplicateur transforme cette lumière en courant électrique mesurable (132,133).

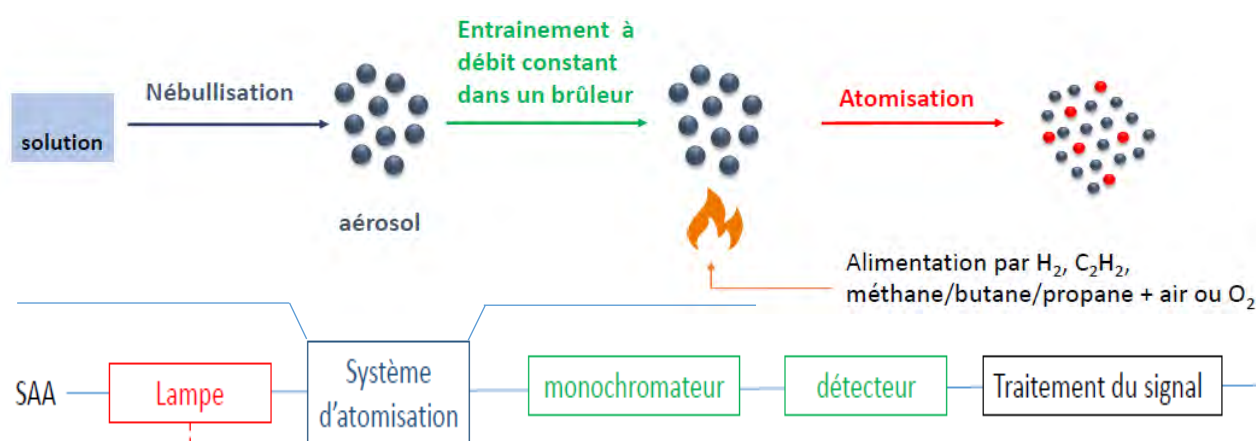


Figure 45 - Schéma du principe de la SAA-F. La lampe est une lampe à cathode creuse qui émet un rayonnement, celui-ci traverse la flamme où l'atomisation de l'élément d'intérêt s'est produite, puis il y a un monochromateur qui concentre et sélectionne le faisceau qui n'a pas été absorbé et un détecteur qui permet de récupérer le faisceau. On peut enfin transformer cette énergie lumineuse en signal électrique.

C'est une méthode rapide, simple mais peu sensible et monoélémentaire, c'est-à-dire que l'on ne peut doser qu'un seul élément à la fois sur un échantillon. D'autre part, tous les éléments ne sont pas dosables (seulement calcium, magnésium, lithium, cuivre, fer et zinc), il est nécessaire d'avoir un volume suffisant de quelques millilitres afin de pouvoir réaliser le dosage, et de par la faible sensibilité de la technique, on ne pourra pas doser les éléments dont la concentration est de l'ordre du microgramme par litre dans le liquide biologique (133).

## **(2) Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie d'Emission Atomique (ICP-AES)**

Il s'agit d'une technique de spectrométrie d'émission atomique mais la flamme est ici remplacée par une torche à plasma : on parle de spectrométrie d'émission atomique en plasma couplé induit haute fréquence. En spectrométrie d'émission, on mesure l'intensité de la lumière émise par les atomes de l'échantillon lorsqu'ils reviennent à l'état fondamental (libération d'énergie) et cette intensité est proportionnelle à la concentration de l'élément dans l'échantillon.

Le plasma d'argon est nettement plus énergétique que la flamme et il s'agit d'un mélange gazeux de cations, d'électrons et de gaz neutre, donc il est totalement ionisé mais électriquement neutre. La formation du plasma est initiée par une décharge électrique, puis les ions sont accélérés dans un champ magnétique à haute fréquence produit par une bobine d'induction alimentée par un générateur haute fréquence. L'échauffement du plasma est dû à la collision entre les ions, pouvant atteindre 10 000 degrés Kelvin (133,134).

Comme dans la SAA-F l'échantillon est d'abord sous forme liquide, puis il est transformé en aérosol et introduit dans le plasma grâce un nébuliseur couplé à une chambre de nébulisation. Il s'agit soit d'un nébuliseur pneumatique soit ultrasonique qui a un rendement plus élevé mais qui coûte nettement plus cher. La torche à plasma est constituée de 3 tubes concentriques, l'échantillon sous forme d'aérosol est transporté dans l'injecteur (tube central) et l'argon circule entre les tubes intermédiaire et externe. Le plasma se forme au niveau de l'extrémité supérieure au niveau des spires de la bobine d'induction.

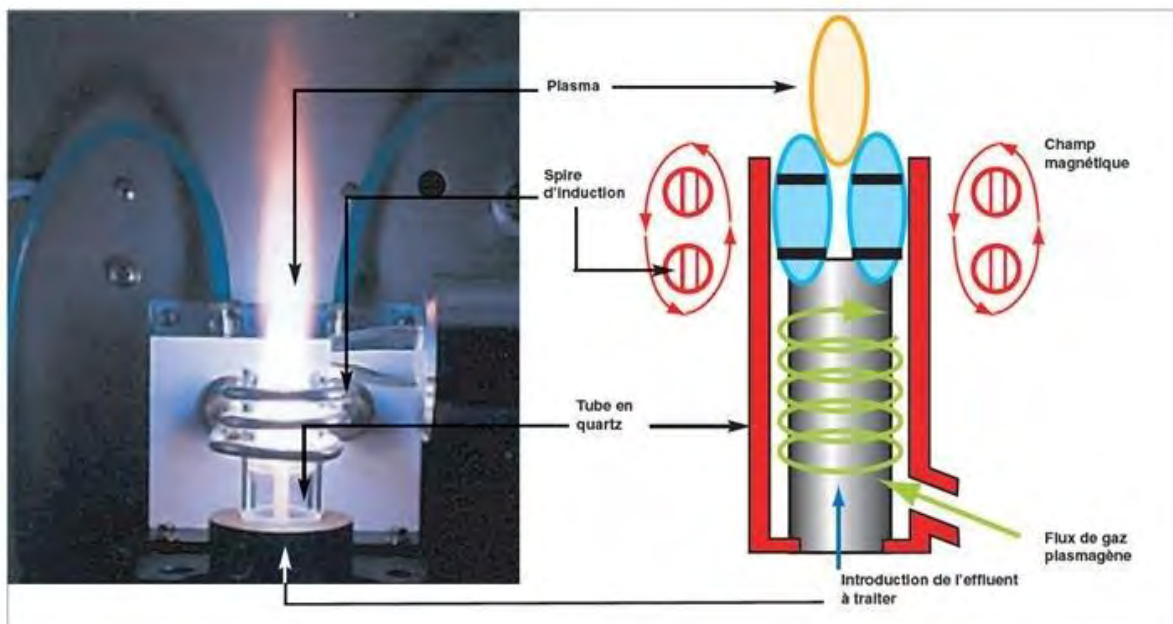


Figure 46 - Visuel et principe de fonctionnement de la torche à plasma d'induction intégrée dans le procédé IDOHL. Des spires d'induction induisent un champ électromagnétique à l'intérieur d'un tube en quartz où circulent le gaz plasmagène et l'effluent liquide à brûler. (134)

Enfin, le rayonnement émis doit être détecté. Il s'agit d'un spectre de raies complexe dans lequel on devra séparer les longueurs d'onde et isoler les raies émises par l'échantillon de celles émises par le plasma. D'abord il y a un réseau qui sépare les longueurs d'onde puis il y a un détecteur optique haute résolution (photomultiplicateur par exemple) qui analyse le spectre. Les données nécessitent l'utilisation d'un logiciel spécifique car il s'agit d'une analyse complexe.

Cette technique est rapide, à haut débit, automatisable, multiélémentaire et de meilleure sensibilité que la SAA-F. D'autre part, grâce à l'étendue des longueurs d'onde analysables, on peut étudier et doser un plus grand nombre d'éléments, qui plus est, dans de plus grandes plages de concentration.

Cependant, elle utilise de grandes quantités d'argon et nécessite des échantillons de grande taille (132).

### (3) Inductively Coupled Plasma - Spectrométrie de masse (ICP-MS)

C'est la technique la plus récente mais aussi la plus chère. Il s'agit du même principe que l'ICP-AES mais la détection se fera non plus en optique mais par un

spectromètre de masse. Il y a donc le même nébuliseur, la même torche à plasma, et la même introduction de l'échantillon dans le plasma que dans l'ICP-AES.

Le spectromètre de masse va séparer les ions créés par la torche à plasma en fonction de leur masse et de leur charge, puis les quantifie. Comme le montre la figure 47, les ions sont focalisés par des lentilles et filtrés selon leur masse par un quadripôle puis ils sont détectés par un multiplicateur d'électrons. Ainsi, la spectrométrie de masse permet de mesurer les isotopes stables d'un élément dans un échantillon biologique (133,135).

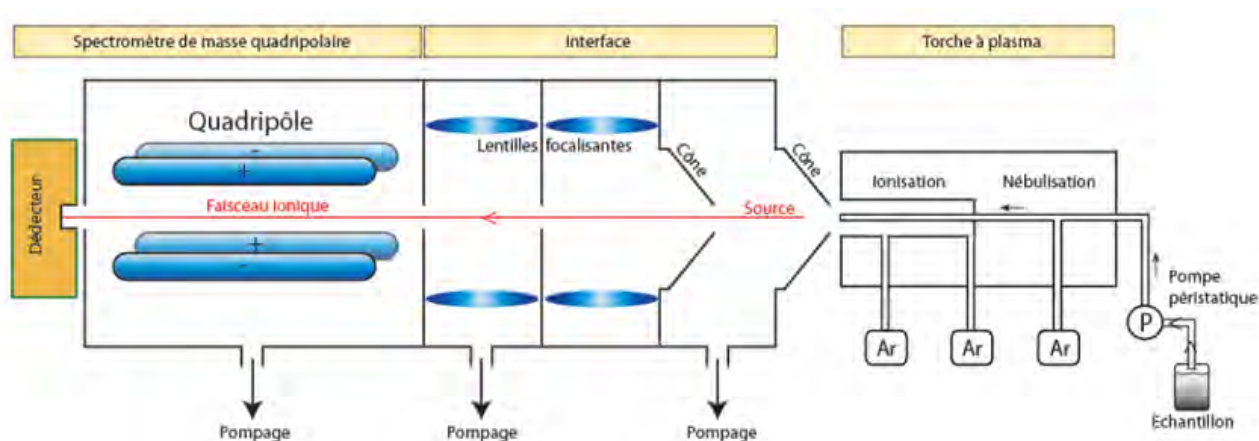


Figure 47 - Schéma de l'ICP MS (Image : [https://www.researchgate.net/figure/Schema-descriptif-du-fonctionnement-de-ICP-MS\\_295909431](https://www.researchgate.net/figure/Schema-descriptif-du-fonctionnement-de-ICP-MS_295909431))

C'est une technique multi élémentaire, très sensible et avec une bonne linéarité. On peut doser les éléments dans une grande plage de concentrations. Cependant, il y a de nombreuses interférences au niveau du spectromètre de masse car on mesure un rapport masse/charge ( $m/z$ ) et elles sont de type isobariques (par exemple rapport  $m/z$  identique pour le  $^{24}\text{Mg}^+$  et le  $^{48}\text{Ca}^{2+}$ ) ou polyatomiques (association de 2 atomes qui ensemble ont le même rapport  $m/z$  que l'élément que l'on veut doser) (132).

## 2. Corrélation et interprétation des résultats en fonction des matrices

Afin d'évaluer le statut en élément trace, et pouvoir suivre une supplémentation, il faut savoir dans quelle matrice faire le dosage parmi celles qui sont disponibles. Il faut donc définir un biomarqueur qui soit suffisamment précis, fiable, sensible et spécifique.

Il est donc nécessaire de s'assurer qu'il y a une corrélation entre le biomarqueur et le statut en oligoélément (et une corrélation entre les différents biomarqueurs), mais aussi avec la prise alimentaire, un déficit ou la supplémentation. De plus, il faut connaître les biais et les limites d'interprétation avec chaque dosage.

On sait qu'à ce jour, aucun biomarqueur idéal n'a encore été identifié pour nos deux éléments d'intérêt.

Toutes les recommandations et publications s'accordent sur le fait qu'il faudra préférentiellement doser le Zinc et le Sélénium dans le plasma.

Tout d'abord, le Sélénium plasmatique est un bon reflet de la prise alimentaire chez des patients considérés comme sains (statut normal ou haut), comme cela a été montré dans la région de Bombay en Inde (figure 48) ou encore lors du suivi du programme de fortification en Finlande à la fin des années 1990 (131,136). Cependant, il semblerait que cette corrélation ne concerne que la forme sélénométhionine, et peu les formes inorganiques qui sont moins bien absorbées et affectent moins le statut plasmatique (137).

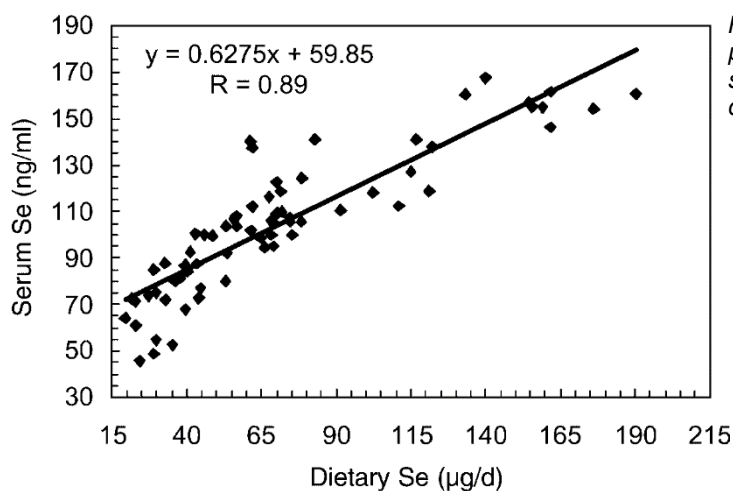


Figure 48 - Variation du Se sérique (ng/mL soit µg/L) en fonction des apports alimentaires en sélénium (µg/j). Le R montre la force de la corrélation (forte association) (136)

C'est également un marqueur qui répond à la supplémentation chez les patients en situation de déficit, mais les résultats des études sont malgré tout hétérogènes (131,137). Enfin, le sélénium plasmatique va être corrélé avec les biomarqueurs fonctionnels que sont l'activité GPx ou le taux de protéine SePP (137,138).

Néanmoins, toutes les études ont montré que le sélénium plasmatique est soumis à de nombreuses variations, dans les situations inflammatoires ou infectieuses, avec l'âge ou encore le genre, ou quand le patient est dénutri. Il est donc

très utile et utilisé mais manque de fiabilité et de sensibilité dans ces situations (131,137–139).

Le second biomarqueur que l'on pourra utiliser dans le cadre du dosage du Sélénium est le Sélénium sang total ou érythrocytaire. Même si beaucoup d'études montrent une réponse à la supplémentation (131,137), elles sont encore trop hétérogènes et manquent de qualité (138). On peut malgré tout penser que ces variations sont dues à la durée des études qui ne permet pas de voir de corrélation car les taux de Sélénium érythrocytaires ou dans le sang total varient plus lentement que dans le plasma (138,139). Ainsi, cela serait expliqué par la demi-vie longue du globule rouge, ce qui donnerait à ce biomarqueur la capacité d'être le reflet des stocks tissulaires et d'être utilisé pour un suivi à long terme (131,137,138). Par ailleurs, il n'est pas soumis à l'influence des facteurs extérieurs contrairement au Sélénium plasmatique (138,139). Mais il est lui aussi bien corrélé avec les marqueurs fonctionnels (137,138) et surtout Stefanowicz et al. (139) ont pu confirmer qu'en dehors des situations inflammatoires, il y avait une forte corrélation entre le Sélénium plasmatique et le Sélénium érythrocytaire, comme l'avaient déjà suggéré Vitoux et al. en 1999 (138).

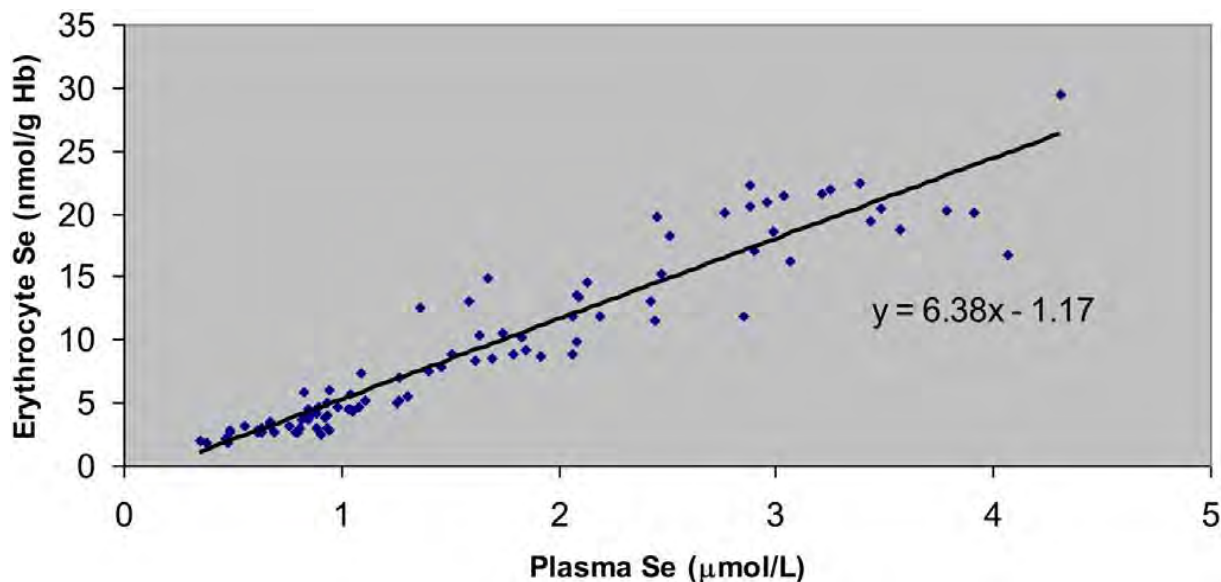


Figure 49 - Corrélation entre le sélénium plasmatique et le sélénium érythrocytaire,  $R = 0,949$  soit  $p < 0,001$ , d'après Stefanowicz et al. (139)

Les autres marqueurs (Sélénium urinaire et marqueurs fonctionnels) ne sont que très peu utilisés, de par une limitation technique et/ou une trop grande hétérogénéité des résultats lors des études.



On pourra donc conclure que pour suivre une supplémentation ou déterminer le statut d'un patient en Sélénium, il sera recommandé d'utiliser le Sélénium plasmatique sauf en cas de situation de stress dans laquelle on s'oriente plutôt sur un dosage de Sélénium sur sang total ou érythrocytaire.

Concernant le Zinc, les études sont moins probantes. Dans la majorité des cas, un seul test ne sera pas suffisamment fiable et il sera nécessaire de confirmer avec un second (65,140).

Le plus utilisé est le Zinc plasmatique ou sérique, nous verrons plus tard qu'il y a malgré tout une différence entre doser sur du plasma ou du sérum, même si on emploie les deux termes indifféremment. Ce biomarqueur répond à la supplémentation essentiellement chez les patients dont le statut basal est bas. Il y a un effet dose-réponse (65,130,140–143) et il est significativement diminué dans les situations de carence (130,142,143). En effet, Hess et al. (143) ont repris dans leur revue les résultats suivants : lorsqu'on réalise une étude de déplétion-réplétion chez 6 hommes d'âge moyen (diète de base avec 12 mg/jour de Zinc), les taux de Zinc plasmatique diminuent régulièrement pendant les 40 jours de déplétion pour ensuite augmenter très rapidement lors de la supplémentation (50 mg soit en perfusion ou reprise de la diète à 12 mg/jour) et se stabiliser à l'état basal (figure 50). La réplétion (12 mg/jour) se fera en 9 à 35 jours alors que la supplémentation (50 mg IV) est efficace dans les 6 premiers jours.

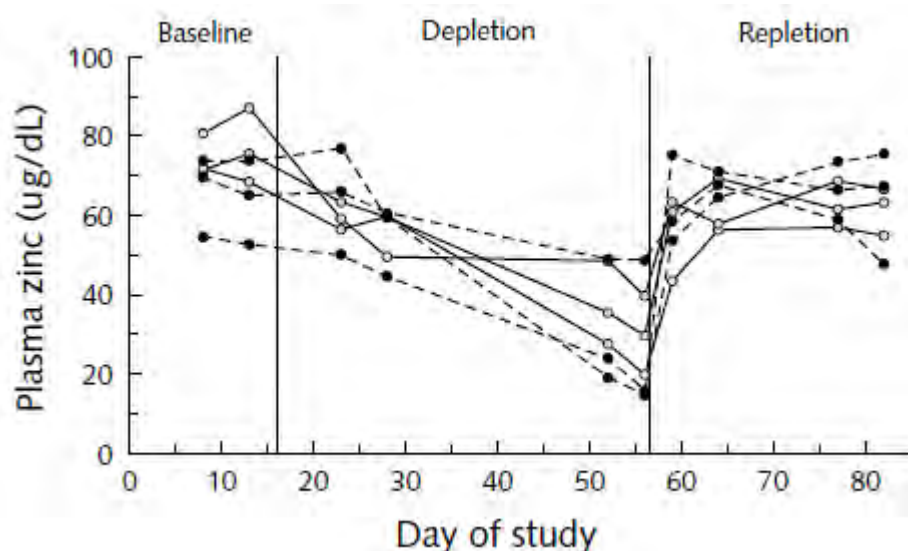


Figure 50 - Evolution du Zinc plasmatique chez 6 hommes dont la diète de base était de 12 mg de Zinc par jour. Lors de la déplétion ils passent à 0,5 mg/j (chute du Zinc sérique) et ensuite 3 patients reçoivent 2 injections de 50 mg en intraveineux, et 3 patients reçoivent la diète de 12 mg/jour. Dans les deux groupes, le statut en Zinc remonte et se stabilise. (143)



Condition	Change
Fasting	Increase
Food ingestion	Decrease (2–3 hours later)
Stress	Increase
Ingestion of marine products	Increase (oyster, etc.)
Neonates and infants	Decrease
Pregnancy	Decrease (gradually)
Drugs	
Glucocorticoids	Decrease
Thiazides	Increase
Loop diuretics	Increase
Disulfirams	Increase
Clofibrates	Decrease
Oral contraceptive pills	Decrease

Source: Yanagisawa, H.: Clinical aspects of zinc deficiency. *The Journal of the Japan Medical Association* 2002; 127(2): 261–268.  
 Yanagisawa, H. *et al.*: Zinc — Extensive blood and urine biochemistry and immunological tests(2). *Japanese Journal of Clinical Medicine* 1999; 57(extra issue): 282–286.

Table 28 - Variations du Zinc plasmatique dans diverses conditions (129)

Cependant, c'est un marqueur très peu sensible car, comme nous l'avons vu, le métabolisme du Zinc est finement régulé par de nombreux mécanismes d'homéostasie. Donc cela entraîne une hypozincémie tardive par rapport au véritable déficit et par conséquent, une faible association entre le Zinc plasmatique et le tableau clinique. Mais cela est encore très variable entre les différentes études (65,130,143,144). De plus, c'est un indicateur qui est très impacté par l'hémodilution, l'hypoalbuminémie, l'inflammation (CRP > 20 mg/L), les variations nyctémérales (d'environ 20%) ou un repas récent (65,130,140–144).

Comme a pu le résumer Yanagisawa dans la table 28 (129), de nombreux médicaments interfèrent également avec l'homéostasie et le statut en Zinc.

D'autre part, le compartiment plasmatique ne représente qu'une toute petite portion du stock corporel (< 0,1 ou 0,2 %), donc ce n'est ni un reflet de la teneur en Zinc dans l'ensemble du corps, ni celui du stock intracellulaire (129,144). Enfin, nous verrons par la suite que le Zinc plasmatique peut être rapidement contaminé si les conditions de prélèvement ou de transport ne sont pas adéquates (utilisation d'un gel de séparation, tubes...). Et il va surtout être très sensible à l'hémolyse car les globules rouges contiennent 10 fois plus de Zinc que le plasma (65,130,140,144).

En comparaison, on trouve le Zinc érythrocytaire qui est aussi un biomarqueur que l'on peut utiliser. Or il n'est ni corrélé aux signes cliniques (138) ni ne semble être associé à l'effet d'une supplémentation ou de la prise alimentaire (130,138,144). En effet, on peut imaginer que cette absence de variations est due en partie à des études de trop basse qualité et qui ne sont pas assez longues pour prendre en compte le turnover lent des globules rouges. Au vu des études actuelles et de leur hétérogénéité, il

s'agit donc d'un indicateur variable et imprévisible qu'il n'est pas recommandé de doser (pas de valeurs limites définies au niveau international) (130,140,144).

Les autres indicateurs (Zinc urinaire, biomarqueurs fonctionnels) ne sont que peu utilisés.

Donc pour conclure sur le Zinc, le dosage plasmatique est le seul recommandé car corrélé à la prise alimentaire ou permet de suivre une réplétion. Ceci est appuyé par le fait que c'est le dosage le plus rapide et le moins cher, d'autant plus que les autres indicateurs ne donnent pas plus d'informations et ne sont pas plus sensibles (143). Cependant, les résultats sont trop hétérogènes donc il ne pourra pas s'appliquer au niveau de l'individu (manque de fiabilité). Il sera utile en population afin de définir si une population est à risque de déficit ou non : si plus de 20% ont un dosage plasmatique inférieur aux valeurs normales, alors on peut considérer que la population est à risque (130,141,143,144). Par contre, le dosage érythrocytaire peut confirmer un diagnostic de déficit vrai ou va permettre de déterminer le statut en Zinc ou l'effet d'une supplémentation à long terme ou en cas d'inflammation (144).

### 3. Intérêt de conditions de prélèvement adaptées

Lorsqu'on fait un dosage, il est important de connaître les conditions de prélèvement, de stockage et de transport, car comme nous venons de le voir, il existe un fort risque de contamination pour le Zinc. Cela concernera le Zinc essentiellement car aucune étude n'a été menée sur le risque de contamination des échantillons pour le Sélénium.

De plus, on utilise indifféremment les termes sérum et plasma mais les études admettent qu'il existe malgré tout des subtilités entre les deux matrices.

#### a) *Différence entre sérum et plasma*

Le sérum et le plasma sont tous les deux issus d'un prélèvement de sang total. La différence majeure réside dans le fait que le plasma est le surnageant récupéré après sédimentation des cellules sanguines alors que le sérum correspond au liquide

restant lorsque le caillot s'est formé. Le sérum ne contient donc plus de protéines de la coagulation (fibrinogène). En pratique, avec le plasma on peut ré-homogénéiser la solution alors qu'avec le sérum cela est impossible.

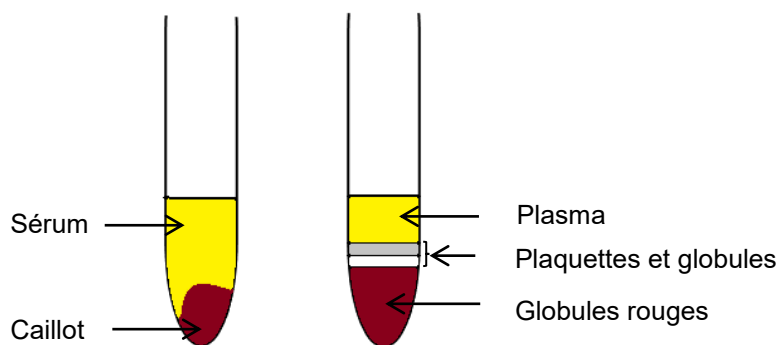


Figure 51 - Différences entre le prélèvement de plasma et de sérum

Par conséquent, le sérum est récupéré lorsque le prélèvement s'est fait sur tube sec, c'est-à-dire sans anticoagulant alors que pour le plasma on doit en utiliser un.

Ainsi, cette différence au niveau de la définition de nos deux matrices amène une conclusion qui intéresse directement le dosage des oligoéléments : le temps entre le prélèvement sanguin et la séparation est plus long dans le cas du sérum que du plasma. En effet, une simple centrifugation permet la récupération de plasma alors qu'il faut attendre la formation du caillot (activée par un gel dans les tubes en général).

Cela induit une augmentation de la concentration de Zinc dans le sérum par rapport au plasma. Cette augmentation serait due au relargage de Zinc par les plaquettes au moment de la formation du caillot (143,145). De plus, il y aurait une libération de Zinc par l'ensemble des cellules sanguines au cours du temps, entraînant une augmentation de 6 % du Zinc en 2h dans le plasma et dans le sérum (145,146). C'est ce qui a été montré par English et Hambidge (146) lors de l'expérimentation sur 9 adultes : la concentration en Zinc dans le sérum et le plasma augmente significativement de 6% durant les 2 premières heures suivant le prélèvement, et continue d'augmenter pour le Zinc plasmatique alors que le Zinc sérique finit par se stabiliser (figure 52).

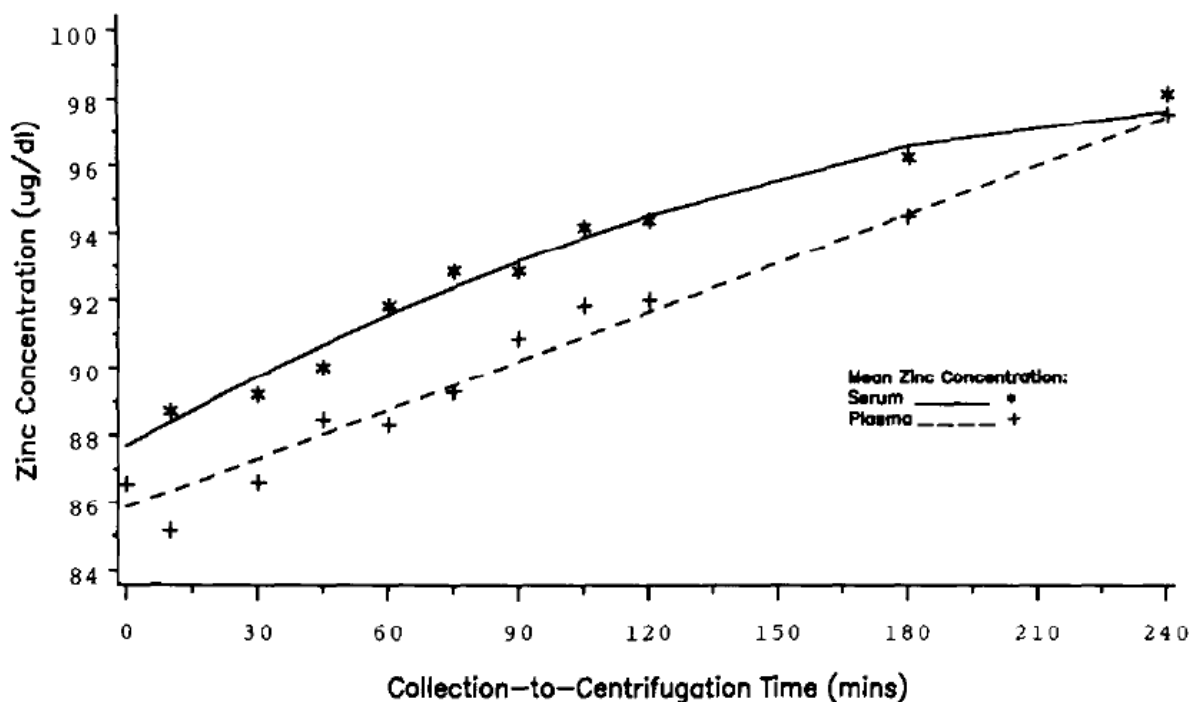


Figure 52 - Concentration de Zinc dans le sérum et le plasma en fonction du temps entre le prélèvement et la centrifugation (minutes). On peut donc voir une augmentation constante de la concentration dès les premières minutes. (146)

Cependant ces résultats n'ont pas été redémontrés depuis. Par contre, ils avaient également trouvé que le Zinc sérique était 2 à 4% plus élevé que le Zinc plasmatique ( $p < 0,001$ ) et cela a été confirmé par de nombreuses études (138,143,145). Cela peut s'expliquer par l'ajout de l'anticoagulant qui est nécessaire au recueil du plasma : l'EDTA est un chélateur de Zinc, le citrate également et il entraîne également une différence de pression osmotique au niveau de l'échantillon et donc une dilution, et l'héparine lie le Zinc. Ainsi, avec n'importe quel anticoagulant, on observera une concentration de Zinc plasmatique inférieure à la concentration sérique (145).

Par ailleurs, la différence entre la quantité de Zinc dans le sérum et dans le plasma mais aussi l'évolution de cette concentration au cours du temps peut être expliquée par le fait que c'est un élément qui participe aux phénomènes de coagulation. En effet, on retrouve dans de nombreuses publications (147-149) que le zinc intervient à tous les niveaux de l'hémostase, aussi bien en pro ou anti-coagulant ou pro ou anti-fibrinolytique. Ils s'accordent tous également sur le fait qu'au début de la coagulation, il y a une libération de  $Zinc^{2+}$  (environ  $0,5 \mu M$ ) par les plaquettes dans leur environnement au moment de l'activation plaquettaire. Il a également été rapporté

qu'une hypozincémie perturbe l'agrégation plaquettaire alors qu'au contraire l'hyperzincémie pouvait favoriser la coagulation.

On pourra donc choisir d'utiliser le sérum ou le plasma comme matrice, à partir du moment où l'on compare avec les valeurs de référence correspondant à la matrice choisie. Sinon il faudra tenir compte de la sur ou sous-estimation des résultats obtenus.

### *b) Types de contaminations et choix de matériel adapté*

Les contaminations sont particulièrement préjudiciables pour nos deux oligoéléments car ils ne sont qu'en très faible concentration dans le plasma ou le sérum. Et c'est au niveau du Zinc que c'est le plus connu.

La contamination peut avoir lieu à toutes les étapes, depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse. De plus, elles vont pouvoir être d'origine humaine ou matérielle. Dans les deux cas cela nécessitera donc de mettre en place des protocoles et des recommandations strictes et standardisés en matière d'hygiène et d'assurance qualité au laboratoire.

La première chose est d'avoir un environnement sain et non contaminé par du zinc, c'est-à-dire travailler sous hotte à flux laminaire (évite la présence de poussières), avec un plan de travail nettoyé régulièrement et le port de gants non poudrés pour le manipulateur (35,143,145,150).

C'est au niveau du prélèvement et de la préparation qu'il y aura un grand nombre de contaminations. Lors du prélèvement auprès du patient, il est nécessaire de respecter les recommandations qui ont été produites par l'IZINCG, mais aussi retrouvées dans plusieurs autres publications. En effet, comme nous l'avons vu jusqu'à présent le Zinc sérique ou plasmatique varie au cours de la journée et avec le jeûne. Il sera donc demandé de faire le prélèvement de préférence le matin à jeun ou à défaut de noter l'heure de prélèvement (puis de centrifugation et de séparation) et le statut à jeun ou non du patient (35,143). La peau doit être nettoyée à l'alcool, afin de limiter la contamination par le zinc présent sur la peau lors de la piqûre, et le prélèvement se fait directement dans le tube qui servira à la préparation de l'aliquot (35,145,150,151). La qualité du prélèvement varie en fonction de la pression intravasculaire (stress, position, garrot) ce qui signifie que si elle augmente, il y a une fuite de liquide interstitiel

et la concentration en Zinc augmente faussement (143,145). Le prélèvement étant fait, le tube doit être conservé au frais (4°C) car cela limite le relargage du Zinc par les plaquettes pendant la formation du caillot, si le dosage se fait sur sérum. Dans tous les cas, l'acheminement et la préparation de l'échantillon doivent se faire le plus rapidement possible (< 30 minutes) car comme nous l'avons vu précédemment, il y a un passage de Zinc depuis les cellules dans le milieu extracellulaire et la concentration augmente au cours du temps (35,138,145). Au laboratoire, la centrifugation est réalisée sur le même tube que le prélèvement (dont nous verrons le choix ensuite). Il faut qu'elle soit suffisamment rapide pour séparer les cellules et le liquide extracellulaire, mais pas trop non plus pour ne pas entraîner d'hémolyse (138,145). Afin de ne pas contaminer l'échantillon, il ne faudra pas toucher les parois du tube avec les pipettes utilisées. Après séparation, on pourra conserver le sérum ou le plasma au réfrigérateur ou le congeler à -25 °C (35,143,145). Il n'y aura que très peu de risques de contamination ensuite au niveau de l'analyse.

Enfin, dans toutes les étapes il est primordial d'utiliser le matériel adéquat, c'est-à-dire spécifique pour le dosage des oligoéléments et n'en contenant pas par conséquent. Les aiguilles de prélèvement seront nécessairement en acier inoxydable car exempt de Zinc (35,145,150,151). Suite à une étude menée par Boeynaems et al. (152), montrant l'avantage que présente le polyéthylène téréphtalate (PET) par rapport au verre, ce sont des tubes en PET sans élément trace qu'il est recommandé d'utiliser (35,145,150,151). Il y a plusieurs types de tubes : les tubes en PET secs (bouchon rouge), héparinés (lithium ou sodium) avec le bouchon vert, et les tubes en PET spécifiques pour les éléments-traces, secs, héparinés ou avec EDTA (bouchon bleu marine). Les tubes secs ont leur paroi interne recouverte de silice qui est un activateur de coagulation, et comportent également un gel séparateur. Ils servent donc pour recueillir du sérum. Dans ces tubes, il est recommandé de laisser le caillot se former pendant 30 à 40 minutes, en laissant le tube à 4 °C (143,145,150). Les tubes héparinés ou EDTA sont utilisés pour récupérer du plasma. Comme nous l'avons vu un peu plus haut, autant l'héparine que l'EDTA interfèrent avec le dosage du Zinc. C'est donc l'héparine qu'il faudra préférer mais une héparine sans Zinc, ce dont il faudra s'assurer avant l'utilisation de ces tubes (138,143,145). Les pipettes doivent également être dans le même matériau plastique et ne doivent être utilisées qu'une seule fois pour éviter les inter-contaminations.

Au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, le sérum est prélevé dans des tubes BD Vacutainer® en polyéthylène téréphtalate (PET) avec un bouchon rouge. Il en est de même pour Nantes, sous-traitant chez le laboratoire CERBA. Par ailleurs, la majorité des laboratoires hospitaliers et privés, mais également dans la littérature, il est retrouvé que les prélèvements de plasma ou de sérum se font spécifiquement dans des tubes BD Vacutainer® élément trace (ET), donc à bouchon bleu marine (Table 29).

Table 29 - Récapitulatif des conditions de prélèvement dans différents laboratoires et publications

Ville	Analyse	Tube BD Vacutainer®	Matériau	Bouchon	Méthode dosage	Cotation
TOULOUSE	Sérum	Tube sec avec activateur	PET		SAA-F	B 30
LARIBOISIÈRE	Plasma/sérum	Tube élément trace	PET		ICP AES	/
NANTES	Sérum	Tube sec	PET		<i>Cf CERBA</i>	<i>Cf CERBA</i>
LIMOGES	Plasma	Tube élément trace	PET	K <sub>2</sub> EDTA	ICP AES	B 30
LYON	Plasma	Tube élément trace	PET	K <sub>2</sub> EDTA	ICP AES	B 30
BORDEAUX	Plasma	Tube élément trace	PET	NaH	SAA-F	B 30
LILLE	Plasma/sérum	Tube élément trace	PET		SAA-F	B 30
MAYO CLINIC	Sérum	Tube élément trace avec activateur	PET		ICP MS	/
CHEMTOX	Sérum	Tube élément trace	PET		ICP MS	/
BIOMNIS	Plasma	Tube élément trace (ou à défaut tube sec sans activateur)	PET	NaH	ICP MS ou SAA-F	B 30
CERBA	Sérum	Tube sec	PET		SAA	B 30
Valeurs usuelles des métaux et métalloïdes dans le sang total et les urines par ICP-MS chez	Plasma	Tube élément trace	Verre	NaH	ICP-MS	/

cinquante-quatre sujets décédés (Pr. GOULLE, 2007) (153)						
Une nouvelle approche biologique : le profil métallique (Pr. GOULLE, 2010) (154)	Plasma	Tube élément trace	Verre	NaH ou K <sub>2</sub> EDTA	ICP-MS	/
Validation d'une technique de dosage multiélémentaire des métaux par ICP-MS dans les milieux biologiques (Pr. GOULLE, 2003) (155)	Plasma ou GR	Tube élément trace	PET	NaH	ICP-MS	/
Profil métallique sanguin chez des volontaires sains : 10 ans après (Pr. GOULLE, 2013) (156)	Plasma	Tube élément trace	PET	K <sub>2</sub> EDTA	ICP-MS	/

D'autre part, dans le cadre d'un travail mandaté par le laboratoire Becton-Dickinson et réalisé en 2007, El Balkhi et al. (hôpitaux de Paris) ont mis en évidence une contamination des échantillons lorsque le prélèvement était réalisé sur tube sec. Dans cette expérimentation, les différents tubes étudiés (tube élément trace sec, EDTA ou héparine de lithium, tube sec, tube héparine de lithium, tube EDTA) ont été remplis par du NaCl dilué dans de l'eau pure ou de l'acide dilué Suprapur afin de représenter la contamination du sang total lors du prélèvement (milieux simples totalement dépourvus d'oligoéléments). Ils ont également pris en compte la contamination possible par l'aiguille de prélèvement grâce à une comparaison contre le pipetage automatique. Grâce à cette dernière méthode, l'équipe a pu évaluer la contamination due au tube seul car cela se fait sans le bouchon. Ensuite, 43 éléments traces ont été mesurés par ICP-MS et si certains oligoéléments ne sont pas détectables (dont le sélénium), le Zinc est retrouvé dans les tubes sec, EDTA et héparine de lithium alors que seuls les tubes ET ne sont pas contaminés (Table 30).



Tube	Bouchon	Matériau	Prélèvement	Zinc (µg/L)
BD élément trace EDTA	Marine	PET	NaCl aiguille	16,7
			NaCl direct	2,4
			HNO3 0,001 M	0,7
BD élément trace sec	Marine	PET	NaCl aiguille	9,5
			NaCl direct	2,2
			HNO3 0,001 M	2,5
BD héparine de lithium	Vert	PET	NaCl aiguille	85,3
			NaCl direct	35,5
			HNO3 0,001 M	234,5
BD sec	Rouge	PET	NaCl aiguille	100,3
			NaCl direct	86,2
			HNO3 0,001 M	180,9

Table 30 - Contamination par le Zinc lors de l'utilisation de différents tubes, bouchons et conditions de prélèvement, d'après El Balkhi et al.

Il en a donc été conclu d'une part que le dosage dans les tubes BD secs est le plus biaisé car les tubes sont les plus contaminés et d'autre part que les seuls tubes utilisables pour le dosage du Zinc dans le sérum sont les tubes ET secs car ils présentent la contamination minimale, que ce soit par le tube lui-même ou par le bouchon.

Cette investigation vient confirmer une étude menée en 2001 par Rodushkin et al. (151) dont le but était de déterminer l'importance de la contamination des échantillons par le matériel utilisé pour le prélèvement et le stockage. Les mesures ont été réalisées en ICP-MS, utilisant les mêmes pipettes en plastique et les mêmes aiguilles en acier inoxydable que lors de l'étude à Paris. Les tubes étudiés ici étaient des BD Vacutainer® élément trace (sec ou hépariné), des tubes héparinés ou EDTA (bouchon vert ou bouchon mauve) et des tubes avec gel séparateur de sérum (bouchon rouge). Trois essais ont été menés pour chaque tube et la contamination par

l'aiguille a été écartée grâce à la réalisation de blancs et l'utilisation d'un étalon interne. Les résultats (Table 31) ont montré que les tubes héparinés (bouchon vert) et EDTA (bouchon mauve) sont les plus contaminés en Zinc alors que le tube éléments traces sec l'est le moins. Le sélénium quant à lui n'est pas retrouvé comme contaminant des échantillons. En conclusion, cette étude rappelle que même si la contamination représente moins de 1% des taux retrouvés dans le sang, cela peut affecter la précision des résultats et les valeurs usuelles ne sont donc pas fiables si elles ne sont pas déterminées dans les mêmes conditions que les prélèvements.

Elément	Tube ET sec	Tube ET hépariné	Tube hépariné	Tube EDTA	Tube avec gel séparateur
Zinc	1500	2800	6800	7000	2900

Table 31 - Concentration des résidus retrouvés dans les tubes de prélèvement BD Vacutainer (ng/L) ; Rodushkin et al., 2001 (151)

Enfin, en 2008 le Pr. Goullé et son équipe ont également réalisé une étude dans laquelle ils ont comparé les tubes BD Vacutainer® ET avec EDTA (en PET) aux tubes ET héparinés (en verre) pour lesquels les valeurs normales avaient été validées en 2004 sur 100 patients. (157) Ils ont donc suivi les mêmes protocoles et les mesures ont également été faites en ICP-MS. Le but était de valider les valeurs de référence avec le nouveau tube en PET, et ce grâce à la mesure des taux d'oligoéléments sur du sang de 53 volontaires sains. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur la Table 32, les valeurs normales établies par le laboratoire, dans les mêmes conditions, sont dans le même ordre de grandeur quel que soit le tube et donc la contamination semble être similaire entre les deux tubes étudiés.

	Tube en verre BD 367 735 Héparinate de Na (n = 100)		Tube en PET BD 368 921 EDTA di-K (n = 53)	
	Dispersion		Dispersion	
	Médiane	5 <sup>e</sup> -95 <sup>e</sup> percentile	Médiane	5 <sup>e</sup> -95 <sup>e</sup> percentile
<sup>7</sup> Lithium	3,4	1,8-19	2,0	0,7-9,1
<sup>9</sup> Béryllium	0,02	0,02-0,10	0,02	0,02-0,10
<sup>10</sup> Bore	36	19-79	37	8-78
<sup>27</sup> Aluminium	3,1	1,2-17	4,7	1,2-21
<sup>55</sup> Manganèse	1,1	0,63-2,3	1,7	1,0-2,6
<sup>59</sup> Cobalt	0,49	0,30-1,02	0,35	0,14-0,64
<sup>60</sup> Nickel	2,2	0,04-5,3	1,6	0,8-3,8
<sup>65</sup> Cuivre	1075	794-2023	1097	772-2400
<sup>66</sup> Zinc	726	551-925	703	477-843
<sup>71</sup> Gallium	6,12	5,0-8,8	0,08	0,08-0,26
<sup>72</sup> Germanium	5,1	3,7-6,2	2,3	0,5-3,9
<sup>75</sup> Arsenic	6,2	4,4-14,2	2,1	0,7-16
<sup>81</sup> Brome*			2888	1947-4108
<sup>82</sup> Sélénium	112	79-141	99	72-136

Table 32 - Concentrations de zinc et de sélénium dans le plasma (µg/L ou ng/L) selon l'anticoagulant utilisé lors du prélèvement ; Goullé et al., 2008 (157)

Grâce à ces études, nous pouvons dire que les résultats de zinc sérique au CHU de Toulouse sont surestimés de par les tubes de prélèvement utilisés.

### c) *Hémolyse*

Il est reconnu que l'hémolyse est un phénomène menant à une très forte contamination (35,143,158). En effet, les cellules sanguines telles que les globules rouges contiennent dix fois plus de zinc que le plasma ou le sérum. Une hémolyse trop importante va donc obliger le manipulateur à refaire un prélèvement car le dosage ne sera pas possible.

Lors d'un prélèvement sanguin, il y a un microtraumatisme vasculaire et certains globules rouges sont détruits, c'est une micro-hémolyse (158). Mais elle peut également survenir physiologiquement avec la mort des globules rouges âgés, ou être accélérée par une pathologie ou un mauvais prélèvement (35).

L'objectif de Killilea et al. (158), était de déterminer un seuil d'hémolyse à partir duquel elle perturbait le dosage du Zinc dans le plasma ou le sérum. Pour ce faire, ils ont utilisé une méthode de calcul, un test in vitro par ajout d'hémolysat, et un test de corrélation entre l'hémolyse, la quantité d'hémoglobine et la concentration en Zinc dans le plasma/sérum. Ils ont finalement montré que lors d'une hémolyse, l'hémoglobine (Hb) dans le sérum est augmentée alors que normalement elle est négligeable, tout comme la concentration en fer. Ils ont ainsi comparé les taux de zinc avec les taux de fer et d'hémoglobine. Donc plus l'hémolyse est importante, plus il y a d'hémoglobine libérée et plus la concentration de Zinc est importante. Comme le montre la figure suivante, l'augmentation est significative lorsque l'hémolyse arrive à un palier de 2,5 à 5 g Hb/L.

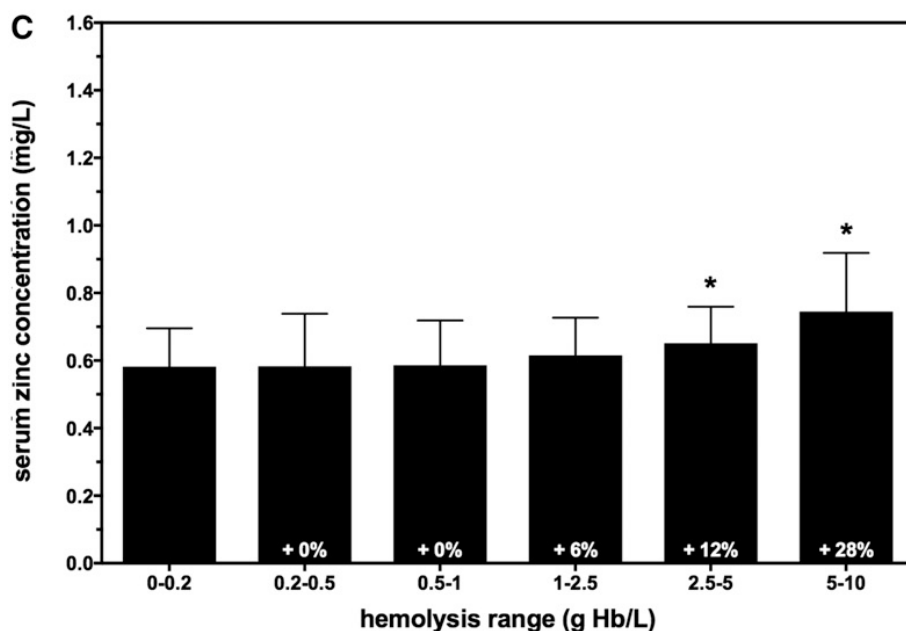


Figure 53 - Evolution de la concentration sérique de zinc (mg/L) en fonction du niveau d'hémolyse, représenté par le taux d'hémoglobine dans le sérum (g Hb/L), d'après Killilea et al. (158)  
On peut voir qu'à partir de 2,5 à 5 g d'hémoglobine/L, la concentration sérique de Zinc augmente de 12% ce qui est significatif (\*).

Ils ont également montré qu'une augmentation de 1 g Hb/L entraîne une augmentation de 5% de la concentration en Zinc (35,158).

Enfin, une table en échelle a été établie pour que le manipulateur puisse comparer son tube avec les différents stades d'hémolyse (35,158). C'est la méthode la plus simple et la moins coûteuse, cependant il faut avoir l'œil entraîné (figure 54).

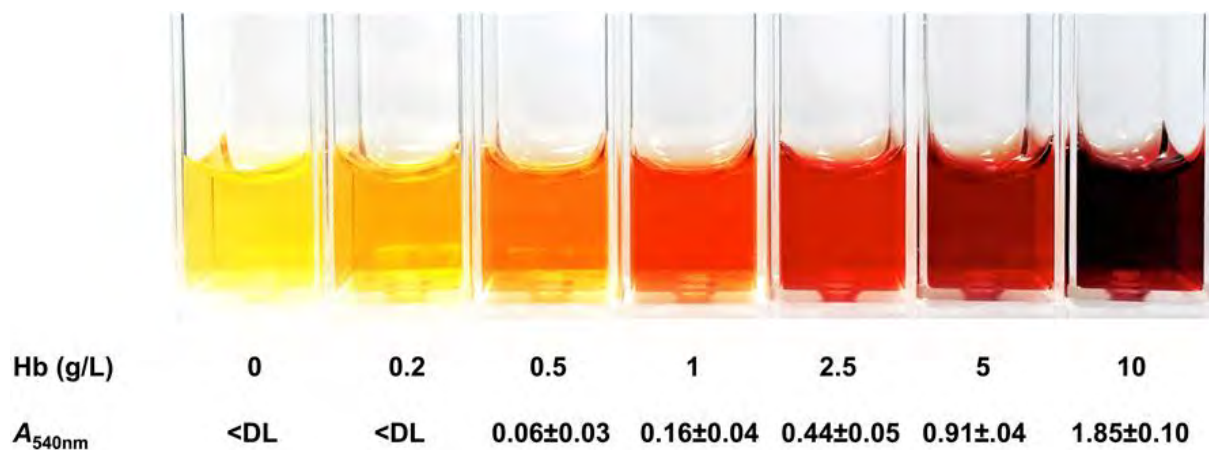


Figure 54 - Echelle colorimétrique permettant d'identifier le taux d'hémolyse et le taux d'hémoglobine et l'absorbance correspondants. Dans les deux premiers tubes à gauche, l'hémolyse est indétectable donc ne demande pas le rejet du tube pour l'analyse. Disponible sur le site de l'IZiNCG (35)

Les autres techniques permettant de déterminer le degré d'hémolyse sont soit le dosage de l'hémoglobine, ce qui est le plus précis mais aussi le plus long et coûteux ; soit une mesure d'absorbance qui est non destructrice mais n'est pas spécifique de l'hémoglobine.

Afin d'éviter l'hémolyse, l'IZiNCG a donc publié une liste de recommandations. Elles concernent le prélèvement (prendre au niveau de la veine du creux du coude, avec une aiguille de 21 G, port d'un garrot pendant moins d'une minute), mais aussi la préparation : ne pas centrifuger trop vite, ne pas faire de transfert d'un tube à un autre et enfin conserver les échantillons à 4 °C.

Donc si l'hémoglobine dépasse les 1 g/L, on se situe dans un stade d'hémolyse justifiant de refaire un prélèvement et de ne pas analyser celui qui est trop contaminé (35).

#### 4. Valeurs de référence

Afin de s'assurer que l'on peut interpréter les résultats des patients, il faut vérifier la concordance entre les valeurs de référence utilisées au Centre Hospitalier de Toulouse, et celles de la littérature. Les tableaux suivants répertorient donc les données récupérées dans les fiches techniques de certains laboratoires et dans la littérature scientifique, en comparaison avec les valeurs du CHU. Il est préférable de comparer les valeurs qui ont été établies sur la même matrice et grâce à la même technique analytique.

##### a) Zinc

Référence	Matrice / Méthode d'analyse	Valeurs de référence
<i>Les oligoéléments en médecine et en biologie, Philippe Chappuis (1)</i>	Plasma Erythrocytes Méthode non décrite	Adultes : <b>10,5 - 21,4 µM</b> Enfants : <b>9,6 - 17,9 µM</b> Erythrocytes : <b>120 - 250 µM</b>
<i>Use of serum zinc concentration as an indicator of population</i>	Sérum à jeun (abus car ne distinguent pas sérum et plasma) Méthode non décrite	80 – 100 µg/dL ( <b>12-15 µM</b> ) Enfants 6-12 mois : 58 - 96 µg/dL ( <b>12,2-14,7 µM</b> )

<i>zinc status, Hess et al. (143)</i>		Enfants 1-10 ans : 64 - 100 µg/dL ( <b>9,8-15,3 µM</b> )
<i>Assessing population zinc status with serum zinc concentration, IZiNCG (35)</i>	Sérum à jeun (abus car ne distinguent pas sérum et plasma) SAA flamme	Femmes > 70 µg/dL ( <b>10,7 µM</b> ) Hommes > 74 µg/dL ( <b>11,3 µM</b> ) Enfants <10 ans : > 65 µg/dL ( <b>9,9 µM</b> )
<i>Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980), Hotz et al. (159)</i>	Sérum à jeun (abus car ne font pas la différence entre plasma et sérum) SAA flamme Population NHANES II (E-U)	Femmes > 70 µg/dL ( <b>10,7 µM</b> ) Hommes > 74 µg/dL ( <b>11,3 µM</b> ) Enfants <10 ans : > 65 µg/dL ( <b>9,9 µM</b> )
<i>Pediatric reference values for serum zinc concentration in Iranian subjects and an assessment of their dietary zinc intakes, Ghasemi et al. (160)</i>	Sérum SAA flamme	Enfants > 3 ans : 60,8 – 203 µg/dL ( <b>9,3-31,1 µM</b> )
<i>Zinc pharmacokinetic parameters in the determination of body zinc status in children, Vale et al. (161)</i>	Sérum SAA flamme	Enfants : 70 - 110 µg/dL ( <b>10,7-16,8 µM</b> )
<i>Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry, Whitehouse et al. (162)</i>	Plasma Erythrocytes Adultes SAA flamme	Plasma : 99,7 – 110,1 µg/dL ( <b>15,2-16,8 µM</b> ) Erythrocytes : 42,74 – 44,82 µg/gHb ( <b>94,8-99,2 µM</b> )
<i>Determination of Zinc status in humans: Which indicator should we use? (140)</i>	Plasma à jeun Méthode non décrite	Enfants < 10 ans < <b>9,9 µM</b> Adultes < <b>10,1 µM</b>
<i>Conclusions of the Joint WHO / UNICEF / IAEA / IZiNCG interagency meeting on Zinc status indicators (141)</i>	Sérum/plasma SAA flamme	Enfants < 10 ans : < 65 µg/dL ( <b>9,9 µM</b> )
<i>Are Copper, Zinc and Selenium in erythrocytes valuable biological indexes of</i>	Erythrocytes SAA flamme	Adultes : 11,3 – 20,8 pmol/10 <sup>6</sup> GR ( <b>120-250 µM</b> )

<i>nutrition and pathology ? Vitoux et al. (138)</i>	<b>Table 2. Variations of erythrocyte zinc content (pmol/10<sup>6</sup> cells) related to age (45)</b>	
	<b>Age</b>	<b>Mean      SD</b>
	At birth	7.8      3.0
	1-6 months	8.3      2.5
	6-12 months	10.3      3.8
	1-2 years	12.3      3.1
	2-4 years	14.8      4.3
	4-6 years	18.1      4.4
	6-12 years	19.3      2.9
	Adults	22.8      6.0
<b>Zinc, Biomnis</b>	Plasma Erythrocytes SAA flamme	Plasma : <b>9 – 22 µM</b> Erythrocytes : <b>152 – 229 µM</b>
<i>Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages, Galinier et al. (163)</i>	Sérum Sang de cordon (valeur sérique) Erythrocytes SAA flamme	Enfants prématurés : <b>20,9 +/- 4,7 µM</b> NN à terme : <b>18,8 +/-3,1 µM</b> Enfants > 1 mois et adultes : <b>10,78 – 16,94 µM</b> Population totale érythrocytes : <b>138 – 215 µM</b>
<i>Mayo medical</i>	Sérum ICP-MS	Adultes : <b>9,1 – 16,8 µM</b> Enfants : <b>10 – 18,3 µM</b>
<i>Reference values for the trace elements Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in the serum / plasma of children, adolescents, and adults, Rùkgauer et al. (164)</i>	Plasma SAA flamme	Adultes (22-75 ans) : <b>10,4 – 22,8 µM</b> Enfants (1 mois-18 ans) : <b>5,5 – 19,7 µM</b>
<i>CHU Toulouse</i>	Sérum Erythrocytes SAA flamme	Sérum adultes et enfants : <b>10,78 – 16,94 µM</b> Sérum NN : <b>15,7 – 21,9 µM</b> Erythrocytes : <b>128 -215 µM</b>
<i>Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice, Willoughby et al. (77)</i>	Sérum Méthode non décrite	<b>10,7 – 22,9 µM (70 – 150 µg/dL)</b>

Table 33 - Récapitulatif des valeurs de référence retenues pour le Zinc dans la littérature ainsi que la matrice et la méthode utilisées. On peut voir que cela correspond environ à un ordre de grandeur de 10 à 17 µM pour le plasma ou le sérum et 120 à 230 µM pour l'érythrocytaire

Quelques sources étudiées notent tout de même qu'il y a des facteurs de variation à prendre en compte : diminution du Zinc sérique avec la grossesse,

inflammation et activité physique, variations selon l'activité de l'anhydrase carbonique (1,35).

Certaines études rappellent également qu'il y a une différence à doser dans le plasma et le sérum et que les concentrations sont plus élevées dans le sérum (35,143).

Au CHU de Toulouse, les valeurs ont été établies chez le nouveau-né grâce à des mesures faites sur du sang de cordon. Cependant, il y a très peu de traçabilité mais les valeurs sont finalement non significativement différentes des autres valeurs trouvées dans la littérature pour cette population (77,143).

On se rend compte lorsqu'on regarde les valeurs de référence, qu'il n'y a pas de différences entre les sources de la littérature par rapport aux valeurs du CHU, mais que les intervalles sont souvent très larges. Cela dénote d'une grande variabilité inter et intra-individuelle et un manque de sensibilité du Zinc plasmatique ou sérique.

Il est important néanmoins de noter que le Pr. Goullé en 2013 (156) a réalisé une étude et a suggéré qu'il y aurait une diminution des taux de Zinc plasmatiques en 10 ans dans la population générale. Cela pourrait donc peut être amener à des changements par rapport aux valeurs de référence qui sont utilisées actuellement.

### b) Sélénium

Référence	Mode de prélèvement	Matrice / Méthode d'analyse	Valeurs de référence
<i>Sélénium, Biomnis</i>	Tube héparine de sodium ou de lithium	Plasma ICP-MS	<b>60 – 120 µg/L</b> (0,75 – 1,51 µM)
<i>CHU Liège</i>	Tube hépariné bouchon vert	Plasma ICP-MS	<b>92 – 125 µg/L</b>
<i>CERBA</i>	Tube hépariné bouchon vert	Plasma SAA	<b>60 – 118 µg/L</b>
<i>Mayo medical</i>	Tube ET au K <sub>2</sub> EDTA ou sec	Sérum ou plasma Sang total ICP-MS	Sérum : varie avec l'âge 0-2 mois : 45 – 90 µg/L 3-6 mois : 50 – 120 µg/L 7-9 mois : 60 – 120 µg/L 10-12 mois : 70 – 130 µg/L 1 an et + : <b>70 – 150 µg/L</b>  Sang total adultes : <b>150 – 241 µg/L</b>



CHU Toulouse	Tube sec	Sérum Sang total ICP-MS	Sérum : <b>70 – 100 µg/L</b> Sang total : <b>95 – 125 µg/L</b>
<i>Reference values for the trace elements Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in the serum / plasma of children, adolescents, and adults, Rùkgauer et al. (164)</i>	Non décrit	Plasma Adultes SAA flamme	Plasma : <b>35 – 92 µg/L</b> (0,44 – 1,16 µM)
<i>Are Copper, Zinc and Selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology ? Vitoux et al. (138)</i>	Tube hépariné	Erythrocytes SAA	Adultes : 2 à 7 nmol/g Hb
<i>Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids, IOM (33)</i>	Non décrit	Sérum Méthode non décrite	<b>95 – 163 µg/L</b>

Table 34 - Récapitulatif des valeurs de référence retenues pour le Sélénium dans la littérature ainsi que la matrice et la méthode utilisées. On peut voir que cela correspond environ à un ordre de grandeur de 70 à 120 µg/L pour le plasma ou le sérum et 100 à 200 µg/L pour le sang total

Après revue de la littérature et des valeurs de référence utilisées par les laboratoires, on se rend compte que les résultats sont plutôt homogènes.

Pour le Sélénium, il est primordial de rapporter le dosage d'un patient aux valeurs normales de la région dans laquelle il est, ou qui a les mêmes apports ou mode de vie. En effet, compte tenu de la richesse des sols et des aliments en Sélénium, un patient néo-zélandais qui a des apports suffisants et un statut normal peut être considéré comme déficitaire si on se base seulement sur le Sélénium plasmatique avec des valeurs de référence établies au Canada par exemple.

Cependant, c'est un biais qui va être diminué par l'utilisation de larges intervalles de valeurs de référence (manque de sensibilité du marqueur) comme ceux établis par l'IOM ou le laboratoire Biomnis en Europe.

## C. Conclusion

Concernant le zinc, dans l'objectif de seulement suivre une supplémentation, il n'est pas utile de doser dans une autre matrice que le sérum ou dans le plasma. Il faut savoir que le sérum a été la matrice sélectionnée pour l'étude NHANES II donc cela rend la comparaison plus facile si on choisit de doser dans le sérum (145). En effet, pour qu'un résultat soit fiable, il faut qu'il soit ramené aux valeurs de référence de la matrice, mais aussi pour la technique utilisée. Mais nous avons vu qu'il faut également tenir compte du statut à jeun ou non du patient au moment du prélèvement en utilisant les valeurs de référence suivantes (35).

Suggested lower cutoffs for serum zinc concentration ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) <sup>1</sup>			
Time of day and fasting status	<10 years	$\geq 10$ years	
	Males and females	Non-pregnant females	Males
Morning, fasting <sup>2</sup>	not available	70	74
Morning, non-fasting	65	66	70
Afternoon, non-fasting	57	59	61

<sup>1</sup> For conversion to  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , divide by 6.54.

<sup>2</sup> Fasting is defined as no food or beverage consumption for at least 8 hours.

Table 35 - Valeurs de référence à utiliser pour le zinc si prélèvement de sérum en fonction de l'état de jeûne du patient (35)

Cependant, afin de vérifier qu'il y a bien reconstitution du stock d'oligoélément, il est préférable de doser directement ou de confirmer (2<sup>ème</sup> dosage) avec le zinc érythrocytaire qui est plus représentatif du stock. De plus, si le patient présente un statut inflammatoire, avec le zinc sérique on pourra suivre la reconstitution du stock (si on avait dosé le zinc sérique avant la mise en place de la substitution) mais le résultat quantitatif ne sera pas exact car l'inflammation est associée avec une diminution du zinc sérique. Il en est de même chez la femme enceinte ou allaitante, chez qui les taux sont physiologiquement abaissés.

Concernant le sélénium, il existe une corrélation significative entre le Sélénium sérique et le Sélénium sang total. Cela nous permet de pouvoir doser l'un ou l'autre afin de suivre l'efficacité de la supplémentation.

Les dosages au CHU se font dans l'érythrocyte et le sérum pour le Zinc et dans le sérum et sang total pour le Sélénium.

Donc, l'essentiel pour suivre la supplémentation est de doser toujours de la même façon et dans la même matrice. Cela n'est pas nécessaire de répéter les dosages toutes les semaines, mais on recommandera de le faire tous les mois, puis tous les 3 à 6 mois notamment en érythrocytaire. Si l'objectif n'est pas de connaître précisément le statut en élément, l'association du dosage sérique et de l'observation des signes cliniques paraît donc suffisant. Attention cependant, cette conclusion ne peut concerner que le suivi d'une évolution et non une évaluation quantitative du statut.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les oligoéléments ont une importance toute particulière dans le corps humain car ils interviennent à tous les niveaux du développement et du fonctionnement normal. Leur métabolisme est donc finement régulé, soit au niveau de l'absorption, soit de l'excrétion. Ils ne sont apportés que par l'alimentation, ce qui fait d'eux des éléments essentiels, pour lesquels il a été nécessaire de définir des valeurs d'apports recommandés.

Les carences sont souvent découvertes fortuitement, avec l'apparition de signes cliniques souvent aspécifiques, mais elles sont suspectées suite aux entretiens ou interrogatoires d'habitudes alimentaires, et confirmées dans la majorité des cas par un dosage de Zinc ou de Sélénium. Les populations les plus à risque de carences sont les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes ou allaitantes. Il y a également des pathologies spécifiques d'un déficit en oligoélément, comme l'acrodermatite entéropathique ou la maladie de Keshan. Ces populations-là sont donc plus sensibles et à surveiller étroitement. D'autre part, lors de l'apparition des signes cliniques, le contexte, c'est-à-dire s'il y a un terrain particulier, sera primordial.

La correction des déficits fera appel dans un premier temps à une révision des apports alimentaires, avant de passer à une supplémentation soit avec un complément alimentaire, soit directement avec un médicament. Dans tous les cas, il faudra s'assurer de l'absence d'interactions afin d'optimiser l'absorption. La supplémentation pourra être isolée ou multi vitaminique, et concernera également les patients sous nutrition artificielle. Cependant, il faut s'assurer qu'il y a bien un déficit avéré avant de mettre en place une supplémentation.

Enfin, il sera important de suivre l'évolution des signes cliniques sous supplémentation car cela peut confirmer ou infirmer le diagnostic, et surtout, leur amélioration permet de vérifier l'efficacité de la prise en charge. A l'hôpital, on préférera confirmer par un dosage sérique l'efficacité de la supplémentation. Au CHU de Toulouse ont été entrepris des travaux concernant le choix d'une matrice préférentielle qui serait la plus représentative du statut des patients. Ils sont basés sur l'exploitation des dosages effectués chez les patients de l'hôpital sur sérum, comparé au sang total (Sélénium) ou au Zinc érythrocytaire. Cependant, à ce jour les résultats n'ont pas encore été publiés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chappuis P, Société francophone d'études et de recherches sur les éléments trace essentiels, éditeurs. Les oligoéléments en médecine et biologie. Paris, France: Technique et documentation; 1991. xxiv+653.
2. MANSOURI A. Détermination du taux des oligoéléments sélénium et zinc dans le cheveu des patients atteints par le psoriasis au moyen de la spectrométrie par fluorescence X et de l'activation neutronique instrumentale. [Doctorat en sciences]. Faculté de Technologie Ferhat Abbas Sétif 1; 2014.
3. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* févr 2013;18(2):144-57.
4. A. Favier, J. Arnaud, H. Faure. Le Zinc En Medecine Et Biologie [Internet]. 1986 [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.lecteurs.com/livre/le-zinc-en-medecine-et-biologie/1800188>
5. Krebs NF. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *J Nutr.* 5 janv 2000;130(5):1374S-1377S.
6. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc Homeostasis in Humans. *J Nutr.* 1 mai 2000;130(5):1360S-1366S.
7. King JC, Shames DM, Lowe NM, et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr.* juill 2001;74(1):116-24.
8. Hambidge M, Krebs NF. Zinc Metabolism and Requirements. *Food Nutr Bull.* janv 2001;22(2):126-32.
9. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* avr 2012;86(4):521-34.
10. Césarini J-P. Le sélénium: actualités. John Libbey Eurotext; 2004. 166 p.
11. Schrauzer GN. Selenium: Present Status and Perspectives in Biology and Medicine. Springer Science & Business Media; 2012. 302 p.
12. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 1 avr 2011;14(7):1337-83.
13. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Met Integr Biometal Sci.* janv 2014;6(1):25-54.
14. Mangiapane E, Pessione A, Pessione E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems. *Curr Protein Pept Sci.* 2014;15(6):598-607.
15. Pedrosa LFC, Motley AK, Stevenson TD, et al. Fecal selenium excretion is regulated by dietary selenium intake. *Biol Trace Elem Res.* déc 2012;149(3):377-81.
16. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* juill 2014;94(3):739-77.
17. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet Lond Engl.* 31 mars 2012;379(9822):1256-68.
18. Qu'est-ce que le PNNS ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS>
19. Ministère de le Santé et des Solidarités. Programme national nutrition santé (PNNS) - Professionnels [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/le->

programme-national-nutrition-sante/article/programme-national-nutrition-sante-pnns-professionnels

20. HCSP. Pour une Politique nutritionnelle de santé publique en France. PNNS 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 sept [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=632>
21. InVS. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes / 2019 [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes>
22. Guide EVALIN : Evaluation des interventions en nutrition - Evalin [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.evaluation-nutrition.fr/>
23. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
24. Etude de l'alimentation totale (EAT 2) : l'Anses met à disposition les données de son analyse interrégionale de l'exposition aux substances | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-l%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse>
25. Nutrition [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/nutrition>
26. Pierre-Lecocq Karine. Minéraux et oligo-éléments : références nutritionnelles pour la population (RNP) et apports satisfaisants (AS) [Internet]. CERIN. [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/rapports/mineraux-oligo-elements-references-nutritionnelles-population-rnp-apports-satisfaisants-as/>
27. OMS. Mise en œuvre de programmes efficaces et durables d'enrichissement des aliments [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/GFF\\_Part\\_4\\_fr.pdf?ua=1](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/GFF_Part_4_fr.pdf?ua=1)
28. FAO. Chapter 15. Selenium [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/Y2809E/y2809e0l.htm>
29. FAO. Chapter 16. Zinc [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/Y2809E/y2809e0m.htm>
30. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. EFSA J. 2014;12(10):3844.
31. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. EFSA J. 2014;12(10):3846.
32. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc : Health and Medicine Division [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2001/Dietary-Reference-Intakes-for-Vitamin-A-Vitamin-K-Arsenic-Boron-Chromium-Copper-Iodine-Iron-Manganese-Molybdenum-Nickel-Silicon-Vanadium-and-Zinc.aspx>
33. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. 2000 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur:

<https://www.nap.edu/catalog/9810/dietary-reference-intakes-for-vitamin-c-vitamin-e-selenium-and-carotenoids>

34. Dhonukshe-Rutten RAM, Bouwman J, Brown KA, et al. EURRECA—Evidence-Based Methodology for Deriving Micronutrient Recommendations. *Crit Rev Food Sci Nutr.* janv 2013;53(10):999-1040.
35. IZiNCG [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.izincg.org/>
36. Gibson RS, King JC, Lowe N. A Review of Dietary Zinc Recommendations. *Food Nutr Bull.* 2016;37(4):443-60.
37. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients.* 27 févr 2015;7(3):1494-537.
38. Méthodes et outils d'évaluation de l'alimentation [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6522/?sequence=7>
39. Biro G, F A M Hulshof K, Ovesen L, Amorim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr.* 1 juin 2002;56 Suppl 2:S25-32.
40. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment.* Oxford University Press; 2005. 930 p.
41. Thompson F, Byers T. Dietary Assessment Resource Manual. *J Nutr.* 1 déc 1994;124:2245S-2317S.
42. Trame S, Wessels I, Haase H, Rink L. A short 18 items food frequency questionnaire biochemically validated to estimate zinc status in humans. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* sept 2018;49:285-95.
43. Duffield AJ, Thomson CD. A comparison of methods of assessment of dietary selenium intakes in Otago, New Zealand. *Br J Nutr.* août 1999;82(2):131-8.
44. Illner A-K, Freisling H, Boeing H, et al. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol.* août 2012;41(4):1187-203.
45. Eldridge AL, Piernas C, Illner A-K, et al. Evaluation of New Technology-Based Tools for Dietary Intake Assessment-An ILSI Europe Dietary Intake and Exposure Task Force Evaluation. *Nutrients.* 28 déc 2018;11(1).
46. Cade JE. Measuring diet in the 21st century: use of new technologies. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(3):276-82.
47. Wessells KR, Singh GM, Brown KH. Estimating the Global Prevalence of Inadequate Zinc Intake from National Food Balance Sheets: Effects of Methodological Assumptions. *PLoS ONE.* 2012;7(11).
48. Tran CD, Katsikeros R, Manton N, et al. Zinc homeostasis and gut function in children with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* oct 2011;94(4):1026-32.
49. Guevara Pacheco G, Chávez Cortés E, Castillo-Durán C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* oct 2014;112(5):457-63.
50. Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, et al. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients.* 20 juin 2019;11(6).
51. Han YM, Yoon H, Lim S, et al. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 15 mai 2017;11(3):363-9.

52. Pires LV, Martins LM, Geloneze B, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. *Obes Surg.* mai 2007;17(5):617-21.
53. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. *Am J Clin Nutr.* oct 2011;94(4):1004-11.
54. Papamargaritis D, Aasheim ET, Sampson B, le Roux CW. Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 1 juill 2015;31:167-72.
55. Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, et al. Serum Zinc Level and Its Correlation with Vesikari System Scoring in Acute Pediatric Diarrhea. *Open Access Maced J Med Sci.* 15 août 2017;5(5):677-80.
56. Bitarakwate E, Mworozzi E, Kekitiinwa A. Serum zinc status of children with persistent diarrhoea admitted to the diarrhoea management unit of Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci.* août 2003;3(2):54-60.
57. Castillo-Duran C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr.* sept 1988;113(3):452-7.
58. Hambidge KM. Zinc and diarrhea. *Acta Paediatr.* sept 1992;81(s383):82-6.
59. WHO | Zinc supplementation in the management of diarrhoea [Internet]. WHO. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/zinc\\_diarrhoea/en/](http://www.who.int/elena/titles/zinc_diarrhoea/en/)
60. Caldis-Coutris N, Gawaziuk JP, Logsetty S. Zinc supplementation in burn patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* oct 2012;33(5):678-82.
61. Claeysen R. Zinc et brûlure : Etude du statut en zinc et de l'influence de la supplémentation sur un modèle animal de brûlure sévère. Approche métabolique et moléculaire. [Sciences du Vivant]. Univ. Joseph-Fourier, Grenoble 1; 2009.
62. Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace Element Supplementation Following Severe Burn Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* juin 2016;37(3):143-59.
63. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burn patients. *Med Intensiva.* juill 2018;42(5):306-16.
64. Lima VB de S, Sampaio F de A, Bezerra DLC, et al. Parameters of glycemic control and their relationship with zinc concentrations in blood and with superoxide dismutase enzyme activity in type 2 diabetes patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* déc 2011;55(9):701-7.
65. Livingstone C. Zinc. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(3):371-82.
66. Oakes EJC, Lyon TDB, Duncan A, et al. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. *Clin Nutr Edinb Scotl.* févr 2008;27(1):115-20.
67. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci JPS.* janv 2018;68(1):19-31.
68. Mertens K, Lowes DA, Webster NR, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth.* juin 2015;114(6):990-9.
69. Borella P, Bargellini A, Caselgrandi E, Piccinini L. Observations on the Use of Plasma, Hair and Tissue to Evaluate Trace Element Status in Cancer. *J Trace Elem Med Biol.* 1 janv 1997;11(3):162-5.



70. Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* juill 1997;66(1):80-8.
71. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2000;71(1):109-13.
72. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients.* 2012;4(7):782-98.
73. Moran VH, Skinner A-L, Medina MW, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in pregnant and lactating women: a systematic review with dose-response meta-analyses. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* juin 2012;26(2-3):74-9.
74. Dietary Reference Values | DRV Finder [Internet]. EFSA. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs>
75. Hambidge KM, Miller LV, Mazariegos M, et al. Upregulation of Zinc Absorption Matches Increases in Physiologic Requirements for Zinc in Women Consuming High- or Moderate-Phytate Diets during Late Pregnancy and Early Lactation. *J Nutr.* 2017;147(6):1079-85.
76. Almeida AA, Lopes CMPV, Silva AMS, Barrado E. Trace elements in human milk: Correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *J Trace Elem Med Biol.* 29 sept 2008;22(3):196-205.
77. Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Curr Opin Pediatr.* oct 2014;26(5):579-84.
78. Freitas RGBON, Nogueira RJN, Antonio MÂRGM, et al. Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Rev Paul Pediatr.* mars 2014;32(1):126-35.
79. Moran VH, Stammers A-L, Medina MW, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in children: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrients.* 2012;4(8):841-58.
80. Intorre F, Polito A, Andriollo-Sanchez M, et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* oct 2008;62(10):1215-23.
81. Kanoni S, Dedoussis GV, Herbein G, et al. Assessment of gene-nutrient interactions on inflammatory status of the elderly with the use of a zinc diet score--ZINCAGE study. *J Nutr Biochem.* juin 2010;21(6):526-31.
82. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Doreste-Alonso J, et al. Dietary assessment methods for micronutrient intake in elderly people: a systematic review. *Br J Nutr.* déc 2009;102 Suppl 1:S118-149.
83. Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules.* mars 2013;18(3):3292.
84. GFRS. Physiopathologie de la sclérodémie systémique [Internet]. GFRS-Groupe francophone de Recherche sur la Sclérodémie. 2016 [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <http://sclerodermie.net/2016/01/3401/>
85. Orphanet. La Sclérodémie [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Sclerodermie-FRfrPub39v01.pdf>
86. Hughes M, Cooper GJS, Wilkinson J, et al. Abnormalities of selenium but not of copper homeostasis may drive tissue fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2015;54(4):747-8.
87. Tikly M, Channa K, Theodorou P, Gulumian M. Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* mai 2006;25(3):320-4.

88. Simonini G, Pignone A, Generini S, et al. Emerging potentials for an antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. *Toxicology*. 30 nov 2000;155(1-3):1-15.
89. Dupont R, Longué M, Galinier A, et al. Impact of micronutrient deficiency & malnutrition in systemic sclerosis: Cohort study and literature review. *Autoimmun Rev*. nov 2018;17(11):1081-9.
90. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Sclérodémie systémique, 2017 [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds\\_\\_sclerodemie\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodemie_web.pdf)
91. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). :7.
92. Rose AH, Hoffmann PR. Selenoproteins and cardiovascular stress. *Thromb Haemost*. mars 2015;113(3):494-504.
93. Loscalzo J. Keshan Disease, Selenium Deficiency, and the Selenoproteome. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. mai 2014;370(18):1756-60.
94. Cervantes J, Eber AE, Perper M, et al. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther*. janv 2018;31(1).
95. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. avr 2016;33(2):81-6.
96. Rostami Mogaddam M, Safavi Ardabili N, Maleki N, Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. *BioMed Res Int*. 2014;2014:474108.
97. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014.
98. Kambe T, Fukue K, Ishida R, Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61 Suppl:S44-46.
99. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*. 11 févr 2018;10(2).
100. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys*. 1 déc 2016;611:113-9.
101. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. juin 2019;17(6):589-96.
102. Ciampo IRLD, Sawamura R, Ciampo LAD, Fernandes MIM. Acrodermatitis enteropathica: clinical manifestations and pediatric diagnosis. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. juin 2018;36(2):238-41.
103. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-\(mg-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-(mg-100g))
104. Brown KH, Wuehler SE, Peerson JM. The Importance of Zinc in Human Nutrition and Estimation of the Global Prevalence of Zinc Deficiency. *Food Nutr Bull*. 1 janv 2001;22(2):113-25.
105. Noulas C, Tziouvalekas M, Karyotis T. Zinc in soils, water and food crops. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. sept 2018;49:252-60.
106. Briend A. General Experience with Zinc Supplementation: Are we Ready for Large-scale Supplementation Programs? *Food Nutr Bull*. janv 2001;22(2):163-8.

107. Longchamp M. Etude biogéochimique du transfert du sélénium dans un système eau-plante-atmosphère: conséquences sur la physiologie du *Zea mays* subsp. *mays* (L.) [Biodiversité et écologie]. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI; 2012.
108. Engel M, Kern H, Brenna JT, Mitmesser S. Micronutrient Gaps in Three Commercial Weight-Loss Diet Plans. *Nutrients*. 20 janv 2018;10(1).
109. Gardner CD, Kim S, Bersamin A, et al. Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: results from the A TO Z study. *Am J Clin Nutr*. août 2010;92(2):304-12.
110. Farmer B. Nutritional adequacy of plant-based diets for weight management: observations from the NHANES. *Am J Clin Nutr*. juill 2014;100 Suppl 1:365S-8S.
111. Netgen. Oligoéléments en Suisse et en Europe [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-360/Oligoelements-en-Suisse-et-en-Europe>
112. Berger MM, Roussel A-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments: qui, pourquoi, comment? *Nutr Clin Métabolisme*. mai 2017;31(2):93-102.
113. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in High-Risk Surgical Patients. *J Parenter Enter Nutr*. 2010;34(4):378-86.
114. Cohen HJ, Chovaniec ME, Mistretta D, Baker SS. Selenium repletion and glutathione peroxidase--differential effects on plasma and red blood cell enzyme activity. *Am J Clin Nutr*. avr 1985;41(4):735-47.
115. ORG E. ESPEN Guidelines [Internet]. ESPEN. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
116. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. févr 2019;38(1):48-79.
117. Iacone R, Scanzano C, Santarpia L, et al. Micronutrient content in enteral nutrition formulas: comparison with the dietary reference values for healthy populations. *Nutr J*. 31 mars 2016;15:30.
118. Mateu de Antonio X. Micronutrients in enteral nutrition formulas. Is it possible to innovate?. *Nutr Hosp*. 3 avr 2018;35(Spec no2):13-7.
119. Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: pharmacy, posology, and monitoring guidance. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. déc 2009;25(11-12):1073-84.
120. Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology*. nov 2009;137(5 Suppl):S61-69.
121. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace Elements in Parenteral Nutrition: Considerations for the Prescribing Clinician. *Nutrients*. 28 avr 2017;9(5).
122. Batist G, Norton J, Katki AG, et al. Cardiac and Red Blood Cell Glutathione Peroxidase: Results of a Prospective Randomized Trial in Patients on Total Parenteral Nutrition. *Cancer Res*. 1 nov 1985;45(11 Part 2):5900-3.
123. Cohen HJ, Brown MR, Hamilton D, et al. Glutathione peroxidase and selenium deficiency in patients receiving home parenteral nutrition: time course for development of deficiency and repletion of enzyme activity in plasma and blood cells. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 1989;49(1):132-9.
124. Kubachka KM, Hanley T, Mantha M, et al. Evaluation of selenium in dietary supplements using elemental speciation. *Food Chem*. 1 mars 2017;218:313-20.

125. L-selenomethionine as a source of selenium added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.* 1 juill 2009;7(7).
126. Se-methyl-L-selenocysteine added as a source of selenium for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.* 2009;7(5):1067.
127. Wegmüller R, Tay F, Zeder C, et al. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr.* févr 2014;144(2):132-6.
128. Chromium picolinate, zinc picolinate and zinc picolinate dihydrate added for nutritional purposes in food supplements. *EFSA J.* 2009;7(6):1113.
129. Yanagisawa. Zinc deficiency and clinical practice, 2004 [Internet]. *JMAJ* 47(8): 359–364, 2004 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: [http://www.med.or.jp/english/pdf/2004\\_08/359\\_364.pdf](http://www.med.or.jp/english/pdf/2004_08/359_364.pdf)
130. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* juin 2009;89(6):2040S-2051S.
131. Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* juin 2009;89(6):2025S-2039S.
132. Vaubourdolle M. Toxicologie, Sciences mathématiques, Physiques et Chimiques. W. Kluwer; 2013. 1060 p.
133. Bolann BJ, Rahil-Khazen R, Henriksen H, et al. Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(4):353-66.
134. Marchand M, Charvin P, François S, et al. Technologies plasmas appliquées aux traitements thermiques des déchets nucléaires. 1 oct 2017;
135. Chappuis P. Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme: Al, Cr, Co, Cu, Mn, Hg, Ni, Pb, Se, Zn. Lavoisier - Tec & Doc; 1995. 158 p.
136. Raghunath R, Tripathi RM, Mahapatra S, Sadasivan S. Selenium levels in biological matrices in adult population of Mumbai, India. *Sci Total Environ.* 21 févr 2002;285(1-3):21-7.
137. Combs GF. Biomarkers of selenium status. *Nutrients.* 31 mars 2015;7(4):2209-36.
138. Vitoux D, Arnaud J, Chappuis P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* nov 1999;13(3):113-28.
139. Stefanowicz FA, Talwar D, O'Reilly DSJ, et al. Erythrocyte selenium concentration as a marker of selenium status. *Clin Nutr Edinb Scotl.* oct 2013;32(5):837-42.
140. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, Fiorentino M, et al. Determination of zinc status in humans: which indicator should we use? *Nutrients.* 6 mai 2015;7(5):3252-63.
141. de Benoist B, Darnton-Hill I, Davidsson L, et al. Conclusions of the Joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. *Food Nutr Bull.* sept 2007;28(3 Suppl):S480-484.
142. Lowe NM, Medina MW, Stammers A-L, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis by the EURRECA Network. *Br J Nutr.* 14 déc 2012;108(11):1962-71.
143. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of Serum Zinc Concentration as an Indicator of Population Zinc Status. *Food Nutr Bull.* sept 2007;28(3\_suppl3):S403-29.

144. Sandström B. Diagnosis of Zinc Deficiency and Excess in Individuals and Populations. *Food Nutr Bull.* janv 2001;22(2):133-7.
145. Hotz C, Braun KH. Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control. *J Food Nutr Bull.* 1 janv 2004;2:94-204.
146. English JL, Hambidge KM. Plasma and serum zinc concentrations: effect of time between collection and separation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 29 juill 1988;175(3):211-5.
147. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JI. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* mars 2013;109(3):421-30.
148. Taylor KA, Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Met Integr Biometal Sci.* févr 2016;8(2):144-55.
149. Tubek S, Grzanka P, Tubek I. Role of zinc in hemostasis: a review. *Biol Trace Elem Res.* janv 2008;121(1):1-8.
150. ZNS - Overview: Zinc, Serum [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/8620>
151. Rodushkin I, Odman F. Assessment of the contamination from devices used for sampling and storage of whole blood and serum for element analysis. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GSM.* 2001;15(1):40-5.
152. Boeynaems J-M, De Leener A, Dessars B, et al. Evaluation of a new generation of plastic evacuated blood-collection tubes in clinical chemistry, therapeutic drug monitoring, hormone and trace metal analysis. *Clin Chem Lab Med.* janv 2004;42(1):67-71.
153. Goullé J-P, Mahieu L, Maignant V, et al. Valeurs usuelles des métaux et métalloïdes dans le sang total et les urines par ICP-MS chez cinquante-quatre sujets décédés. *Ann Toxicol Anal.* 2007;19(1):43-51.
154. Goullé J-P, Sausseureau E, Mahieu L, et al. Une nouvelle approche biologique : le profil métallique. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 juill 2010;68(4):429-40.
155. Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, et al. Validation d'une technique de dosage multiélémentaire des métaux par ICP-MS dans les milieux biologiques. *Ann Toxicol Anal.* 2003;15(4):271-80.
156. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, et al. Profil métallique sanguin chez des volontaires sains : 10 ans après. *Ann Toxicol Anal.* 2013;25(3):89-97.
157. Goullé J-P, Mahieu L, Sausseureau E, et al. Dosage multiélémentaire dans le plasma et le sang total par ICP-MS : influence du matériel de prélèvement. *Ann Toxicol Anal.* 2008;20(2):97-102.
158. Killilea DW, Rohner F, Ghosh S, et al. Identification of a Hemolysis Threshold That Increases Plasma and Serum Zinc Concentration. *J Nutr.* juin 2017;147(6):1218-25.
159. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr.* oct 2003;78(4):756-64.
160. Ghasemi A, Zahediasl S, Hosseini-Esfahani F, et al. Pediatric reference values for serum zinc concentration in Iranian subjects and an assessment of their dietary zinc intakes. *Clin Biochem.* oct 2012;45(15):1254-6.
161. Vale SHL, Leite LD, Alves CX, et al. Zinc pharmacokinetic parameters in the determination of body zinc status in children. *Eur J Clin Nutr.* févr 2014;68(2):203-8.

162. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem*. 1 mars 1982;28(3):475-80.
163. Galinier A, Périquet B, Lambert W, et al. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev*. juill 2005;81(7):583-93.
164. Rügauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. juin 1997;11(2):92-8.

## **RESUME en Français**

En France depuis 2001, le Plan National Nutrition Santé et les organismes publics, en lien avec la recherche, développent des programmes de conduite alimentaire ayant pour objectif de prévenir ou améliorer les pathologies en lien avec l'alimentation. Les oligoéléments sont des nutriments essentiels au bon fonctionnement et développement de l'organisme. Ils ne sont apportés que par l'alimentation et font donc souvent l'objet de carences. Ce manuscrit aborde ces situations ainsi que les facteurs favorisants et certaines pathologies. Les moyens de prévention sont abordés via la correction des apports alimentaires dans le cadre d'une alimentation courante et, éventuellement, une correction via l'apport en compléments alimentaires ou médicaments selon les cas cliniques. Les techniques de suivi et de diagnostic biologique de la correction de ces carences sont également discutées.

---

## **Titre et résumé en Anglais : Micronutrients (Zinc and Selenium) and diet : in which setting to propose supplementation ?**

Since 2011 in France, the National Plan for Nutrition and Health (Plan National Nutrition santé) and research agencies promoting health develop -among others- programs for eating behavior in order to prevent or improve pathologies related to nutrition. Oligoelements are essential nutrients for the good functioning and development of the organism. As these nutrients can only be conveyed through nutrition, they are often subject to deficiencies and to a further extent, pathologies. The following manuscript addresses these situations as well as encouraging factors. It also tackles prevention methods: the adjustment of nutritional values in a daily and healthy diet, and the potential use of nutrient complements or drugs depending on clinical cases. Tracking techniques and biological diagnosis to correct these deficiencies are also discussed.

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : oligoéléments – zinc – sélénium – dosages biologiques – populations à risque de carence – pathologies – alimentation – supplémentation – PNNS – prévention sanitaire

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

**Directeur de thèse** : Docteur CABOU Cendrine