HAL
open science

Zinc et sujet âgé

Florence Regal

To cite this version:

Florence Regal. Zinc et sujet âgé. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01242869

HAL Id: dumas-01242869

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01242869

Submitted on 14 Dec 2015

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

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

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 059334 2

2e exemplaire

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNÉE 2001 N° 7052

ZINC ET SUJET ÂGÉ

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE.

DIPLÔME D'ETAT

Florence REGAL née le 19 Juin 1968 à Roussillon.

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Le : 19 Novembre 2001

Devant le Jury composé de :

Président du Jury :

Mme ROUSSEL Anne-Marie

Professeur de Pharmacie

Membres :

Mme DUCROS Véronique

Praticien Hospitalier

Mlle SCHMITT Marie-Hélène

Docteur en Pharmacie

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

Corrections

Page 55, paragraphe 3.3.3.2. : La carence en zinc *augmente* les taux sériques de HDL-Cholestérol (HDL-C), mais l'apport en forte quantité de zinc chez l'homme les *diminue*. (...) Donc le zinc peut augmenter le risque de coronaropathie artérielle par cette *diminution* de HDL-C (...).

Remerciements

Je remercie Madame Roussel Anne-Marie, Professeur de Pharmacie, pour ses conseils et son assistance dans la rédaction et la soutenance de ma thèse.

Je remercie aussi mes parents pour leur inconditionnel soutien au cours de mes études de Pharmacie, mes employeurs Madame Bablet Anne et Mademoiselle Schmitt Marie-Hélène pour leur confiance et Monsieur Ferradini Pierre pour son aide.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	**M. le Professeur P. DEMENGE**
Vice Doyen	**M. le Professeur J. CALOP**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	*Chimie Analytique*
BAKRI	Abdelaziz	*Pharmacie Galénique*
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	*Chimie Toxicologie et Éco-toxicologie*
CALOP	Jean	*Pharmacie Galénique et Bio-technique*
CUSSAC	Max	*Chimie Thérapeutique*
DECOUT	Jean-Luc	*Chimie Générale*
DEMENGE	Pierre	*Physiologie/ Pharmacologie*
DROUET	Emmanuel	*Microbiologie-Immunologie*
FAVIER	Alain	*Biochimie*
GOULON	Chantal	*Physique-Pharmacie*
GRILLOT	Renée	*Parasitologie*
MARIOTTE	Anne-Marie	*Pharmacognosie*
RIBUOT	Christophe	*Physiologie- Pharmacologie*
ROUSSEL	Anne-Marie	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	Françoise	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	Régine	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	Denis	*Pharmacie Galénique*

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	**M. le Professeur P. DEMENGE**
Vice Doyen	**M. le Professeur J.CALOP**

MAÎTRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	*Parasitologie*
ALLENET	Benoît	*Pharmacie Clinique*
BARTOLI	Marie-Hélène	*Pharmacie Clinique et Biotech.*
BOUMENDJEL	Ahcène	*Pharmacognosie*
BURMEISTER	Wilheim	*Physique*
CARON	Cécile	*Biologie Moléculaire*
CHARLON	Claude	*Chimie Pharmacie*
DELETRAZ	Martine	*Droit Économie pharmaceutique*
DIJOUX-FRANCA	M.-Geneviève	*Pharmacognosie*
DURMONT-MEUNIER	Claire	*Virologie moléculaire structur.*
ESNAULT	Danielle	*Chimie Analytique*
FAURE	Patrice	*Biochimie C*
FAURE-JOYEUX	Marie	*Physiologie-Pharmacologie*
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	*Bactériologie-Virologie*
GEZE	Annabelle	*Pharmacotechnie Galénique*
GILLY	Catherine	*Chimie Thérapeutique*
GUIRAUD	Pascale	*Biologie cellulaire*
GROSSET	Catherine	*Chimie analytique*
HININGER-FAVIER	Isabelle	*LBSO-Biochimie C*
KRIVOBOK	Serge	*Botanique-Cryptogamie*
MORAND	Jean-Marc	*Chimie thérapeutique*
NICOLLE	Edwige	*Chimie organique*
PERA	Marie-Hélène	*Chimie organique*
PEYRIN	Eric	*Chimie Analytique Alimentaire*
PINEL	Claudine	*Parasitologie*
RAVEL	Anne	*Chimie Analytique*
RIBUOT	Diane	*Physio. Pharmaco*
RICHARD	Jean-Michel	*Chimie Toxico-Écotoxicologie*
RIONDEL	Jacqueline	*Physiologie-Pharmacologie*
TAILLANDIER	Georges	*Chimie organique*
VILLEMAIN	Danièle	*Physique Pharmacie*
VILLET	Annick	*Chimie Analytique*

SOMMAIRE

		Page N°
INTRODUCTION		08
1.	**RÔLES DU ZINC CHEZ LE SUJET ÂGÉ**	09
1.1.	LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE	09
1.1.1.	LES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE	09
1.1.2.	DÉFINITION DU VIEILLISSEMENT	10
1.1.3.	THÉORIE RADICALAIRE DU VIEILLISSEMENT	11
1.1.3.1.	Les radicaux libres : nature et origine	11
1.1.3.2.	Les peroxydations cellulaires	12
1.1.3.3.	Principaux mécanismes de production des radicaux libres *in vivo*	13
1.1.3.4.	Protection naturelle anti-oxydante	15
1.1.3.5.	Rôle des radicaux libres dans le vieillissement	18
1.1.4.	EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT	19
1.1.4.1.	Changements de la perception	19
1.1.4.2.	Changements gastro-intestinaux	22
1.1.4.3.	Changements endocriniens	23
1.1.4.4.	Changements cardio-vasculaires	24
1.1.4.5.	Changements rénaux	24
1.1.4.6.	Changements musculo-squelettiques	25
1.1.4.7.	Changements du système nerveux	25
1.1.4.8.	Changements du système respiratoire	26
1.1.1.9.	Changements du système immunitaire	26

1.2. RÔLES DU ZINC CHEZ LE SUJET ÂGÉ 27
1.2.1. RÔLES DANS L'INFLAMMATION 28
1.2.1.1. Croissance, multiplication cellulaire et cicatrisation 28
1.2.1.2. Anti-oxydant 28
1.2.2. RÔLE DANS L' IMMUNITÉ 29
1.2.3. RÔLE DANS LES FONCTIONS COGNITIVES 30
1.2.4. AUTRES RÔLES 31
1.2.4.1. Fonctions endocriniennes 31
1.2.4.2. Vision 31
1.2.4.3. Goût 31
1.2.4.3. Activité musculaire 31
1.2.4.4. Métabolisme osseux 31
1.2.4.5. Système cardio-vasculaire 32

2. STATUT EN ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE 34
2.1. INTRODUCTION 34
2.2. MÉTHODES D'ÉVALUATION DU STATUT NUTRITIONNEL DE LA PERSONNE ÂGÉE 35
2.2.1. DIFFÉRENTS TYPES DE MÉTHODES 35
2.2.2. L'ÉTUDE NFCS 35
2.2.3. LES ÉTUDES NHANES I, II ET III 36
2.2.4. L'ÉTUDE ALBUQUERQUE 36
2.2.5. L'ÉTUDE EURONUT SÉNÉCA 36
2.2.6. L'ÉTUDE GÉRONUT 37
2.3. STATUT EN ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE 37
2.3.1. INTRODUCTION 37
2.3.2. STATUT EN ZINC 38
2.3.2.1. Étude Val-de-Marne (1989) 38
2.3.2.2. Étude à Giessen (ALLEMAGNE) 39

2.3.2.3. Autres études 40

2.4. CONCLUSIONS 40

3. LES DÉFICITS EN ZINC CHEZ LE SUJET ÂGÉ 42

3.1. BESOINS EN ZINC 42

3.2. CAUSES DU DÉFICIT EN ZINC 42

3.3. EFFETS DU DÉFICIT EN ZINC 43

3.3.1. CONSÉQUENCES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE 43

3.3.1.1. Études chez l'animal 44

3.3.1.2. Études chez l'homme 44

3.3.2. CONSÉQUENCES SUR LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL 47

3.3.2.1. Zinc et cervelet 47

3.3.2.2. Zinc et phénytoïne 48

3.3.2.3. Zinc et acide valproïque 49

3.3.2.4. Zinc et alcool 49

3.3.2.5. Zinc et plomb 49

3.3.2.6. Zinc et maladies hépatiques 50

3.3.2.7. Zinc et sclérose multiple 50

3.3.2.8. Zinc et anorexie mentale 50

3.3.2.9. Zinc et maladie d'Alzheimer 51

3.3.3. CONSÉQUENCES SUR L'INFLAMMATION 54

3.3.3.1. Zinc et maladies rhumatologiques 54

3.3.3.2. Zinc et maladies ischémiques 55

3.3.3.3. Zinc et vieillissement 56

3.4. CONCLUSIONS 56

4. LES SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE 57

4.1. LES ÉTUDES DE SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC 57

4.1.1. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET IMMUNITÉ 57

4.1.1.1. Étude de Bogden et coll. en 1988 57

4.1.1.2. Étude de Bogden et coll. en 1990 58

4.1.1.3. Étude de Chandra en 1992 59

4.1.1.4. Autres études 60

4.1.1.5. Conclusions 61

4.1.2. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE 62

4.1.2.1. Zinc et athérosclérose 62

4.1.2.2. Zinc et autres maladies cardio-vasculaires 63

4.1.3. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET INFLAMMATION 64

4.1.3.1 L'étude de Simkin 64

4.1.3.2. Autres études 65

4.1.4. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET CERVEAU 65

4.2. LES SUPPLÉMENTS EN ZINC POUR LE SUJET ÂGÉ À L'OFFICINE 66

4.2.1. LES MONO-SUPPLÉMENTS EN ZINC 66

4.2.2. LES MULTI-SUPPLÉMENTS CONTENANT DU ZINC 68

4.3. CONCLUSIONS 76

CONCLUSION 78

INTRODUCTION

Le maintien des probabilités d'adaptation du sujet âgé à son environnement physique et social, et la conservation d'un état de santé et d'activité optimale sont les principaux objectifs de la santé publique.
Aider les personnes âgées à vivre chez elles le plus longtemps possible suppose une amélioration des soins à domicile, surtout quand le handicap est installé, et une excellente connaissance des facteurs déterminant le vieillissement, afin que les recommandations et les actions préventives soient les mieux adaptées.

Il semble que la nutrition conditionne pour une part importante les processus physiologiques et pathologiques du vieillissement. Les carences nutritionnelles totales ou partielles sont des causes reconnues d'accélération du vieillissement. À l'inverse, des régimes équilibrés seraient capables de réduire la fréquence des maladies liées à l'âge.
De nombreux phénomènes biologiques sont influencés par l'alimentation. Le statut vitaminique et microminéral, le vieillissement physiologique, le processus radicalaire du vieillissement, la longévité, le système cardiaque et le système immunitaire sont, en particulier, concernés.

L'avance en âge s'accompagne d'une diminution des apports énergétiques, d'une prévalence de la malnutrition et d'un vieillissement cérébral pathologique.
Chez les sujets âgés à domicile, les carences proviennent plus des vitamines et des oligo-éléments, que des protides. Il existe des déficits en zinc chez les personnes âgées; or le zinc est un oligo-élément essentiel qui a un rôle biologique très important.

Nous allons donc étudier, après avoir défini le vieillissement et rappelé la théorie radicalaire du vieillissement, les rôles du zinc chez la personne âgée, puis le statut nutritionnel en zinc des personnes âgées, les déficits en zinc chez le sujet âgé, les supplémentations en zinc, et enfin, les suppléments en zinc disponibles à l'officine pour les sujets âgés.

1. RÔLES DU ZINC CHEZ LE SUJET ÂGÉ

1.1. LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE

1.1.1. LES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE (2)

Au XIXème siècle, seulement 5% de la population atteignait l'âge de 60 ans. Une personne de 40 ans était déjà âgée et ressemblait à une personne âgée de notre époque.

Aujourd'hui, rencontrer une personne de 70 ans en bonne santé physique et psychique, autonome et vivant à domicile, n'est plus un phénomène rare. En effet, en l'an 2000, 12,2 millions de français avaient 60 ans et plus (soit 20,5% de la population globale) contre seulement 12,7% au début du XXème siècle. 4,3 millions des personnes âgées ont 75 ans et plus (soit 7,1% de la population globale) et il y a plus d'un million de personnes de plus de 85 ans. Actuellement, 1 600 000 personnes sont dépendantes, dont 550 000 lourdement dépendantes. Plus de 500 000 personnes âgées de plus de 60 ans sont hospitalisées, dont les 3/4 ont plus de 80 ans.
Les projections de l'INSEE évaluent à 21% en 2005 et 28% en 2020 la proportion des plus de 60 ans en France. En outre, la proportion des plus de 85 ans augmentera considérablement : ils seront 1 million en 2020, soit 1,7% de la population. De même le nombre des centenaires, qui atteignait 200 en 1953, est passé à 3000 en 1988 puis à 9000 en 2000 et il continue de croître; les prévisions annoncent 150 000 centenaires en 2050. Par conséquent, la population française vieillit.

Ce phénomène de vieillissement démographique est également observé dans d'autres pays industrialisés: les États-Unis auront 17 à 20% de sujets âgés en 2025 et 1 million de centenaires en 2050, contre seulement 4% de sujets de plus de 65 ans en 1900 et 12% au XXème siècle (soit 27,4 millions). La proportion des plus de 85 ans augmente aussi dans la population américaine.

Le vieillissement démographique est causé par la conjoncture de deux phénomènes:
-la baisse de la natalité et de la fécondité depuis 1975,
-la baisse de la mortalité et l'accroissement de la longévité.

B.U. - MÉD. - GRENOBLE

L'espérance de vie à la naissance a presque triplé en deux siècles. Actuellement, elle est de 75,2 ans pour les hommes et 82,7 ans pour les femmes. En l'an 2035, elle sera de 81,9 ans pour les hommes et de 89 ans pour les femmes.

1.1.2. DÉFINITION DU VIEILLISSEMENT (20)

Le vieillissement n'est pas une maladie. Il s'agit d'un phénomène physiologique, dégénératif, progressif et inéluctable. C'est aussi un phénomène multifactoriel, différentiel et inégalitaire.

En effet, les impacts du vieillissement chez le sujet âgé varient selon l'âge, le sexe, l'autonomie, l'état de santé physiologique et psychologique, les maladies chroniques, les ressources financières, l'éducation et le lieu de vie. Ainsi, les femmes vivent 7,5 ans de plus que les hommes. En 1994, les cadres vivaient également 8 ans de plus que les manœuvres. Ces écarts sont aggravés par des inégalités géographiques entre les régions françaises, inégalités moins importantes que celles observées entre les pays. En plus, l'espérance de vie sans incapacité est de 75,2 ans pour les hommes et de 82,7 ans pour les femmes. De même, les disparités de durée de vie sont plus marquées chez les pauvres que chez les personnes aisées: ainsi, une personne de 65 ans sans ressources ou malade paraîtra aussi vieille qu'une personne de 75 ans aisée ou en bonne santé. Une personne de 80 ans, autonome et en relative bonne santé, peut brutalement vieillir lors d'une pathologie intercurrente aigüe. Enfin, une personne de 65-75 ans, autonome et en bonne santé peut être comparée à un adulte plus jeune. Il n'existe donc pas un « vieillard-type », mais une multitude de personnes âgées.

Le début du vieillissement n'a pas d'âge précis. Pendant longtemps, on a considéré que l'âge de la retraite, *i.e.* 55-65 ans, marquait le début du vieillissement, mais cela ne correspond pas à la réalité. L'âge physiologique du début de la vieillesse ne peut pas être défini précisément, d'autant que le vieillissement est une notion relative.

Au niveau nutritionnel, les différences entre les sujets âgés génèrent des comportements alimentaires et des besoins variables d'un sujet âgé à un autre. Il ne faut donc pas faire un amalgame de toutes les personnes âgées. Tous les effets du vieillissement normal, ajoutés à ceux du vieillissement pathologique et aux facteurs socio-économiques, peuvent avoir un impact négatif sur le sujet âgé.

Ainsi les sujets âgés peuvent être classés dans plusieurs catégories. On distinguera les sujets en bonne santé, des sujets à risque de déficits, des sujets fragiles et des sujets institutionnalisés.

1.1.3. THÉORIE RADICALAIRE DU VIEILLISSEMENT (7, 1,9 32)

De nombreux travaux attribuent aux réactions radicalaires, survenant *in vivo*, une grande part de responsabilité dans les processus de vieillissement.

En effet, la production des radicaux libres (RL) est permanente dans les organismes vivants: la respiration cellulaire, les phénomènes de phagocytose, les réactions de détoxification, la synthèse des prostaglandines et l'action des rayonnements sont accompagnés d'une production physiologique de radicaux libres. Celle-ci est normalement limitée par l'action d'enzymes spécifiques (superoxyde dismutases (SOD), glutathion-peroxydase (GPX) et catalase) et de piégeurs de radicaux libres (vitamine C, tocophérols, flavonoïdes et carotènoïdes).

Mais une baisse des moyens de protection anti-oxydants peut expliquer en partie les phénomènes de sénescence; les réactions radicalaires entraîneraient des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et des protéines, dont l'accumulation des altérations à long terme serait la cause première des phénomènes de dégénerescence.

1.1.3.1. Les radicaux libres: nature et origine

Les radicaux libres sont des éléments chimiques, molécules ou atomes, neutres ou chargés, caractérisés par la présence d'un électron non couplé, dit célibataire, qui les rend très instables et réactifs. Ils déstabilisent d'autres molécules, les transformant en d'autres radicaux libres, initiant ainsi une réaction en chaîne.

Au niveau cellulaire, ces réactions en chaîne entraînent de nombreux effets délétères, parmi lesquels l'oxydation des acides gras constitutifs des phospholipides membranaires, la polymérisation des protéines du tissu conjonctif et les interférences sur la réplication de l'ADN. (Fig. 1)

1.1.3.2. Les peroxydations cellulaires

1.1.3.2.1. Les peroxydations des lipides

Les acides gras qui participent à la constitution des lipides membranaires peuvent fixer une molécule d'oxygène après attaque enzymatique (oxygénases), par réaction catalytique avec l'ion ferryle (Fe^{3+}) ou par rencontre avec le radical hydroxyle (°OH). Ces peroxydations lipidiques sont entretenues par la présence d'oxygène, d'ions ferreux (Fe^{2+}) complexés à des ligands activateurs et à un agent réduisant l'ion ferryle en ion ferreux (certains thiols, ascorbate...). Les lipoperoxydes formés sont rapidement décomposés en molécules plus petites, aldéhydes et hydrocarbures, puis en lipofuscines et pigments céroïdes (pigments de la sénescence tissulaire). Les membranes peroxydées perdent leurs propriétés semi-perméables, ce qui entraîne des altérations plus ou moins étendues, essentiellement cytoplasmiques.

1.1.3.2.2. Oxydation de l'ADN

Au niveau des acides nucléiques, les radicaux lipidiques (ROO°) et le radical hydroxyle attaquent principalement la thymine, la guanine et le désoxyribose. Des pontages surviennent, entre les bases puriques principalement, et inhibent les mécanismes de réplication.

1.1.3.2.3. Oxydation des protéines

Les radicaux libres agissent particulièrement sur les protéines soufrées (nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport), qui sont ainsi oxydées et inactivées. Cela entraîne des altérations importantes du métabolisme cellulaire. Les protéines du tissu conjonctif subissent aussi l'action des radicaux libres, induisant une sclérose et une fibrose de ce tissu.

1.1.3.3. Principaux mécanismes de production des radicaux libres *in vivo*

1.1.3.3.1. Production contrôlée de radicaux libres *in vivo*

1. La phagocytose :

In vivo, ce sont principalement les granulocytes activés par des stimuli immunologiques ou par des cytokines, et à un degré moindre les monocytes et les macrophages, qui produisent des radicaux libres et des espèces oxygénées excitées.

La NADPH-oxydase membranaire fournit des quantités importantes d'anions superoxyde, grâce au NADPH apporté par le shunt des pentoses. L'anion superoxyde va former de nombreuses espèces oxydantes: l'acide hypochloreux (HClO), l'oxygène singulet ($^1O_2$), le radical hydroxyle et des chloramines (R-NH-Cl). Les espèces oxydantes attaquent les cellules endothéliales des tissus sous-jacents.

2. La synthèse des prostaglandines :

La cyclo-oxygénase et les lipo-oxygénases, enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, sont aussi à l'origine de radicaux libres. La cyclo-oxygénase, par l'intermédiaire de la formation d'époxydes, active des substances pro-carcinogènes. Au cours de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes, la production de radicaux libres favoriserait la synthèse de thromboxane A_2, agent pro-agrégant, au détriment de la prostaglandine, anti-agrégante et vasodilatatrice. (Fig 2)

phase d'initiation:

$R{:}H \rightarrow R^\circ + H^\circ$

$R{:}H + OH^\circ \rightarrow R^\circ + H_2O$

phase de propagation:

$R^\circ + A{:}H \rightarrow R{:}H + A^\circ$

$R^\circ + O_2 \rightarrow ROO^\circ$

$ROO^\circ + R{:}H \rightarrow ROOH + R^\circ$

phase de terminaison:

$R^\circ + R^\circ \rightarrow R{:}R$

$RO^\circ + R^\circ \rightarrow ROR$

$ROO^\circ + ROO^\circ \rightarrow ROOR + O_2$

Fig 1: Les réactions en chaîne

3. Les autres mécanismes :

La respiration cellulaire, les réactions de détoxication (faisant intervenir les oxydases et les cytochromes P450) et les radiations ionisantes de la lumière (rayons X, rayons gamma) interviennent en plus faible quantité dans ces phénomènes physiologiques de production de radicaux libres.

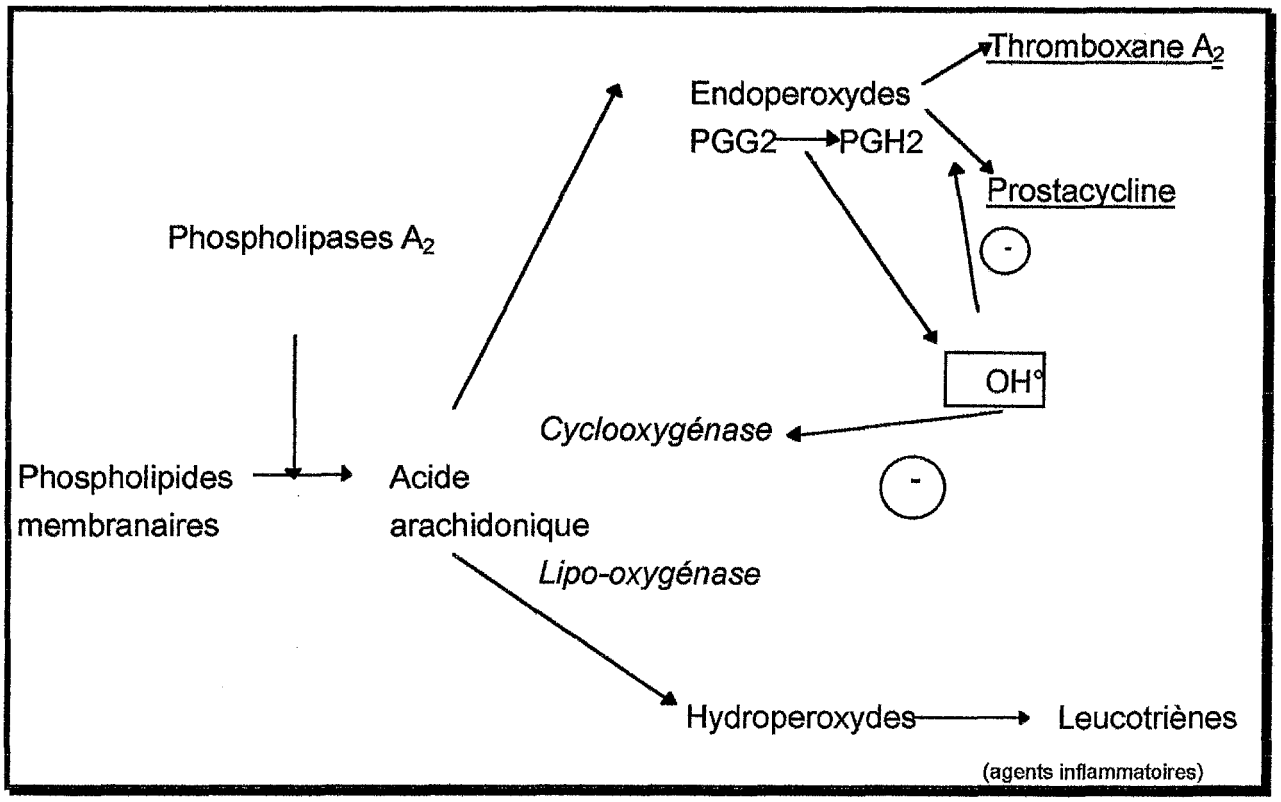


Fig 2: Radicaux libres et hyperagrégation plaquettaire

1.1.3.3.2. Production pathologiques de radicaux libres *in vivo* : ischémie-reperfusion

-Les rayons ultraviolets, les radiations ionisantes, l'alimentation, ainsi que de nombreux polluants atmosphériques et agents toxiques (ozone, médicaments), sont à l'origine de la transformation de l'oxygène moléculaire et de la peroxydation lipidique. Il existe aussi une production radicalaire endogène par les cellules de la défense immunitaire et les cellules inflammatoires. Les radicaux libres jouent ainsi parfois un rôle prépondérant dans de nombreuses affections.

-La surproduction de radicaux libres au cours des ischémies aigües des états de choc ou de contusions traumatiques représente l'une des causes principales des lésions cellulaires. L'anoxie prolongée suivie d'une réoxygénation entraîne une altération de la chaîne respiratoire et un dysfonctionnement des pompes calciques, par l'intermédiaire de la baisse de l'adénosine triphosphate (ATP). Ces troubles provoquent une production d'anions superoxyde et l'activation de certaines protéases et de la xanthine-deshydrogénase, d'où une rentrée massive d'ions calcium, une flambée des réactions radicalaires, des peroxydations de lipides et d'ADN, aboutissant à des altérations membranaires et à la mort cellulaire. Les radicaux libres vont agir sur les acides gras libres, entraînant une vasoconstriction, une agrégation des plaquettes et ils

vont eux-même activer les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles, qui vont adhérer à l'endothélium vasculaire et produire des radicaux libres supplémentaires. (Fig 3)

1.1.3.4. Protection naturelle anti-oxydante

Face à l'agression oxydante, il existe un système de défense anti-oxydant qui comprend des substances enzymatiques et non enzymatiques, présentes au niveau intracellulaire et/ou extracellulaire. La production d'espèces toxiques durant l'activation de l'oxygène peut avoir des effets délétères sur les cellules, d'où la présence, sur les lieux même de cette activation, d'agents et de systèmes protecteurs efficaces.

Le zinc joue un rôle important dans ce système de protection, soit en stabilisant à la forme active des enzymes anti-oxydants: les superoydes dismutases, soit en tant que piègeur de radicaux libres.

1.1.3.4.1. Les superoxyde dismutases

1. Nature et rôles:

La première SOD a été découverte en 1968 par McFord et Fridovich. On en répertorie actuellement plus de 2 500. Elles sont répandues dans toutes les cellules vivantes.

La SOD favorise l'élimination de l'anion superoxyde en multipliant par mille sa vitesse de dismutation. De ce fait, elle représente un mécanisme de protection contre les effets délétères de ce radical, susceptible de se former *in vivo* à partir de l'oxygène atmosphérique. Elle apparaît indispensable à la survie des êtres vivants. Cependant, en favorisant la biosynthèse de peroxyde d'hydrogène, la SOD pourrait, en présence de fer, faciliter la formation du radical hydroxyle et donc, exacerber la toxicité de l'oxygène, au lieu de la réduire. Mais les organismes disposent d'autres enzymes (catalase et GPX), susceptibles de réduire le peroxyde d'hydrogène avant la production de radical hydroxyle.

La SOD a donc bien un rôle capital dans la prévention des effets toxiques, qui peuvent résulter d'une exposition à une atmosphère oxygénée, mais cet effet bénéfique nécessite la co-existence d'un équipement enzymatique supplémentaire de "détoxication" du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Une augmentation isolée de la SOD peut se révéler néfaste en diminuant la production du radical hydroperoxyde (°H_2O), susceptible d'inhiber la propagation du processus de lipoperoxydation et en compromettant l'équilibre entre les différentes formes radicalaires

provenant de l'activité optimale des différentes enzymes de protection impliqués dans le métabolisme de l'oxygène.

2- Pluralité des SOD:

- La SOD cytosolique est caractérisée par la présence de Cu^{2+} (indispensable à l'activité) et de Zn^{2+} (indispensable au maintien de la structure et à l'activité). Cette SOD cupro-zincique (Cu-Zn-SOD) est particulièrement abondante dans les hématies des cellules eucaryotes.

- Il existe aussi une Cu-Zn-SOD extracellulaire, formée par un tétramère et une SOD à fer présente dans la plupart des bactéries aérobies.

Quelque soit le métal contenu dans la SOD, celui-ci se trouve réduit puis réoxydé au cours de la dismutation de l'anion superoxyde que l'enzyme catalyse.

1.1.3.4.2. Zinc anti-oxydant

-Les systèmes de protection enzymatique peuvent être dépassés en cas de surproduction de radicaux libres; la neutralisation des différentes espèces radicalaires peut alors s'effectuer par des piégeurs de radicaux libres. Ces systèmes sont à la fois cytosolique et membranaire et sont représentés par les vitamines A, C et E, certains acides aminés (la méthionine, la cystéine, la taurine et surtout le glutathion), certains oligo-éléments (le sélénium, le zinc et le cuivre), des métalloprotéines (la céruléoplasmine et la transférine), les flavonoïdes (le tocophérol), le carotène.

-Le zinc est un piègeur de radicaux libres important dans l'organisme. Il participe à la lutte contre un excès de radicaux libres de l'oxygène en intervenant directement sur les réactions non enzymatiques catalysées par le fer, telle que la réaction de Fenton qui produit le radical hydroxyle.

Non seulement le zinc l'inhibe directement, mais il empêche l'absorption gastro-intestinale du fer et il protège les groupes thiols de l'action oxydante du fer. Il induit également la production intracellulaire de protéines anti-oxydantes, les métalloprotéines, et diminue la production des radicaux oxygénés par les macrophages et les polynucléaires.

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow {}^{\circ}OH + OH^- + Fe^{3+} \text{ (réaction de Fenton)}$$

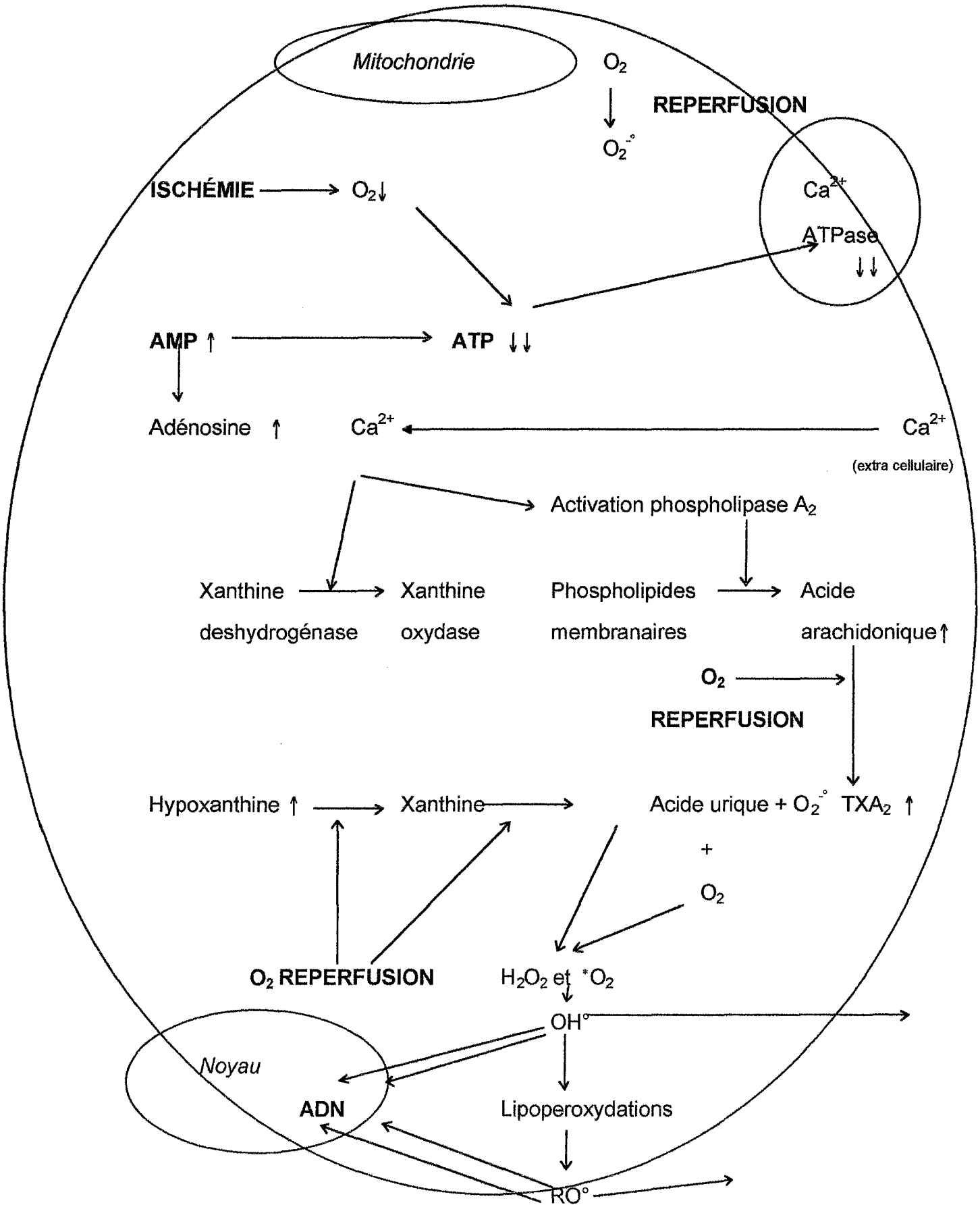


Fig 3: **Métabolisme cellulaire au cours des syndrômes d'ischémie-reperfusion**

1.1.3.5. Rôle des radicaux libres dans le vieillissement

Harman (1956) a établit une théorie du vieillissement basée sur une dégradation cellulaire excessive causée par des produits d'oxydation liés à la formation de radicaux libres durant la respiration. Cutler a légèrement modifié cette théorie ultérieurement.

1.1.3.5.1. Arguments de la théorie radicalaire

1. Parallélisme entre l'espérance de vie et la teneur (variable selon les espèces) des tissus en enzymes et en agents anti-oxydants et importance de la SOD.

On a démontré que l'activité des enzymes impliqués dans la régulation de radicaux libres diminuent avec l'âge. Il existe des corrélations entre les concentrations en SOD et la longévité et, inversement, entre le vieillissement et une SOD défective. Ceci est montré dans la trisomie 21, ou syndrome de Down, dans laquelle le vieillissement est accéléré du fait d'un excès de SOD. Le gène de la SOD est porté par le chromosome 21.

2. Effets bénéfiques de certains anti-oxydants dans l'apport alimentaire.

3. Démonstration de l'augmentation des processus lipoperoxydatifs en fonction de l'âge par l'étude des lipofuscines et des pigments céroïdes provenant de la peroxydation lipidique. La lipidoperoxydation forme des produits de dégradation, tels que les aldéhydes et les alcanes, qui augmentent avec l'âge. Cela suggère une relation étroite entre le métabolisme oxydatif des constituants cellulaires et le vieillissement.

1.1.3.5.2. Mécanismes d'action des radicaux libres dans le vieillissement

1. Altération de l'ADN mitochondrial par la production de radicaux libres au sein de la chaîne respiratoire.

Les radicaux libres se forment dans les mitochondries au cours de troubles du fonctionnement survenant dans la chaîne de transport des électrons et ils altèrent l'ADN de ces organelles, ce qui expliquerait la raréfaction des mitochondries dans les cellules âgées et la chute des capacités énergétiques de ces cellules.

2. Altération de l'ADN nucléaire par la formation de radicaux libres au cours de la radiolyse, conséquence de l'exposition à la radioactivité naturelle et aux rayons cosmiques.

L'usure entraînerait des altérations du codage, puis la dégénérescence des cellules hautement différenciées et l'apparition de phénomènes auto-immuns. Elle aboutirait donc à l'altération de l'expression des gènes, à des mutations ponctuelles et à d'autres troubles dûs à l'altération de l'ADN.

3. Phénomène d'ischémie et d'altération vasculaire.

Après des spasmes artériels, des troubles biochimiques caractéristiques de l'ischémie-reperfusion surviendraient. Leur répétition entraînerait l'apparition de foyers micro-nécrotiques multiples. Ceci est confirmé par la présence de céroïdes et de lipofuscines dans les lésions athéroscléreuses. De tels mécanismes pourraient intervenir dans la dégénérescence cérébrale au cours de la maladie d'Alzheimer.

1.1.4. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT (2, 7)

Le déclin physiologique commence en fait dès l'âge de 30 ans et se produit à tous les niveaux (moléculaires, cellulaires, physiologiques ou psychologiques) et à des vitesses variables selon les individus.

En plus de ces effets visibles sur le visage et le corps, il consiste en des changements au niveau de l'eau totale, de la perception, des systèmes gastro-intestinal, endocrinien, cardio-vasculaire, rénal, musculo-squelettique, nerveux, respiratoire et immunitaire.

1.1.4.1. Changements de perception (2)

La vision, l'ouïe, l'odorat et le goût sont essentiels pour le plaisir de manger quelque soit l'âge de l'individu. Or ces sens sont souvent pertubés par le vieillissement et cela constitue une plainte fréquente chez les personnes âgées. Cette diminution du goût et de l'odorat entraîne une dépréciation de la nourriture et en conséquence, une perte de l'appétit. Une faible audition peut interférer avec la socialisation au moment des repas et une vision affaiblie peut entraver la procuration et la préparation de la nourriture.

1. La vision

Les yeux deviennent incapables de s'adapter facilement à la diminution de la lumière et à focaliser, ce qui va gêner la personne âgée pour faire ses courses et pour préparer ses repas. En plus, la personne âgée ne va plus aller au restaurant, car l'éclairage est tamisé ou aux chandelles.

La personne âgée a en plus beaucoup de difficultés à distinguer les couleurs, ce qui diminue l'attrait des repas.

2. L'odorat

L'acuité de l'odorat est diminuée chez les personnes âgées.

3. L'ouïe

La perte de l'audition va provoquer chez la personne âgée une répugnance à aller manger en groupe ou dans des lieux publics à cause du niveau élevé du bruit de fond sonore.

La multitude de changements naturels et pathologiques qui apparaissent dans la cavité buccale au cours du processus de vieillissement peut avoir des effets importants sur la capacité à mâcher et/ou à avaler des personne âgée.

4. Le goût

* Les glandes salivaires et les papilles gustatives:

La baisse du renouvellement des papilles gustatives et la diminution du nombre de bourgeons du goût, combinée à leur atrophie et à la perte de papilles gustatives, sont responsables d'une altération du goût chez la personne âgée, avec diminution de la sensibilité au goût doux, salé, amer et acide.

L'involution des glande salivaires, associée à la déshydratation du sujet âgé, entraîne une sécheresse buccale et aggrave l'altération du goût. La salive produite par les glandes salivaires, étant plus rare et moins visqueuse, entraîne à la fois des troubles de mobilité de la langue et des troubles de la mastication, d'où des problèmes au niveau de l'initiation de la déglutition.

L'amincissement du tissu des gencives, combiné au rétrécissement du tissu conjonctif et à l'atrophie du mucus oral, peut altérer les récepteurs sensoriels, causant des douleurs et des irritations par les aliments, d'où l'élimination de certains produits alimentaires.

Certains médicaments (psychotropes, atropiniques...) et certaines maladies présentant une atrophie gustative (dénutrition, carence en zinc et/ou en niacine...) altèrent aussi le goût du sujet âgé.

* La dentition:

La dentition des sujets âgés est souvent mauvaise. Les dents peuvent être cariées, infectées, douloureuses ou absentes:
-approximativement, la moitié des américains ont perdu leurs dents après 65 ans,
-les 2/3 des sujets âgés américains de plus de 75 ans ont perdu plus de la moitié de leurs dents.

Les changements ostéoporotiques dans l'os alvéolaire des mandibules sont la principale cause de la perte des dents. La résorption de l'os peut aussi être une cause de changement de structure, si bien que l'efficacité de la mastication, avec les dents ou une prothèse dentaire, est diminuée chez la personne âgée.

La mauvaise dentition induit des difficultés pour mastiquer les aliments, des périodontopathies, des dentiers mal posés ou des surfaces dentaires altérées. Pour diminuer la douleur et la gêne pour manger, les sujets âgés modifient leurs choix alimentaires en remplaçant des aliments nutritifs par des aliments non fibreux et doux, ce qui provoque un changement de ration alimentaire responsable, à son tour, de troubles gastro-intestinaux.

* La nutrition:

L'alimentation des personnes âgées est souvent monotone ou peu sapide, ce qui constitue aussi une cause d'altération du goût lors du vieillissement.

Une étude nationale aux États-Unis de 2800 personnes de plus de 65 ans a montré que 40% des sujets âgés n'avait pas assez d'argent pour vivre et que cela leur posait des problèmes tels, qu'ils sont limités dans l'achat des aliments en qualité et en quantité et qu'ils n'ont pas les aménagements adéquats pour stocker et préparer la nourriture.

En plus, les préférences alimentaires et les habitudes des sujets âgés sont souvent basées sur leurs origines ethniques, leurs cultures, leurs traditions familiales et leurs coutumes religieuses. Ces habitudes deviennent moins souples avec l'âge, ce qui conduit à un mécontentement de la personne âgée si elles sont modifiées, en particulier dans les établissements de soins.

L'élimination d'un aliment en raison des effets désagréables liés à leur apport, comme la diarrhée, peut limiter l'ingestion d'aliments riches en nutriments.

1.1.4.2. Changements gastro-intestinaux (2, 7, 22)

Un quart des admissions dans les services de gériatrie et la plus grande partie de la morbidité et de la mortalité sont liés à des troubles gastro-intestinaux. L'altération du système gastro-intestinal peut diminuer l'efficacité de la digestion au niveau de l'absorption, de l'utilisation ou de l'excrétion des nutriments. La plupart des altérations sénescentes des tissus et des fonctions du tube digestif sont attribuables à l'athéromatose des vaisseaux périphériques, à l'atrophie épithéliale, à la dégénérescence des tissus conjonctifs et à celle des systèmes nerveux entériques et autonomes.

1. L'intestin

La motricité intrinsèque est diminuée. La constipation est la plainte la plus fréquente des personnes âgées. Cette diminution de la fonction intestinale a pour origine un apport insuffisant en liquides, un régime alimentaire trop pauvre en fibres, un manque d'activité physique, une altération de la mobilité gastro-intestinale, une faiblesse des muscles abdominaux et pelviens, une diminution de la perception sensorielle et un manque d'attention de la part de la personne âgée à répondre au réflexe de défécation.

La constipation chronique peut aussi être dûe à d'autres facteurs associés à l'âge: faible dentition, apport alimentaire inadéquat, apport liquidien trop faible, perte du tonus intestinal musculaire, trouble de la défécation, abus de laxatifs, médications, maladies aiguës et chroniques (accidents cardio-vasculaires, maladie de Parkinson, diverticulose, maladie de Crohn, cancer ou étranglement de l'intestin).

Le tube digestif présente une légère diminution de l'absorption des nutriments avec l'âge, mais il reste efficace en l'absence de maladie sérieuse, car sa capacité d'absorption est largement supérieure aux besoins.

2. L'estomac

Une diminution des sécrétions gastriques, d'acide chlorhydrique, de pepsine, de facteur intrinsèque et de mucus se produit en raison de l'atrophie gastrique, favorisant ainsi l'apparition d'une pullulation microbienne dans l'estomac. En particulier, la sécrétion de la cholécystokinine est diminuée induisant une anorexie chez le sujet âgé.

L'évacuation gastrique est altérée, ce qui entraîne une augmentation des reflux gastro-oesophagiens.

3. Le pancréas

La sécrétion pancréatique, essentiellement exocrine, est un peu diminuée, provoquant une moins bonne tolérance aux repas gras ou abondants.

La sensiblité à l'insuline est moins efficace, ce qui favorise l'intolérance au glucose et l'insulino-résistance. Au cours du diabète, l'attaque radicalaire entraîne une augmentation des lipoperoxydations avec atteinte des cellules β des îlots de Langerhans.

4. Le foie

La fonction hépatique est globalement correcte, à l'exception de l'activité enzymatique, dont l'activité microsomiale qui est amoindrie avec l'âge. Cette activité est essentielle pour certaines thérapeutiques. Le débit splanchnique est diminué au cours de la vieillesse.

5. La vésicule biliaire

Des anomalies de la vésicule biliaire apparaissent au cours du vieillissement.

1.1.4.3. Changements endocriniens (2)

1- Altération progressive de la fonction sécrétoire des glandes endocrines:

-diminution des taux de tri-iodothyronine circulante, d'où diminution de l'activité fonctionnelle de la thyroïde; mais ces altérations ne sont pas directement responsables de la baisse du niveau de base métabolique qui est fréquemment observée chez la personne âgée,

-diminution des concentrations sanguines de la testostérone et des androgènes, ce qui diminue leur rôle d'anabolisant protéique,

-diminution de taux sanguins d'estrogènes,

-diminution de la sécrétion de l'aldostérone,

-diminution du taux d'hormone parathyroïde (PTH),

-baisse de l'activité du système hypothalamo-pituitaire.

2- Intolérance au glucose:

La tolérance au glucose est progressivement et graduellement altérée du fait de:

-la déficience de la sécrétion de l'insuline en réponse à la charge de glucose,

-la diminution de la sécrétion postprandiale de l'insuline,

-la diminution de la réponse tissulaire à l'insuline.

Ces altérations entraînent progressivement une insulino-résistance.

1.1.4.4. Changements cardio-vasculaires (2, 39)

La pression sanguine augmente avec l'âge, le coeur s'hypertrophie peu à peu et la contractilité du myocarde et le rendement cardiaque diminuent progressivement. On observe des remaniements du tissu nodal, une calcification des valves et une perte de l'élasticité du myocarde. Cela entraîne une diminution du débit cardiaque, une baisse de la tolérance à l'effort, une augmentation des résistances artérielles périphériques, une augmentation des chiffres tensionnels, un accroissement du risque de surcharge athéromateuse et des troubles du rythme et de la conduction. Ces changements peuvent restreindre la capacité du système cardio-vasculaire à s'adapter facilement à une activité physique ou à un stress émotionnel.

La capacité maximale de prise d'oxygène, c'est-à-dire la capacité du système cardio-vasculaire à délivrer de l'oxygène aux muscles en travail et la capacité de ces muscles à l'utiliser, est uniformément diminuée du fait de l'inactivité de la personne âgée et de la perte de matière grasse.

1.1.4.5. Changements rénaux (2, 39)

Le système rénal devient moins efficace avec le temps, induisant une utilisation incorrecte des nutriments.

Au niveau de la structure et de la fonction du rein, le vieillissement physiologique entraîne une diminution des sécrétions de rénine, d'aldostérone et du flux sanguin rénal, une baisse de la réceptivité des récepteurs tubulaires à l'Anti Diuretic Hormone (ADH), une sclérose diffuse du tissu intersticiel et des tubules. Ces changements provoquent une perte de néphrons fonctionnels, une incapacité à concentrer les urines, une baisse de capacité à retenir le sodium, une diminution du taux de la filtration glomérulaire et de la clearance à la créatinine, une inefficacité du transport des protéines résiduelles du métabolisme protidique, d'où une augmentation de l'urémie avec l'âge.

Il est recommandé aux personnes âgées de boire au moins 1 litre d'eau par jour afin de fournir à l'organisme un apport de liquide suffisant pour une fonction physiologique normale.

1.1.4.6. Changements musculo-squelettiques (2, 39)

La vieillesse s'accompagne d'une perte de la densité osseuse, de changements au niveau des articulations porteuses ou non du poids, d'une diminution du nombre et de la taille des fibres musculaires et d'une diminution de l'activité des cellules musculaires.

Ces changements provoquent à leur tour une perte de la force musculaire, une tendance à chuter, une fragilité osseuse et une diminution progressive du poids corporel avec augmentation de la masse graisseuse au dépends de la masse maigre et de l'eau intra et extra-cellulaire.

Cette diminution du poids corporel affecte également les tissus métaboliquement actifs, essentiellement les muscles, peu les organes, et concerne aussi le taux métabolique de base. Les grandes fonctions organiques sont préservées, mais la réserve d'acides aminés est fortement diminuée. Les études de Rudman puis de Sarwar (qui a comparé des sujets jeunes de 30-35 ans des sujets âgés de 80-89 ans) montrent que les taux plasmatiques des acides aminés essentiels sont diminués chez les sujets âgés. Katz établit que cette baisse est encore plus importante chez les sujets âgés en institution que chez ceux qui vivent à leur domicile et il met en évidence que les besoins sont très augmentés en cas d'hypercatabolisme.

Les mesures anthropométriques (poids, BMI = P/T^2, plis cutanés) pour l'étude du statut nutritionnel du sujet âgé sont des indicateurs d'autant plus fiables que le sujet âgé regagne difficilement le poids perdu après une maladie ou un stress (traumatisme, deuil...). Une perte de poids inexpliquée est donc un bon indice de morbidité ou de mortalité.

Mais, la perte des masses musculaires et cellulaires n'est pas synonyme d'évolution inéluctable:

-un sujet âgé de plus de 65 ans a les mêmes besoins énergétiques qu'un adulte jeune avec un activité identique,

-les sujets très âgés ont des besoins énergétiques, en particulier protéiques, supérieurs, car leur rendement métabolique est moins efficace que celui des sujets âgés.

1.1.4.7. Changements du système nerveux (39, 21)

Le cerveau perd 7 à 8% de sa masse et 10 à 15% de son volume entre 20 et 85 ans. Après 40 ans, 100 000 neurones disparaissent quotidiennement. Le débit cérébral diminue. Mais le cerveau âgé sans affection cérébrale conserve sa sensibilité à l'oxygène et maintient l'auto-régulation de son lit vasculaire. Les fibres nerveuses se

démyélinisent au cours du vieillissement. Le métabolisme des neurotransmetteurs est pertubé, particulièrement le système dopaminergique. Ces altérations peuvent entraîner des difficultés d'adaptation motrice, cognitive et intellectuelle, des troubles de l'équilibre, une lenteur, une presbymnésie, une baisse de la vigilance diurne et des troubles du sommeil.

La démence est un problème de santé majeur aux États-Unis. Entre 1% et 6% des sujets âgés de plus de 65 ans ont une démence sévère et 2% à 15% ont une démence légère. Après 80 ans, la fréquence est plus élevée, entre 20% et 36%. Approximativement la moitié des malades dans les maisons de soins ont une démence. C'est un syndrôme caractérisé par un trouble de la mémoire (à long terme et à court terme) et d'autres fonctions de la connaissance. Il y a de nombreuses causes de démences: la maladie d'Alzheimer (50-60%), les multiples infarctus (5-15%), l'alcoolisme (5-10%), les médicaments, les toxiques et les infections (3%), les troubles métaboliques, endocriniens et nutritionnels (5%), les tumeurs du cerveau (3%), et l'hydroencéphale (3%).

1.1.4.8. Changements du système respiratoire (39)

La surface pulmonaire diminue d'environ 0,25 m^2 par an. L'amincissement des espaces intervertébraux et la cyphose dorsale entraînent une baisse de la hauteur thoracique, mais augmentent sa circonférence antéropostérieure.

La vieillesse provoque également une faiblesse des muscles respiratoires et une calcification des cartilages osseux.Ces changements peuvent induire à leur tour une perte de mobilité et de compliance thoracique, ce qui provoque une hypoventilation alvéolaire. Il existe alors un risque de diminution des capacités vitales: les débits expiratoires, la pression de l'oxygène artériel et la capacité ventilatoire maximale sont diminués, le volume résiduel et les apnées obstructives du sommeil sont augmentés.

1.1.4.9. Changements du système immunitaire (39, 20)

Au cours de la vieillesse, il y a une involution du thymus et de la moelle osseuse, une baisse de la prolifération des lymphocytes et une perte d'efficacité des macrophages.

Dans l'étude Albuquerque, une diminution des réponses d'hypersensibilité retardée (HSR) aux tests antigéniques cutanés et des réponses aux mitogènes comme la phytohémagglutinine (PHA) et une augmentation des auto-anticorps circulants et des complexes immuns circulants (CIC) est notée chez les sujets âgés sains par rapport à des adultes plus jeunes. Il n'existe pas de différence au niveau des réponses à la PHA

et aux tests cutanés entre les sujets âgés sains et les sujets âgés malades chroniques, ce qui suggère que le principal déterminant de la diminution de l'immunité chez les sujets âgés est l'âge lui-même et non pas les maladies associées à l'âge. Parmi la population âgée de 65 à 94 ans, il y a une diminution significative de la réponse à la PHA avec l'âge.

D'autres études ont aussi noté que des corrélations existent entre les mesures de la réponse cellulaire immune (réponse aux mitogènes et tests cutanés) et les manifestations d'auto-immunité (CIC ou auto-anticorps) chez les sujets âgés.

Ces altérations peuvent entraîner une immunodéficience relative, une diminution de l'immunité cellulaire et une augmentation des phénomènes d'auto-immunité.

1.2. RÔLES DU ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGEE (18)

Le zinc est indispensable au niveau biochimique. Il intervient dans plus de 200 réactions enzymatiques en tant que constituant essentiel d'un grand nombre de métallo-enzymes, dans lesquels il exerce un rôle catalytique, structural ou régulateur, ce qui explique son importance et la grande variété de ses fonctions dans l'organisme. En dépit de faibles taux en zinc dans la plupart des organes, les métallo-enzymes à zinc sont largement répandues dans les tissus et ont des fonctions majeures dans de nombreux processus physiologiques.

Par l'intermédiaire de ces métallo-enzymes, le zinc intervient sur le métabolisme glucidique (néoglucogén_se et glycolyse), sur le métabolisme des lipides (absorption intestinale des triglycérides et de l'acide linoléique, transformation de l'acide linoléique en acide linolénique, synthèse des prostaglandines, synthèse des endoperoxydes, précurseurs des prostaglandines), sur le métabolisme des protides (bioactivation d'enzymes telles que l'enzyme rénale de conversion, intervention dans le fonctionnement des acides ribonucléiques (ARN) polymérases de nombreuses cellules eucaryotes et des ADN polymérases ARN dépendantes), sur la sécrétion et l'activité des hormones (cofacteur des enzymes de synthèse, stabilisateur de la structure tertiaire d'hormones peptidiques dont l'insuline, activateur des récepteurs aux stéroïdes).

Toutes ces propriétés biochimiques font intervenir le zinc dans de nombreux processus physiologiques. Aussi, les carences de cet oligo-élément peuvent elles avoir des manifestations cliniques de gravité variable. (Fig 4)

1.2.1. RÔLE DANS L'INFLAMMATION (18)

1.2.1.1. Croissance, multiplication cellulaire et cicatrisation

Le zinc joue un rôle dans l'activité des enzymes-clés de la synthèse des acides nucléiques, ce qui explique son rôle sur la croissance, la multiplication cellulaire et la cicatrisation. L'expression des gènes est commandée par des protéines ou des facteurs de transcription, qui permettent de pénétrer dans l'ADN au niveau d'un gène pour l'ouvrir et permettre sa lecture par les ARN-polymérases. Certaines de ces protéines, très importantes dans la régulation des gènes, sont des protéines à doigts de zinc, qui ont dans leur séquences des cystéines et des histamines régulièrement espacées. Ces acides aminés fixent le zinc et ainsi donnent la structure opérationnelle de l'ADN en hélice α. Le zinc participe également aux protéines des récepteurs des stéroïdes et de l'acide rétinoïque, ce qui explique son rôle dans la multiplication cellulaire.

Ces processus physiologiques sont diminués ou stoppés en cas de carence ou de complexation du zinc (brûlures étendues, ulcères de jambes, plaies importantes). Le zinc est nécessaire à l'intégrité des tissus cutanés, en raison de son effet sur la protéosynthèse (kératine et collagène), de son effet favorisant sur la prolifération des fibroblates et de son antagonisme avec le cuivre sur la réticulation du collagène.

1.2.1.2. Anti-oxydant

Les plus importantes fonctions du zinc sont liées à son rôle antioxydant et à sa participation au système de défense antioxydant. Le zinc a un effet protecteur contre les radicaux libres, du fait de son rôle dans l'activité et le maintien de la structure de la Cu-Zn-SOD. Comme il a une action directe sur les réactions non enzymatiques catalysées par le fer et comme il inhibe aussi l'absorption intestinale du fer, il protège les groupes thiols de l'action oxydante du fer. Il induit la production intracellulaire de protéines anti-oxydantes, les métallothionines. Le zinc entre donc dans le processus de détoxification de l'organisme. La carence en zinc provoque des dégradations oxydatives, rappelant les effets produits par l'action des radicaux libres.

Le zinc inhiberait la propagation des radicaux libres en augmentant la synthèse de metallothionine. Dans ce cas, la métallothionine agirait comme un nettoyeur de radicaux libres protégeant les membranes cellulaires. Dans d'autres études, il y aurait une interrelation entre le zinc et la vitamine E pour cette action.

Kim suggère que le rôle du zinc en tant qu'anti-oxydant doit être revu. Plusieurs études montrent une altération de l'absorption des vitamines liposolubles E et A, probablement à cause de la formation anormale des chylomicrons dans les entérocytes dans la carence en zinc. En conséquence, certains désordres oxydants dans la carence en zinc chez l'animal peuvent être liés à un statut anormal en vitamine E durant la carence en zinc. Ainsi dans de nombreux cas, la supplémentation en vitamine E peut prévenir quelqu'unes de ces lésions.

1.2.2. RÔLE DANS L'IMMUNITÉ (20, 14, 41)

Le rôle du zinc dans l'immunité chez l'homme a été prouvé par l'étude d'une maladie métabolique dûe à un défaut d'absorbtion du zinc, l'acrodermatite entéropathique. Cette maladie entraîne une carence en zinc potentiellement mortelle du fait de l'immuno-déficience qu'elle induit. Elle peut être traitée par la supplémentation en zinc.

Les résultats de nombreuses études nutritionnelles laissent supposer que le zinc alimentaire a une influence sur les réponses immunitaires. Les effets des micronutriments anti-oxydants alimentaires dans l'augmentation de l'incidence des cancers supportent cette hypothèse. Si les personnes âgées en bonne santé ne présentent qu'une baisse modérée des réponses immunes basales, lors d'une agression (stress ou infection), les capacités d'adaptation de leur système immunitaire sont très affectées, pouvant conduire à un déficit immunitaire. Cet état limite de l'immunité chez la personne âgée peut être pertubé par une pathologie sous-jacente ou une carence nutritionnelle, toutes deux fréquentes à cet âge. Comme les carences nutritionnelles peuvent être associée à des déficits en zinc, le zinc alimentaire peut concourrir aux pathologies immunologiques du sujet âgé.

Le zinc participerait à la régulation de l'immunité par son rôle dans le maintien de l'activité biologique de la thymuline et dans les ARN et ADN-polymérases impliquées dans l'expression des gènes de la différenciation et de la prolifération cellulaire, des médiateurs et des régulateurs de la réponse immune.

Le rôle du zinc dans la synthèse des acides nucléiques explique en partie son action sur la prolifération lymphocytaire. Il exerce, en plus, un effet mitogène direct sur les lymphocytes en culture et a un rôle adjuvant en présence de mitogènes.

Il est un cofacteur de l'interleukine 2 (IL-2), des lymphokines et des cytokines et il est nécessaire à l'activité de la thymuline et de la nucléotide phosphatase, qui assure la

prolifération et la fonction des lymphocytes T. La thymuline en présence de zinc entraîne l'activation des lymphocytes T. La sécrétion de l'interleukine 2 par ces lymphocytes stimulés provoque une forte baisse du zinc des os et du plasma et une forte augmentation du zinc dans le foie et les cellules immuno-compétentes.

Comme tous les anti-oxydants, le zinc renforce l'immunité cellulaire, qui peut être très diminuée par le stress oxydant du fait de la grande sensibilité des lymphocytes T aux radicaux libres.

1.2.3. RÔLE DANS LES FONCTIONS COGNITIVES (19, 21, 6)

L'étude Albuquerque de 1979 suggère que le statut nutritionnel peut influencer le statut cognitif.

De nouvelles découvertes suggèrent que des carences nutritionnelles sévères ou modérées en zinc chez le vieillard institutionnalisé peuvent mener à des changements du statut mental. On ne sait pas encore si une carence modérée produit des détériorations subtiles dans la fonction cognitive. La question est importante, car même une démence modérée est associée avec une augmentation frappante de la mortalité chez le vieillard.

La croissance du cortex cérébral est influencée par la disponibilité en zinc, nécessaire à la synthèse du facteur de croissance neuronale (NGF). La carence en zinc s'accompagne d'anomalies de la synthèse du tryptophane, de la synthèse endogène des acides gras polyinsaturés, du nombre de neurones et du volume du cerveau. On note une diminution de la zincurie chez les sujets atteints de troubles mentaux, en particulier dans la maladie d'Alzheimer. Il existe aussi une association entre le syndrome de Down (ou trisomie 21) et la maladie d'Alzheimer: de nombreuses études suggèrent que le gène de la maladie d'Alzheimer est localisé sur le chromosome 21. Le chromosome 21 est le chromosome altéré du syndrôme de Down, dans lequel le zinc est déjà mis en cause.

Par son action sur la SOD, le zinc assure une protection contre le stress oxydatif qui est de plus en plus fréquemment mis en relation avec les processus de dégénérescence cérébrale: peroxydation des lipides constituants des membranes cellulaires et myéline. L'atteinte des membranes par les radicaux libres pourrait être responsable ou coresponsable de la production de la protéine amyloïde, dont les dépôts sont caractéristiques des maladies cérébrales dégénératives.

1.2.4. AUTRES RÔLES (18)

1.2.4.1. Fonctions endocriniennes

Le zinc agit sur le métabolisme glucidique (en exacerbant les effets de l'insuline par exemple), sur la croissance et sur la fécondité masculine.

Il est le cofacteur d'enzymes nécessaires à la synthèse de nombreuses hormones ($\Delta 5$ réductase pour la testostérone, $\Delta 9$ désaturase pour les prostaglandines).

Il se lie à de nombreuses hormones peptidiques pour leur donner leur forme active (insuline, thymuline, somatomédine C).

Il facilite la fixation d'hormones sur leurs récepteurs (βHCG).

1.2.4.2. Vision

Le zinc a un rôle important dans le métabolisme de la vitamine A, ce qui explique ses effets sur le fonctionnement des cônes et des bâtonnets de la rétine et sur l'intégrité du nerf optique. Il intervient dans la rétinol déshydrogénase, métallo-enzyme à zinc, qui transforme le rétinol en rétinal, nécessaire au fonctionnement des bâtonnets. Il est également impliqué dans la transformation de l'Apo-RBP en Retinol Binding Protein (RBP), protéine porteuse du rétinol au niveau du foie.

1.2.4.3. Goût

Il semble que la concentration en zinc de la salive puisse influencer l'acuité de la sensation gustative. Il intervient dans la phosphatase alcaline, métallo-enzyme à zinc, qui a un rôle au niveau des transporteurs membranaires du sucrose.

1.2.4.4. Activité musculaire

Le zinc, intervenant en particulier dans le lactate déshydrogénase, est impliqué dans la capacité du muscle à l'effort, dans l'endurance et la résistance à la fatigue.

1.2.4.5. Métabolisme osseux

Le zinc intervient sur les phosphatases alcalines, le nombre des ostéoclastes et des chondrocytes, et la multiplication des fibroblastes osseux.

1.2.4.6. Système cardio-vasculaire

Le zinc influence les facteurs de risques de l'athérosclérose, ce qui a été démontré dans le diabète et l'hyperlipidémie:

-Le zinc alimentaire augmente l'absorption du glucose et inversement, et il participe à la synthèse d'insuline.

-Les altérations rénales liées au diabète favorisent la zincurie.

-Hooper (1980) a montré que le zinc administré en faible quantité chez l'homme augmente la concentration sérique des HDL-Cholestérol (HDL-C), lipoprotéine athérogène négativement corrélée avec le risque de maladie des artères coronaires. Par conséquent, le zinc est capable d'augmenter le risque de maladie coronaire artérielle par cette augmentation des HDL-C et non pas par l'augmentation du taux de cholestérol sérique.

-Le zinc sérique est abaissé après un infarctus du myocarde, de manière proportionnelle à la gravité de la nécrose.

Fig 4: Résumé des principales fonctions du zinc dans l'organisme

-réponse immunitaire immédiate et régulation
-antioxydant
-spermatogénèse et stéroïdogénèse
-métabolisme de la vitamine A
-stockage et libération de l'insuline
-métabolisme énergétique
-synthèse protéique
-stabilisation des macromolécules
-régulation de la transcription de l'ADN
-division cellulaire

2. STATUT EN ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

2.1. INTRODUCTION (16, 2, 19, 33, 26)

De nombreuses études épidémiologiques sur le statut nutritionnel des sujets âgés ont montré qu'il existe des risques non négligeables de dénutrition chez la personne âgée, même dans les pays industrialisés. La dénutrition protéino-énergétique chez le sujet âgé est fréquente. Elle provoque une augmentation de la morbidité, de la durée de l'hospitalisation et de la mortalité. Elle diminue également les défenses immunitaires, favorisant la survenue d'une infection, nécessitant une hospitalisation; elle ralentit les processus de cicatrisation post-chirurgicale, provoque des escarres et diminue les capacités respiratoires, entraînant une diminution de la force de contraction musculaire. Cette dénutrition, marquée par la perte de la masse musculaire et du tissu corporel maigre chez la personne âgée, est souvent masquée par une diminution physiologique du métabolisme basal de 15-20% et une diminution des besoins au cours du vieillissement. Cependant, toute situation de stress ou de traumatisme peut rompre ce fragile équilibre, car la personne âgée n'a plus de réserve protéique pour compenser l'augmentation du catabolisme, à la différence des adultes plus jeunes. En plus, les personnes âgées perdent souvent leur autonomie mentale, ce qui peut favoriser l'installation d'un statut nutritionnel précaire, même à leur domicile.

Des carences d'apport en nutriments spécifiques, vitamines et oligo-éléments dont le zinc, sont souvent associées à la malnutrition protéino-énergétique. Elles peuvent être dûes soit à des facteurs exogènes, tels que des facteurs socio-économiques (achats, aliments stockés et réchauffés) et environnementaux (solitude), une anorexie (perte du goût et de l'appétit) liée à un état dépressif ou aux polymédications (qui sont fréquents chez les sujets âgés), des difficultés d'alimentation (troubles dentaires et moteurs) ou de préparation des repas (troubles moteurs et visuels, rhumatismes, maladie de Parkinson), ou des déficits secondaires à une malabsorption, soit à des facteurs endogènes, tels que les maladies cachectisantes (cancers, infections ou maladies inflammatoires chroniques).

2.2. MÉTHODES D'ÉVALUATION DU STATUT NUTRITIONNEL DE LA PERSONNE ÂGÉE

2.2.1. LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉTHODES (2, 33)

Le statut nutritionnel des personnes âgées peut être déterminé par deux méthodes différentes :

1) étudier une population renfermant des sujets âgés, faire une évaluation diététique de cette population par un questionnaire nutritionnel, par un rappel de 24 heures de régime ou par un enregistrement de 3 jours de la ration alimentaire, et enfin, corréler la ration alimentaire obtenue à des mesures anthropométriques, cliniques, hématologiques, biochimiques ou immunologiques, de manière à définir les sujets avec une ration correcte c'est-à-dire ceux qui ont des rations corrélées à des mesures normales, et à comparer ces sujets "normaux" avec ceux qui ont une ration inadéquate.

2) comparer, à l'intérieur d'une même population, un groupe de sujets âgés en bonne santé à un groupe de sujets adultes plus jeunes.

De nombreuses études nutritionnelles ont noté que le statut nutritionnel des personnes âgées est inadéquat et présente des risques de carences. Des études spécifiques, dont l'étude National Food Consumption Survey (NFCS), les études National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) et l'étude Euronut SENECA, ont révélé qu'un nombre non négligeable de sujets âgés manquent de nutriments spécifiques, en particulier, d'énergie, de vitamines du groupe B et de calcium. La plupart de ces études ont pris pour valeur de référence les Recommended Dietary Allowance (RDA) du National Recherch Council des États-Unis, qui rangent les personnes âgées dans une seule catégorie d'âge: 51 ans et plus.

2.2.2. L'ÉTUDE NFCS (2)

Le Département Américain de l'Agriculture surveille la consommation nationale alimentaire depuis 1936-37. En 1968, l'étude concernait 6174 familles, soit 14500 personnes.

Il a trouvé des risques de carences en vitamines B1, B6, A et en calcium, particulièrement plus importants chez les personnes âgées de plus de 75 ans, par rapport à celles de 55-75 ans.

2.2.3. LES ÉTUDES NHANES I , II ET III (2, 11)

Les trois études nationales américaines, NHANES I, II et III, ont utilisé la méthode du rappel alimentaire associée à des analyses biochimiques du statut nutritionnel, pour évaluer le statut clinique et nutritionnel de la population américaine. À nouveau, le calcium et la vitamine A sont les principaux nutriments dont l'apport alimentaire est plus bas que les RDA, mais aussi les vitamines B1, B6 et C. Cependant, les moyennes de la population suggèrent une grande variabilité au niveau des rations. Les groupes à plus grands risques de carence nutritionnelle sont les personnes possédant des faibles revenus. L'étude NHANES III 1985 a notamment révélé qu'il existe des risques de carences en folates importants chez les personnes âgées.

2.2.4. L'ÉTUDE ALBUQUERQUE (19, 17)

En 1979, 303 sujets âgés de plus de 65 ans et volontaires (dont 279 "sains" et 24 "chroniquement malades") et 180 jeunes sujets (de contrôle) ont été recrutés pour une étude épidémiologique par Garry à Albuquerque (Nouveau Mexique). L'intérêt de cette étude est que les sujets sont motivés, sains et autonomes. Cela a permis l'évaluation des besoins nutritionnels de sujets âgés sains, et non pas, comme c'est le cas le plus fréquemment, de sujets âgés malades et hospitalisés ou dépendants et institutionnalisés.

2.2.5. L'ÉTUDE EURONUT SÉNÉCA (43, 11, 51)

* L'étude SÉNÉCA est une investigation épidémiologique, multicentrique, descriptive, avec une partie prospective. Elle a concerné 2458 sujets âgés européens (1217 hommes et 1241 femmes), nés entre 1913 et 1918, résidant dans 18 petites villes de 10 à 20 000 habitants, de 12 pays européens. Elle a révélé une remarquable diversité au niveau de la ration alimentaire en nutriments entre les divers centres et à l'intérieur des centres, particulièrement pour les rations en vitamine A, β-carotène et vitamine C. Elle a confirmé les différences au niveau des modes de régimes alimentaires entre les pays nordiques et les pays du sud, pour ces mêmes nutriments. Celles-ci sont dûes à des différences de culture, d'agriculture, de pratiques de production alimentaire, de niveau de vie économique et entre les personnes âgées elles-mêmes. En effet, elles forment une population plus

hétérogène que la population des adultes jeunes, particulièrement en ce qui concerne leur condition socio-économique, leur statut médical et leur niveau d'activité physique. En plus, la biodisponibilité des nutriments peut aussi être affectée par des interactions du type nutriments/maladies ou nutriments/médicaments, ou par l'efficacité du métabolisme qui est variable avec l'âge. Il faut noter que contrairement à d'autres centres d'enquêtes situés en Europe du Nord, les français ne consomment guère de suppléments vitaminiques.

*Une seconde enquête Euronut-Sénéca a été réalisée en 1993 chez les survivants de la première enquête. En 5 ans, la tendance est à la diminution de l'ensemble des apports. Elle est plus modeste dans le Nord-Est que dans le Sud-Est. Cette enquête confirme que les apports énergétiques, les nutriments et les micronutriments diminuent après l'âge de 75 ans avec l'installation d'un risque carentiel, en particulier chez les faibles consommateurs.

2.2.6. L'ÉTUDE GÉRONUT (43)

Cette étude est intégrée dans l'étude Euronut: elle regroupe ses trois centres français, soit 220 personnes âgées. Elle indique que dans les trois centres, l'indice de masse corporelle est inférieur à 20 kg/m^2 chez 10% des sujets âgés de 70-76 ans, autonomes, vivant à domicile. Mais seulement 2,4% ont moins de 35 g d'albumine/l. Dans ce groupe de sujets dénutris, les protéines de l'inflammation sont élevées, ce qui est, probablement, plus le reflet d'un état inflammatoire aigu qu'un état véritable de carence nutritionnelle d'apport.

2.3. STATUT EN ZINC DE LA PERSONNE ÂGÉE

2.3.1. INTRODUCTION (48)

L'enquête Euronut-Sénéca a montré que le sujet âgé européen autonome se nourrissait bien, alors que chez le sujet hospitalisé, de nombreuses études soulignent la prévalence de déficits et de carences accompagnant la malnutrition protéino-énergétique. Cette dénutrition évaluée à 5% de la population générale, atteint 40 à 50% des patients âgés en institution. 30 à 50% des adultes hospitalisés présentent des

syndrômes carentiels en macro- et micro-nutriments, en particulier en zinc. Des carences d'apports en zinc existent chez 4 à 20% des personnes âgées vivant à domicile.

2.3.2. STATUT EN ZINC (46, 55, 13, 44, 57, 8)

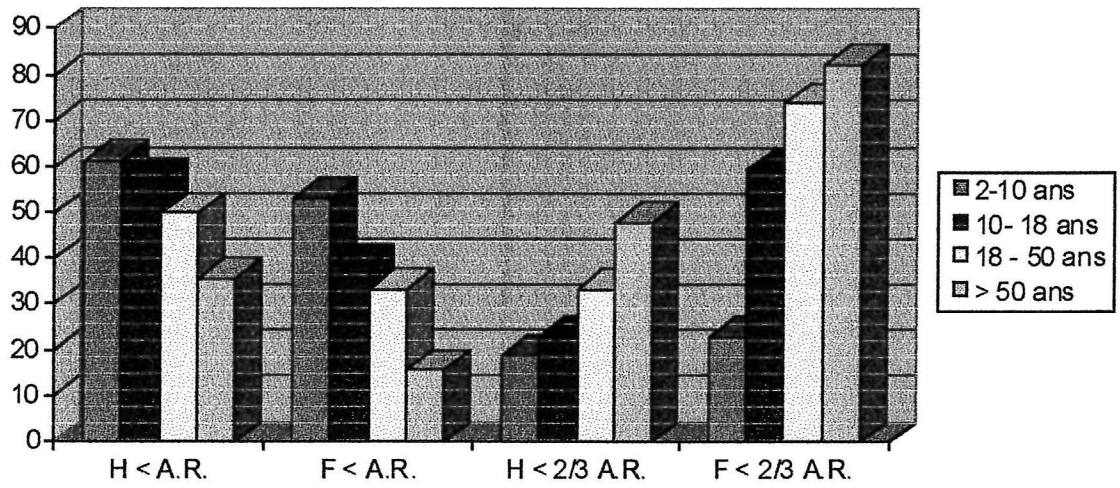
*Le zinc est l'oligo-élément le plus important de l'organisme après le fer: 1300 à 2300 mg (soit 20 à 35 moles) chez un homme de 70 kg. C'est un oligo-élément essentiel que l'on retrouve essentiellement dans les muscles (60%), dans le squelette (30%), dans la prostate, les cheveux et l'œil (10%). Il agit souvent en synergie avec la vitamine B6.

*Les RDA en zinc pour les femmes âgées de 51-70 ans et de plus de 70 ans sont identiques: 8 mg/j ainsi que pour les hommes âgés de 51-70 ans et de plus de 70 ans: 11 mg/j. En France, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont de 12 à 15 mg/j chez l'adulte. 30 à 50% des sujets âgés de 85 à 96 ans vivant en institution sont carencés ou moyennement carencés en fer, zinc, cuivre et calcium. 6-7% des femmes de 85-96 ans ont des apports insuffisants; les taux sont encore plus élevés chez les hommes. 20-50% des sujets ont des apports nutritionnels moyens. Cela a des conséquences sur la santé et la morbidité.

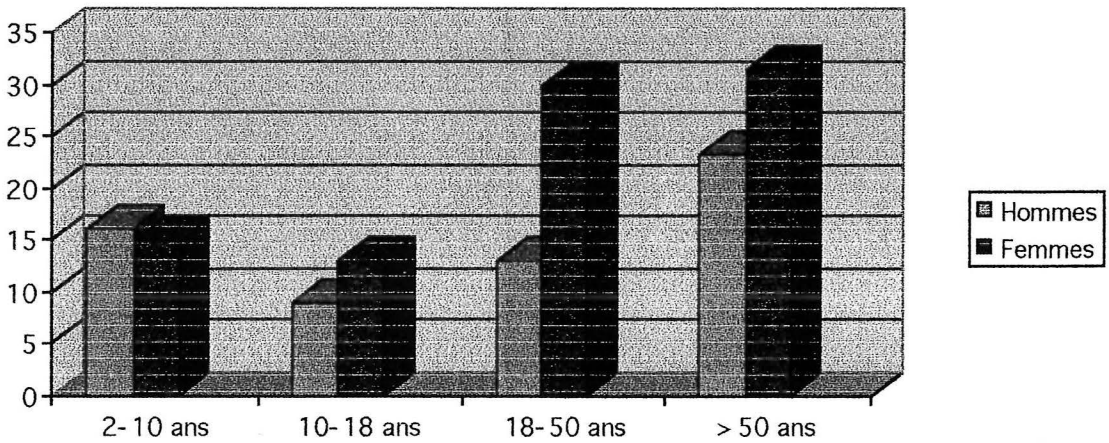
2.3.2.1. Étude Val- de-Marne (1989)

-L'étude montre la concordance entre le risque de déficit par apport insuffisant et le risque de déficit par teneur plasmatique anormalement basse. Le risque apparaît élevé chez les personnes âgées. La concentration sérique en zinc est plus basse chez les sujets âgés que chez les jeunes adultes. L'alimentation de la population française n'apporte pas la quantité quotidienne recommandée en de très nombreux micronutriments essentiels, notamment en zinc. (Fig 4)

-Les carences en zinc sont rares, mais l'homéostasie du zinc est plus fragile chez les personnes âgées. Elle peut en effet être décompensée par des maladies, telles que la diminution de l'absorption intestinale (en cas de malabsorption globale, d'inflammation intestinale ou de pancréatite) ou la fuite urinaire du zinc (en cas de diabète, d'hypercatabolisme protéique, brûlures ou néphropathies), et aggravée par les médicaments agissant sur le métabolisme du zinc.



Tab A: Apports recommandés pour la population française
H. Dupin et al. CNERNA. 1981



Tab B: Déficit : zincémie < 12,7 µmol/ l

Fig 4: Prévalence (% en ordonnées) des déficits en zinc dans la population française (étude Val de Marne) d'après la comparaison aux apports recommandés (A) ou aux normes biologiques usuelles (B)
(H: Homme, F: Femme, A.R.: Apports recommandés)

2.3.2.2. Étude à Giessen (Allemagne) (54)

Elle montre que les apports en vitamines et minéraux sont adéquats par rapport aux recommandations de la Société Allemande de Nutrition (DGE) pour les sujets de

plus de 65 ans, sauf pour les folates et le zinc. Chez les femmes, l'apport en zinc est de 11,2 ± 2,6 mg (soit 93% du DGE) et chez les hommes, il est de 13,9 ± 4,2 mg (soit 93% du DGE).

2.3.2.3. Autres études (52)

Si l'apport est proche de celui de l'adulte jeune chez le sujet sain vivant à domicile, il est particulièrement bas chez le sujet institutionnalisé. Malgré ces apports insuffisants, le statut biologique en zinc du sujet âgé est plus rarement déficitaire que celui du sélénium. Dans l'étude de Boston, moins de 5% des sujets ont des taux de zinc plamatique inférieurs à 10.7 µmol/l, (valeur seuil admise pour le risque de déficience). En revanche, chez le sujets institutionnalisés ou hospitalisés de l'étude MinVitAOX (1996), ces taux dépassaient 30%.

Une balance positive peut être maintenue avec un apport de 9 mg/j de zinc chez des personnes âgées en bonne santé. Mais en cas de maladies chroniques favorisant les pertes urinaires, cutanées ou digestives, on ne peut pas maintenir une balance positive avec un apport de 6 mg/j. Cela semble indiquer que les pathologies chroniques augmentent les besoins alimentaires pour maintenir la taille du pool de zinc.

2.4. CONCLUSIONS (19, 26, 12, 34)

Le statut nutritionnel en macro et micronutriments, en particulier celui en zinc, en France est globalement adéquat par rapport aux RDA et aux recommandations de l'*U S Preventive Service Task Force* (USPSTF). L'étude Euronut-Géronut montre qu'il s'agit d'un statut "intermédiaire", confirmant l'existence d'un gradient dans les pays du Sud. Cependant, il existe quelques risques de carence dans tous les pays.

Si ces études montrent que de rares états de malnutrition existent au sein de la population globale, cette dénutrition peut atteindre plus d'un sujet âgé sur deux lors de l'admission à l'hôpital. Ce risque élevé de dénutrition peut être à l'origine de 16% des situations graves observées chez les personnes âgées. La dénutrition est souvent liée à des pathologies récentes, parfois hypercataboliques, mais une carence chronique peut aussi en être responsable et entraîner une dépression de l'immunité, qui va favoriser une infection et conduire la personne âgée à l'hôpital. De même, elle diminue la capacité d'adaptation de la réponse neuro-humorale au stress.

Le statut nutritionnel est directement lié au statut mental de la personne âgée: en effet, la perte d'autonomie mentale peut favoriser l'installation d'un état nutritionnel précaire avant une hospitalisation ou une institutionnalisation.

Bien que les besoins nutritionnels après 70 ans ne soient pas encore précisément définis, les études récentes admettent que les besoins des personnes âgées pour l'ensemble des nutriments, en particulier pour le zinc, seraient les mêmes que ceux des adultes jeunes. La qualité de l'alimentation et son caractère plaisant importent plus pour les sujets âgés que pour les sujets jeunes, pour assurer le maintien des apports alimentaires chez les personnes âgées.

3. LES DÉFICITS EN ZINC CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Le déficit en zinc est extrêmement fréquent au troisième âge: des modifications de la ration alimentaire, une diminution de l'absorption du zinc et la prise de multiples médicaments en sont les principales causes. La surveillance du statut en zinc de la personne âgée est très importante. La carence en zinc semble impliquée dans des retards de cicatrisation, dans la baisse de l'immunité, dans certaines maladies cardio-vasculaires, dans les processus dégénératifs cérébraux, et dans certaines maladies inflammatoires.

3.1. BESOINS EN ZINC (49, 30, 42)

Les besoins de l'organisme en zinc sont importants et variables selon l'âge, le sexe et l'état de santé. Le RDA en zinc est de 15 mg par jour pour les adultes.

La carence en zinc est fréquente dans certaines populations faiblement consommatrices de viandes ou de poissons; en effet, les sources principales d'apport alimentaire en zinc sont la viande, le poisson, les huîtres, les légumes secs, les noix et les oeufs. Elle est plus importante chez les sujets atteints de pathologies chroniques (diabète sucré, trouble rénal chronique, maladie hépatique, ulcération chronique aux jambes, psoriasis, maladie à cellules en faucille, asthénie chronique), pour lesquelles les besoins en zinc sont augmentés.

3.2. CAUSES DU DÉFICIT EN ZINC (18,44)

En gériatrie, les causes de carence en zinc sont multiples: déséquilibre alimentaire (diminution de la ration protidique riche en zinc, régime végétarien), diminution de l'absorption intestinale du zinc (alors que celle du cuivre et du fer est identique à celle des adultes plus jeunes), modification du transport plasmatique, pathologies associées diminuant l'absorption des oligo-éléments (diarrhée, insuffisance pancréatique, inflammation ou résection intestinale) ou maladies augmentant l'élimination digestive et urinaire des oligo-éléments (diabète, hyperaminoacidurie, brûlures, insuffisance rénale chronique non hémodialysée, syndrômes infectieux, maladie de Crohn, pathologies inflammatoires et post-traumatiques) et polymédications.

3.3. EFFETS DU DÉFICIT EN ZINC (30)

Les actions du zinc étant multiples, des mini-carences pourront entraîner: des maladies de peau (eczéma, acné, herpès, psoriasis), la décoloration et la chute des cheveux, des ongles cassants et avec des tâches blanches (carence en silice associée), de fréquentes infections oto-rhino-laryngologiques, des ulcères variqueux, des problèmes sexuels chez l'homme, une perte de l'odorat, du goût et de la libido, de la lassitude, des confusions mentales, de la polyarthrite rhumatoïde (carence en cuivre associée). (Fig 6)

Le stress provoque un besoin important en zinc.

Une carence grave en zinc peut se manifester par:

-des formes de nanismes,

-des manifestations dermatologiques fréquentes et parfois importantes,

-une hypoplasie thymique,

-une hypogammaglobulinémie,

-une réduction importante des réponses aux mitogènes, de la production des lymphokines et du chimiotactisme des neutrophiles et des monocytes,

-des troubles endocriniens avec des anomalies du métabolisme glucidique,

-une dysrégulation de la fonction thyroïdienne,

-un hypogonadisme,

-une altération de la vue à l'obscurité,

-une hypogueusie et/ou une dysgueusie, traduisant des anomalies des papilles gustatives,

-des anomalies osseuses.

Avant de diagnostiquer une carence en zinc, il faut s'assurer de la normalité du taux l'albumine (>35g/l). L'albumine est le transporteur du zinc, l'hypoalbuminurie est donc une source d'hypozincémie.

3.3.1. CONSÉQUENCES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE (44, 30, 41)

Le zinc joue un rôle central et unique dans le système immunitaire. Le déficit en zinc a comme principal conséquence un déficit immunitaire, source de surinfection. Son diagnostic est difficile, car il est souvent associé à une malnutrion protéino-énergétique qui provoque une baisse de l'albumine.

Plusieurs études ont montré que sa carence augmente la sensibilité à divers pathogènes et affecte l'immunité spécifique et non-spécifique.

3.3.1.1. Études animales

* Elles ont montré que les capacités d'absorption du zinc sont inhibées et que le thymus ne se développe plus lors d'une mutation mortelle chez le bétail. Le traitement de ce bétail par une supplémentation en zinc a permis la guérison.

* D'autres études ont montré que la carence alimentaire en zinc induit une atrophie du thymus et de la rate, une baisse d'activité des cellules T-helper et une augmentation de la production d'anticorps anti-SRBC, l'antigène SRBC étant un antigène T-dépendant. Ces troubles sont corrigés par une injection parentérale de zinc.

* Chez de jeunes animaux, la carence alimentaire en zinc pertube le profil des immunoglobulines sériques et la production des anticorps anti-SRBC. La réplétion en zinc normalise la réponse des immunoglobulines M (IgM) et élève celle des immunoglobulines G (IgG).

* L'immunité à médiation cellulaire est aussi altérée par le zinc. Les réponses d'hypersensibilité aux antigènes cutanés sont pertubées. L'hormone thymique et les lymphocytes try1 son diminués. La réponse proliférative au mitogène PHA est abaissée et la prolifération des cellules T est très augmentée après réplétion intra-veineuse en zinc.

3.3.1.2. Études chez l'homme

Chez les personnes carencées en zinc, on observe une augmentation de la sensibilité à divers pathogènes et de la durée de la rémission. La diminution du nombre total de lymphocytes est la première cause de diminution des capacités de défense. La carence en zinc est liée à l'atrophie du thymus et d'autres organes lymphoïdes et à la perte de cellules dans le sang périphérique et les tissus lymphatiques chez les animaux et les hommes.

1. Zinc et immunité cellulaire:

L'altération de l'immunité à médiation cellulaire résulte en une anergie aux tests cutanés d'HSR aux antigènes et en une diminution de la réponse proliférative aux mitogènes chez les hommes à la fois moyennement et totalement carencés en zinc. Les réponses des cellules T aux mitogènes sont fortement diminuées, puisque le zinc est nécessaire à la prolifération des lymphocytes T en réponse à l'interleukine-1 (IL-1), à la PHA, à la concanavaline A (Con A) et à l'interleukine-2 (IL-2).

On observe aussi une diminution du rapport CD_4/CD_8 pendant le déficit en zinc et des précurseurs en lymphocytes-T cytotoxiques. Ces changements de proportions dans les lymphocytes peuvent conduire à des effets contraires affectant la réponse et la régulation du système immunitaire.

Les cellules-T CD_4 peuvent être divisées en deux groupes en fonction de leur sécrétion de cytokines: les cellules-T helper-1 (Th1) et helper-2 (Th2). Les Th-1 sont liées à l'immunité cellulaire et sécrètent l' IL-2, l'INF-γ et la lymphotoxine, les Th-2 sont liées à l'immunité humorale et sécrètent l'IL-4, l'IL-6, l'IL-9, l'IL-10 et l'IL-13. Les deux types de cellules sécrètent l'IL-3, le facteur de croissance de la colonnie granulocyte macrophage (GM-CSF), et du facteur de nécrose et de tumeur (TNF).

La carence en zinc réduit l'activité de la thymuline et la production ou l'activité biologique de nombreuses cytokines telles que les interleulines IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, les interférons INF-α, INF-γ et le TNF-α. Un statut adéquat en zinc contribue à la préservation des taux de CD4 et CD8, ce qui est extrêmement important dans l'infection au virus humain de l'immunodéficience pour la transition en syndrôme acquis de déficience immune. En conséquence, les taux plasmatiques de zinc pourraient être proposés comme un marqueur de la progression de la maladie, accompagnés des taux de lymphocytes CD4 et des β2-microglobulines.

La stimulation par le zinc entraîne une augmentation de la sécrétion des monokines, de la prolifération des lymphocytes et de la sécrétion des lymphokines dans les études *in vivo* et *in vitro*. Les effets sur les monocytes sont le résultat de l'interaction directe du zinc avec les monocytes, alors que les effets inhibiteurs sur la prolifération lymphocytaire sont la conséquence indirecte de l'activité du zinc sur la sécrétion des monokines. Les effets inhibiteurs du zinc sur la fonction lymphocytaire ont été observés *in vivo* après supplémentation avec de fortes doses de zinc. Quand les lymphocytes sont stimulés par les monokines (IL-1 et IL-6), la sécrétion de l' INF-γ est détectable et sa stimulation est dépendante de l'interaction cellule-cellule. La carence en zinc altère la réponse immune en limitant la capacité des cellules présentatrices de l'antigène (APC) à induire les réponses des cellules T (prolifération et production des IL-4, IL-5 et INF-γ). Bien que la réduction du nombre de lymphocytes T et l'altération de la capacité des APC existent dans la restriction énergétique, les défauts de fonctionnements des cellules T sont le résultat du déficit en zinc seul. La diminution de la prolifération des cellules T dans la carence en zinc est dûe à une altération précoce dans la population macrophagique et elle est réversible si le nombre d'APC est augmenté. Cependant après une carence zincique prolongée, la capacité de prolifération des cellules T est très abaissée.

2. Zinc et immunité humorale:

L'activité des cellules natural killer (NK) est, selon les études, à la fois abaissée et augmentée pendant le déficit en zinc. Le nombre de leukocytes polymorphonucléaires (PMN) n'est pas affecté, mais la carence en zinc altère les réponses chimiotactiques. Les réponses des anticorps médiés par les lymphocytes B sont diminuées pendant la carence en zinc. Les réponses des anticorps contre les antigènes T-dépendants sont plus affectées que les réponses contre les antigènes T-indépendants. Les lymphocytes B dépendent moins du zinc pour leur prolifération que les lymphocytes T. Ainsi les groupes supplémentés en zinc ont une réponse immune humorale plus forte, probablement à cause des effets bénéfiques du zinc sur l'interaction entre les cellules T-helpers et les cellules B.

3. Zinc et moëlle osseuse:

On sait peu de choses sur le rôle du zinc dans la moëlle osseuse. Ce tissu du système immunitaire a un taux élevé de production cellulaire. La limitation des teneurs en zinc (et des autres nutriments) peut altérer les lymphocytes et les autres cellules sanguines. La carence en zinc a un grand impact sur la lymphopoïèse. Il est possible que la carence en zinc réduise le taux de production cellulaire ou augmente les taux d'apoptose cellulaire. Pour les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, la myélopoïèse et la granulopoïèse sont plus résistantes à la carence en zinc. Le développement des lymphocytes B dans la moëlle osseuse est affecté par la carence en zinc, principalement en réduisant les lymphocytes pré-B et les lymphocytes B immatures. Il y a donc moins de lymphocytes B dans la rate.

4. Zinc et études alimentaires:

Les études alimentaires ont montré que la carence en zinc et l'immunodéficience peuvent être corrigées par une supplémentaton en zinc. Les malades atteints du syndrôme de Down présentent des risques de maladie auto-immunes et ont un faible taux sérique en zinc. La fonction immunologique de ces malades est améliorée par des apports en zinc.

Les personnes anémiées ont souvent une carence en zinc et des troubles de l'immunité cellulaire tels que anergie aux tests cutanés, diminution des réponses proliférative aux mitogènes et augmentation du nombre des cellules T-suppresseurs. Les altérations de la cytotoxicité des cellules NK lors d'une anémie sont améliorées par la supplémentation en zinc.

5. Zinc, thymus et organes lymphoïdes:

* L'involution thymique est un trait caractéristique de la carence en zinc et la réduction de sa taille et de sa cellularité est plus évidente dans le cortex, où se déroule le développement des thymocytes. Même des réductions modérées du zinc alimentaire ont des effets importants sur le développement du thymus, sur les régions lymphatiques dépendantes du thymus et sur les parties de la rate dépendantes du thymus. Le nombre total de cellules sanguines blanches du thymus et de la rate est aussi diminué.

* Le pool en zinc est progressivement diminué avec l'âge chez les hommes. La diminution de la biodisponibilité du zinc est un mécanisme possible de l'involution thymique pendant la vie entière. La thymuline est une hormone nonapeptide sécrétée par les cellules épithéliales du thymus. Le zinc est le principal cofacteur de la thymuline. Le zinc lie la thymuline et son activité dépend de la présence du zinc dans la molécule et des concentrations plasmatiques en zinc. La réduction de l'activité de la thymuline n'est pas dûe à une altération du thymus, mais à une diminution du rapport de saturation zinc-thymuline.

De nombreux travaux ont montré que tous les signes de carence en zinc concernant les fonctions immunitaires sont renversés par une supplémentation en zinc. Une carence en zinc mortelle affecte le développement immunologique en réduisant les anticorps naturels.

3.3.2. CONSÉQUENCES SUR LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL

Dans le cerveau, le zinc est le quatrième ion le plus abondant, après le potassium, le sodium et le manganèse. Cependant, le zinc n'a pas une distribution homogène dans le cerveau; il est très concentré dans la glande pinéale, puis dans l'hypocampe, le cortex cérébral et le cervelet. La carence en zinc serait impliquée dans la pathogénèse de nombreux désordres neuropsychiatriques: épilepsie, sclérose multiple , maladie de Huntington, dyslexie, psychose aigüe, schizophrénie, démence, anorexie mentale, trouble déficitaire de l'attention et dépression mentale.

3.3.2.1. Zinc et cervelet (42)

* On a trouvé des concentrations importantes de zinc dans les boutons terminaux des fibres moussues du cervelet. Ces fibres sont responsables de l'excitation

des cellules de Purkinje, qui forment le principal mode de terminaison des systèmes cérébraux-afférants (systèmes spinocérébral, ponto-afférent et vestibulocérébral). Des fibres sérotoninergiques provenant du nucleus raphé et des fibres noradrénergiques arrivant du locus ceruleus se terminent notamment dans les fibres moussues.

* Des expériences animales d'administration intraventriculaire de zinc ont induit de sévères attaques, suggérant un rôle du zinc dans le stockage, la capture ou la liaison du GABA. La carence en zinc entraîne une baisse des concentrations de GABA dans le cervelet. Comme le GABA est le principal neurotransmetteur des cellules de Purkinje du cervelet, la carence en zinc induirait le développement des déficits cérébraux.
L'importance du zinc dans le fonctionnement du cervelet est montrée par le fait que la carence en zinc chez le rat correspond à une plus faible concentration en ARN, protéines et lipides totaux dans le cervelet et à un cervelet de plus petite taille que chez les animaux normalement alimentés.
L'ataxie et les tremblements sont des signes précoces chez les cobayes carencés en zinc.

* Chez les hommes présentant une carence aigüe en zinc, une anorexie, des troubles mentaux et des dysfonctionnement cérébraux, l'administration de zinc a renversé en 8 à 24 heures les symptômes de tous les malades.

3.3.2.2. Zinc et phénytoïne (42)

La phénytoïne est un médicament anti-épileptique.

Une ataxie cérébrale aigüe peut se développer chez des épileptiques intoxiqués en aigü par la phénytoïne, tandis qu'une ataxie chronique irréversible peut aussi apparaitre chez des malades traités au long cours par la phénytoïne. La phénytoïne, par son azote, peut déplacer le zinc lié à l'albumine, son principal transporteur, entraînant son excrétion urinaire et une déplétion en zinc cérébral. Ainsi la phénytoïne entraîne une déplétion en zinc. On a trouvé des taux sériques de zinc plus bas chez les malades traités par la phénytoïne que les taux normaux.

La dégénérescence cérébrale induite par la phénytoïne semble liée à la déplétion en zinc cérébral. Une supplémentation en zinc pourrait prévenir les effets neurotoxiques de la phénytoïne sur le cervelet.

3.3.2.3. Zinc et acide valproïque (42)

L'acide valproïque, un agent anticonvulsivant utilisé dans l'épilepsie et les dépressions et connu pour être lié au zinc, a des effets secondaires systémiques tels que l'anorexie, l'ataxie, les tremblements et la perte de cheveux, qui peuvent être corrélés à la carence en zinc. Les effets secondaires les plus importants de l'acide valproïque, l'ataxie et les tremblements, sont en partie liés à la carence induite par l'acide valproïque lui-même. Les malades dépressifs ayant de faibles taux plasmatiques de zinc, la carence en zinc doit être particulièrement suivie chez ces malades s'ils sont traités par l'acide valproïque.

3.3.2.4. Zinc et alcool (42)

L'intoxication alcoolique aigüe entraîne des signes cérébraux: ataxie et tremblements; l'intoxication chronique provoque une ataxie chronique. La dégénérescence alcoolique du cerveau est probablement entièrement causée par la carence nutritionnelle dûe à l'alcool, et non pas par l'alcool lui même.

Des rations avec de faibles quantités d'éthanol entraînent une augmentation de la diurèse du zinc chez l'homme. La cirrhose alcoolique chronique est associée à une hyperzincurie, une hypozincémie et une baisse du taux hépatique en zinc. La dégénérescence chronique du cerveau induite par l'alcool est donc liée à la carence en zinc.

En plus, l'ataxie est un des signes cliniques du syndrôme de Wernicke-Korsakoff et une dégénérescence cérébrale apparait souvent chez les malades atteints de ce syndrôme. Par conséquent, la carence en zinc peut contribuer au développement de la dégénérescence cérébrale alcoolique.

3.3.2.5 Zinc et plomb (42)

Le plomb est depuis longtemps connu comme neurotoxique. Il entraîne une encéphalopathie caractérisée par de la maladresse, de l'ataxie, des chutes, de la nervosité et de l'irritabilité. Il est un inhibiteur des enzymes à zinc. Ainsi une carence en zinc dans la population peut aggraver la toxicité du plomb. Cependant, l'inhibition des enzymes à zinc par le plomb peut faire partie de ses effets toxiques dans le cervelet et d'autres régions nigrostriées riches en zinc.

3.3.2.5. Zinc et maladies hépatiques (42)

Dans les maladies hépatiques d'étiologies diverses, on a trouvé des faibles taux plasmatiques en zinc. Elles sont associées à de nombreux symptômes neurologiques dont l'encéphalopathie hépatique. Certains malades présentent une démence modérée et irréversible associée à des troubles du mouvement et de la posture (tremblements, dysarthrie, ataxie de la marche, athétose de la chorée). La carence en zinc peut être responsable de la relation entre l'encéphalopathie hépatique et les effets de l'azote sur le cerveau nigrostrié. Puisque chez le sujet sain, la carence en zinc est liée à une augmentation des taux plasmatiques d'azote, la supplémentation en zinc doit être considérée dans ces maladies hépatiques.

3.3.2.6. Zinc et sclérose multiple (42)

De faibles taux plasmatiques en zinc et des altérations du métabolisme du zinc existent dans la sclérose multiple, maladie immunologique démyélinisante accompagnée de symptômes cérébraux. Le zinc étant nécessaire dans les fonctions immunologiques normales, la supplémentation en zinc peut être bénéfique chez ces malades. Puisque le zinc entraîne une augmentation et une prolongation de l'action de l'ACTH, sa supplémentation peut augmenter les effets immunosuppresseurs des corticostéroïdes utilisés dans le traitement de cette maladie.

3.3.2.7. Zinc et anorexie mentale (40)

* Il existe des preuves que la carence en zinc est impliquée dans l'anorexie mentale.

-Chez les rats, la carence en zinc réduit la ration totale alimentaire à 50% du total des aliments consommés par les rats normaux. Si on force ces rats à manger, ils deviennent gravement malades, et dans certains cas, ils meurrent. Tous ces signes disparaissent avec une replétion en zinc.

-Des études de supplémentations ont montré que les signes d'anorexie mentale peuvent être inversés; de même quelques études ont prouvées que les malades arrêtent de perdre du poids et parfois en reprennent en cas de prise de zinc. Chez de nombreuses femmes, les menstruations reviennent après un traitement de zinc.

* Le mécanisme de l'anorexie mentale est inconnu; mais il semble qu'il existe une altération du transport des acides aminés et de leur métabolisme à travers la barrière sang-cerveau, ce qui pertube la synthèse de certains neurotransmetteurs. Ces

facteurs toucheraient l'appétit. Pour Browning, la carence en zinc induit l'anorexie par la diminution de la concentration en neuropeptide Y (NPY), un puissant stimulant de l'appétit, dans l'hypothalamus. Au contraire pour Lee, le NPY est augmenté pendant la carence en zinc et le système NPY est intact après la synapse. Il propose que la carence en zinc détruit le travail du NPY; il a donc une affinité moins grande pour ces récepteurs entraînant une baisse de la ration alimentaire. Dans tous les cas, ils ont montré que si le travail du NPY n'est pas affecté, d'autres changements physiologiques concourrent à ce symptôme.

3.3.2.8. Zinc et maladie d'Alzheimer (13, 21, 5)

1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus commune de démence: 435 000 personnes sont atteintes dans le monde. Elle est assez rare avant l'âge de 50 ans; son incidence augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Histologiquement, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une atrophie du cortex cérébral, la perte de neurones, et la présence d'amas neurofibrillaires et de plaques neurotiques. C'est une maladie progressive avec un début insidieux. Le malade commence par se plaindre de problèmes de mémoire, ses capacités sociales et professionnelles sont diminuées. Un changement de la personnalité est parfois visible. Puis les malades ne peuvent plus s'occuper d'eux-même sans aide. Ils sont incapables de se rappeler les noms d'amis ou de famille, ils perdent les notions de temps et de lieu, et leur démence est évidente pour tous ceux qui ont ˆ faire avec eux. Il peut y avoir des symptômes psychiatriques (illusions et dépression), et l'agitation est commune. À la fin, les malades sont complètement désorientés, oublient leur propre nom, et ne reconnaissent plus les membres de leurs familles. La technique verbale est perdue et le malade ne comprend plus un discours. L'habilité motrice est détériorée et le malade n'est plus capable d'exécuter des soins de base pour lui-même. L'incontinence urinaire et fécale sont fréquentes. Finalement, les malades sont cloués au lit et développent une quadraplégie spasmodique. La mort intervient généralement au cours d'une infection.

2. Conséquences nutritionnelles de la maladie d'Alzheimer

* Pendant la première phase, le malade est souvent indépendant et, du fait des effets sur la mémoire et le jugement, il peut avoir des difficultés à faire ses courses, à stocker les aliments, et à cuisiner et il peut parfois manger des aliments abîmés. En plus des problèmes mnésiques, les changements olfactifs et dans les préférences alimentaires ont aussi un impact nutritionnel : le malade préfère les aliments sucrés ou salés.

Pendant la phase intermédiaire, l'agitation est fréquente et les besoins énergétiques augmentent jusqu'à 1600 kcal par jour. Bien que l'appétit des malades augmente, ils consomment rarement assez de calories pour atteindre les besoins additionnels et la perte de poids est fréquente. Quelques malades vont amasser des aliments dans leur bouche sans les avaler, et d'autres oublient de mastiquer suffisamment la nourriture avant de l'avaler. À ce stade ils perdent leur capacité à utiliser les ustensiles.

Pendant la phase finale de la maladie, les problèmes nutritionnels sont plus prononcés. Quelques malades ne reconnaissent plus les aliments, et d'autres refusent simplement de manger ou d'ouvrir leur bouche quand ils sont alimentés à la cuillère. D'autres développent un syndrome de Kluver-Bucy, mettent n'importe quoi à la bouche. Huit ans après les premiers symptômes, la moitié des malades a perdu sa capacité à se nourrir seule et a besoin d'une assistance importante pour son alimentation. Éventuellement, les malades ont besoin d'une alimentation naso-gastrique. Il est reconnu que les malades avec une maladie d'Alzheimer sont maigres et perdent du poids pendant le dévelopement de la maladie.

* L'évaluation biochimique d'un petit nombre de malades institutionnalisés et non-institutionnalisés n'a pas trouvé de différences dans les concentrations sériques vitaminiques entre la malades d'Alzheimer et les témoins. Les concentrations dans les cheveux et les sérums de zinc, cuivre, et magnésium de diffèrent pas non plus entre les malades d'Alzheimer et les témoins. La teneur cérébrale en zinc est abaissée dans la maladie d'Alzheimer. Cette constatation est importante, car sur des modèles cellulaires, le zinc inhibe la production des radicaux oxygénés induite par la surchage en aluminium, qui est un des mécanismes invoqué dans la pathogénèse de cette maladie.

3. Etiologie de la maladie d'Alzheimer

Bien qu'il ait été dit que la maladie d'Alzheimer est le résultat d'une malnutrition, il n'y a pas de preuves scientifiques pour supporter cette hypothèse. Récemment, les chercheurs ont isolé une protéine amyloïde dans les plaques extracellulaires, déterminé sa séquence, isolé son ARN messager et localisé son gène codant sur le chromosome 21. La séquence d'ADN de ce gène ne diffère pas entre les malades d'Alzheimer et les témoins. Puisque le gène de la maladie d'Alzheimer est situé sur une région différente du chromosome 21 du gène de la protèine amyloïde, le trouble héréditaire dans la maladie d'Alzheimer conduit apparemment indirectement à l'accumulation d'amyloïde, soit en augmentant la transcription du gène amyloïde, soit en bloquant la dégradation amyloïde. D'autres recherches sont en cours à propos de la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Elles concernent la toxicité de l'aluminium, l'origine génétique de la maladie, l'activité de l'acétylcholine transférase et la carence en zinc.

4. L'hypothèse du zinc

* Dès 1980, Constandidinis propose que la carence en zinc peut participer à la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. En 1990, il évoque la possibilité d'une intervention préventive.

Les premières zones atteintes par les dépôts amyloïdes, les plaques séniles, les filaments en paire hélicoïdale et les enchevêtrements de neurofibrilles, dans la maladie d'Alzheimer sont concentrées dans l'hypocampe, la zone du cerveau la plus riche en zinc. Or dans cette maladie, le zinc de l'hypocampe est abaissé. Le postulat est que les dépôts amyloïdes induisent une carence en zinc, responsable de cette pathologie neuronale. L'amnésie et les autres pertubations mentales de la maladie d'Alzheimer sont la conséquence de ces changements neuronaux, et non des dépôts amyloïdes.

* Le mécanisme de la déficience zincique serait que les dépôts amyloïdes formés dans la paroi des capillaires, les "plaques séniles", pertubent le fonctionnement de la barrière sang-cerveau. Celle-ci laisserait passer du matériel pathologique, tel que des métaux toxiques (fer, aluminium, mercure, silice) jusqu'au cortex cérébral. Ces métaux dans les plaques séniles déplaceraient le zinc, causant la carence zincique. Ce mécanisme peut être incriminé aussi dans l'encéphalopathie au plomb, la démence de Parkinson, la démence des boxeurs et les encéphalopathies virales. La carence en zinc peut aussi être le facteur commun aux encéphalopathies à enchevêtrements de neurofibrilles avec ou sans plaques séniles et dépôts amyloïdes. Elle peut être dûe à la carence en certaines enzymes à zinc: enzymes du métabolisme de l'ADN (dont la carence est responsable d'un ADN anormal, d'où des protéines anormales), glutamate deshydrogénase (dont la carence induit une accumulation de glutamate cytotoxique), enzymes de la détoxification neuronale (SOD, anhydrase carbonique et lactate deshydrogénase, dont la carence induit une toxicité neuronale).

L'étude de 2000 sujets âgés montre qu'un complexe zincique peut corriger la déficience en zinc induite par les dépôts amyloïdes et régulariser le métabolisme de l'ADN et la synthèse des protéines cérébrales. Il pourrait prévenir la formation des paires hélicoïdales de filaments, des enchevêtrements neurofibrillaires et des autres modifications neurologiques et permettre aux dépôts amyloïdes et aux plaques séniles de rester asymptomatiques, empêchant ainsi l'apparition de la phase clinique de la démence. Ce traitement reste utile pour normaliser la détoxification cérébrale et le métabolisme des neurotransmetteurs même si les paires hélicoïdales de filaments et les enchevêtrements neurofibrillaires sont formés.

* En conclusion, la nutrition peut jouer un rôle important dans la prévention et le management de la démence. Quelques formes de démences (*i.e.* celles dûes à un apport excessif d'alcool) peuvent être entièrement prévenues et au moins partiellement réversibles par des moyens diététiques. La démence multi-infarctus peut être au moins partiellement prévenue par un régime (contrôle de l'hypertension et d'autres facteurs de risques), et des modifications alimentaires peuvent ralentir la progression de la maladie en évitant de futurs infarctus. Finalement, les personnes avec une maladie d'Alzheimer ou d'autres causes de démences deviennent fréquemment malnutris à cause d'un apport alimentaire altéré (et dans quelques cas de besoins énergétiques augmentés).

Chez ces malades, la correction de la malnutrition dans les stades précoces de la démence peut améliorer leur bien-être physique, aider à maximiser les fonctions restantes, et améliorer leur qualité de vie.

3.3.3. CONSÉQUENCES SUR L'INFLAMMATION

La baisse du zinc sérique constatée par plusieurs auteurs est sans aucun doute dûe à l'effet des médiateurs de l'inflammation sur le métabolisme du zinc. Toutefois, l'action anti-inflammatoire du zinc (constatée sur des modèles expérimentaux) a entrainé des essais thérapeutiques peu concluants chez l'homme.

3.3.3.1. Zinc et maladies rhumatologiques

1. Les maladies rhumatologiques:

Les maladies rhumatologiques sont des affections très répandues dans la population française (15 millions de personnes en France) et très variées (300). Leurs points communs sont des troubles des articulations, des tendons ou des os des articulations, qui rendent les mouvements difficiles et douloureux. La plupart sont bénignes. Les plus fréquentes sont les arthroses et les plus graves sont les arthrites, dans lesquelles l'inflammation est la cause du déclenchement et de l'entretien de la maladie.

Dans l'arthose, ce sont des microtraumatismes répétés ou un choc traumatique important qui sont à l'origine de la sénescence articulaire des facteurs mécaniques. Des mécanismes inflammatoires et immunologiques semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'arthrose.

Les arthrites sont des rhumatismes inflammatoires moins fréquents, mais plus sévères que l'arthose. Les causes sont multiples: infection microbienne (gonocoque, staphylocoque) ou virale, trouble auto-immun, trouble génétique ou inconnues. Les

formes chroniques sont rares et très graves : polyarthite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante.

2. Zinc et arthrite rhumatoïde: (45, 35, 36)

De nombreuses études suggèrent que le zinc, agent anti-inflammatoire, peut être bénéfique dans l'arthrite rhumatoïde (AR). Il exerce une activité anti-inflammatoire en stabilisant la membrane lysosomiale, en inhibant la synthèse des prostaglandines, en interférant avec le système du complément et en altérant la fonction macrophagique.

Chez les malades rhumatisants, on a observé une baisse significative des taux locaux et sériques en zinc et une corrélation entre cette diminution et la densité osseuse. Simkin a relié la baisse du zinc dans la synovie et son essentialité dans la synovie normale à son activité anti-inflammatoire et il a émis l'hypothèse que la réplétion en zinc peut améliorer la résistance à l'AR.

Cette hypothèse est soutenue par deux faits:

-Le premier est que l'AR est caractérisée par de faibles taux en histidine. Or le zinc plasmatique est très lié à l'histidine. Donc les faibles concentrations en histidine sont soit la cause de la baisse en zinc, soit la conséquence d'un métabolisme anormal du zinc induisant la baisse du zinc chez les rhumatisants.

-Le second est que la D-pénicillamine, efficace contre l'AR, a des effets sur le métabolisme du zinc: elle augmente beaucoup son absorption gastro-intestinale et un peu son absorption urinaire, ce qui augmente le zinc tissulaire et peut expliquer son efficacité chez les rhumatisants.

3.3.3.2. Zinc et maladies ischémiques (23)

Le zinc influence les facteurs de risques de l'athérosclérose, en particulier le diabète et l'hyperlipidémie:

-Les altérations rénales dans le diabète augmentent la zincurie. Le zinc alimentaire augmente l'absorption du glucose et inversement, sa carence la diminue. Il participe à la synthèse de l'insuline.

-Le zinc influence l'hyperlipidémie: la carence en zinc diminue les taux sériques de HDL-Cholestérol (HDL-C), mais l'apport en forte quantité de zinc chez l'homme les augmente. Le HDL-C est une lipoprotéine athérogène, négativement corrélée avec le risque de maladies coronariennes. Donc le zinc peut augmenter le risque de coronaropathie artérielle par cette augmentation de HDL-C, et non pas par l'augmentation des taux de cholestérol sérique.

Le zinc a un rôle dans l'infarctus du myocarde. Le zinc sérique diminue après l'infarctus en fonction de l'intensité de la nécrose.

3.3.3.3. Zinc et vieillissement (30)

Les carences en zinc, associées aux carences en sélénium, font l'objet de nombreuses recherches. En effet, ces deux oligo-éléments anti-oxydants participent à la détoxification des radicaux libres produits par l'activation cellulaire et seraient des facteurs importants pour la prévention du vieillissement.

Retard de croissance	Anomalies du goût
Hypogonadisme	Oligospermie
Infections intercurrentes	Perte de poids
Altérations des réponses immunes	Anoréxie
Augmentation du risque d'avortement	Diarrhée
Complications lors de l'accouchement	Alopécie
Prématurité	Léthargie mentale
Altérations du tube neural du foetus	Modifications de la peau
Retard de cicatrisation au blessure	Troubles émotionnels
Adaptation anormale à l'obscurité	Hyperammoniémie

Fig 6: Résumé des manifestations cliniques de la carence en zinc

3.4. CONCLUSIONS

Les carences en zinc sont rares, mais peuvent avoir un impact négatif sur l'état de santé souvent précaire des personnes âgées par addition de leurs propres effets, entraînant des anomalies acquises de l'immunité (souvent imputées à la dénutrtion protéino-énergétique), une diminution de la capacité de résistance aux infections. C'est par leur rôle essentiel contre les agressions des radicaux libres que le zinc intervient sur l'immunité et serait impliqué dans la prévention de maladie dégénérative liée au vieillissement.

Cependant, les supplémentations doivent être prescrites avec prudence chez le vieillard, notamment celles du fer, car il diminue la biodisponibilité du zinc. Également, les traitements sont à prendre en compte: les antibiotiques (tétracyclines, bacitracine, étambutol), les anti-épileptiques, les diurétiques (thiazidiques), les anti-hypertenseurs ou les chélateurs (pénicillamine) peuvent induire des déficits iatrogènes.

4. LES SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

4.1. LES ÉTUDES DE SUPPLÉMENTATION EN ZINC

4.1.1. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET IMMUNITÉ (4, 24)

Le vieillissement est associé avec des pertubations des réponses immunes et une augmentation de la mortalité à cause des infections. Cependant 25% des personnes âgées ont une réponse immune aussi vigoureuse que celle des jeunes adultes. La malnutrition protéino-énergétique et les carences en différents nutriments altèrent les réponses immunitaires, surtout celles de l'immunité à médiation cellulaire, et les troubles nutritionnels sont fréquents chez les personnes âgées. La nutrition est un déterminant important de l'immunocompétence. La supplémentation par des nutriments sélectionnés peut améliorer certains aspects de l'immunité: amélioration des défenses immunitaires, diminution de la prévalence des infections chez les personnes âgées.

La supplémentation en zinc restaure les fonctionnements immunologiques altérés dans l'acrodermatite entéropathique. Elle peut donc être bénéfique chez les sujets âgés sains, qui ont tendance à être légèrement carencés en zinc.

L'effet des supplémentations en zinc sur l'immunité du sujet âgé a donné lieu à plusieurs études récentes. Pour des supplémentations allant de 15 à 100 mg/j de zinc, on observe des effets bénéfiques sur la fonction immune du sujet âgé. Plus récemment, des supplémentations associant plusieurs micronutriments ont permis d'observer des effets bénéfiques, sans que la part du zinc puisse être réellement faite, mais en soulignant la complémentarité d'action vitamines/oligo-éléments.

4.1.1.1. Étude de Bogden et coll. en 1988 (3)

Elle a évaluée les effets d'une supplémentation des sujets âgés avec 15 ou 100 mg de zinc par jour pendant 3 mois. Elle a montré que l'administration de zinc n'améliore pas les fonctions immunes cellulaires chez les sujets âgés. Ce serait lié au fait que ces suppléments n'ont pas augmenté les concentrations en zinc dans les cellules circulantes (qui sont les cellules immunologiquement actives) malgré l'augmentation du taux plasmatique de zinc à la plus forte dose.

4.1.1.2. Étude de Bogden et coll. en 1990 (3)

1- Étude:

Elle a determiné les effets d'une année complète de supplémentation avec 15 ou 100 mg de zinc sur les taux sériques et cellulaires de zinc, sur l'hypersensibilité retardée cutanée, la réponse proliférative des lymphocytes et sur l'activité des cellules NK chez 63 sujets âgés sains, vivant chez eux. Tous les sujets, même dans le groupe placebo, ont reçu un supplément de vitamines et minéraux: vitamine A 550 UI, vitamine C 120 mg, vitamine B1 3 mg, vitamine B12 3,4 mg, niacine 30 mg, vitamine B6 3 mg, vitamine B12 9μg, vitamine D 400 UI, vitamine E 30 UI, acide panthothénique 10mg, acide folique 0,4 mg, biotine 15 μg, iode 150 μg, fer 27 mg, magnésium 100 mg, cuivre 2 mg, manganèse 5 mg, chrome 15μg, sélénium 10 μg, molybdène 15 μg, potassium 7,5 mg, chlore 7,5 mg, calcium 40 mg et phosphore 31 mg.

2- Résultats:

Les concentrations plasmatiques en zinc augmentent significativement dans le groupe à 100 mg seulement. Seules les concentrations en zinc dans les leucocytes augmentent dans le groupe à 15 mg. Les concentrations plasmatiques en cuivre, en albumine, en phosphatases alcalines et en cholestérol ne sont pas influencées par l'apport en zinc.

Pour les fonctions immunitaires cellulaires, les réponses d'HSR cutanée augmentent significativement dans les deux groupes. Les tests cutanés à différents antigènes augmentent. La réponse proliférative aux antigènes PHA et PNW augmente, mais pas à la ConA. L'activité des cellules NK augmente transitoirement dans le groupe 100 mg seulement. Il n'y a pas de différence entre les deux sexes.

3- Conclusions:

L'augmentation substantielle des réponses d'HSR cutanée ne semblent pas dûes à la supplémentation en zinc, mais plutôt aux nutriments contenus dans le supplément multi-vitamines/minéraux donné à tous les sujets.

Il est peu probable que les changements de régime des sujets pendant l'étude entraînent l'augmentation des réponses d'HSR cutanée et que l'effet amplificateur des tests aux antigènes (qui ont été plusieurs fois répétés pendant l'étude) expliquent l'augmentation des réponses d'HSR cutanée. Les résultats suggèrent tout de même que l'administration de 15 et surtout de 100 mg chez le sujet âgé diminue ou retarde l'augmentation de l'HSR cutanée. Les bénéfices de la supplémentation existent dans les deux sexes. Excepté pour l'activité des cellules NK, les fonctions immunitaires ne sont pas assez améliorées par les supplémentations en zinc: celui-ci paraît ralentir

l'amélioration progressive de l'HSR cutanée, même après l'arrêt de la supplémentation. Soit les stocks tissulaires en zinc continuent d'agir plusieurs mois après l'arrêt, soit la supplémentation en zinc interfère avec l'absorption ou le métabolisme d'autres nutriments (cuivre, folates). Il semble que les différentes populations de cellules T ont des besoins nutritionnels variés; seuls les leucocytes ont subi des variations, mais elles ne sont apparemment pas dûes à la supplémentation.

Une étude additionnelle devra être menée pour avoir une meilleure formulation en micro-nutriments dans le cadre d'une amélioration de l'immunité chez les personnes âgée.

4.1.1.3. Étude de Chandra en 1992 (4)

Dans des études antérieures, le nombre de sujets âgés était petit et de fortes doses pharmacologiques d'un seul nutriment ou de quelques nutriments était utilisées, et la durée de la supplémentation et du suivi était limitée. L'emploi d'un seul nutriment à forte dose peut induire des altérations secondaires des besoins, une malabsorption d'autres nutriments, et dans quelques exemples, une altération de la réponse immune.

1- Étude:

Cette étude évalue l'effet des ajouts physiologiques de vitamines et d'oligo-éléments essentiels dans une ration optimale sur l'immunocompétence et l'apparition d'infection liée à la maladie. 96 personnes âgées vivant de manière indépendante, de plus de 65 ans et saines ont reçu soit un placébo, soit une supplémentation en nutriments (vitamine A 400 rétinol équivalents, β-carotène 16 mg, thiamine 2,2 mg, riboflavine 1,5 mg, niacine 16 mg, vitamine B6 3,0 mg, folate 400 µg, vitamine B12 4,0 µg, vitamine C 80 mg, vitamine D 4 µg, fer 16 mg, zinc 14 mg, cuivre 1,4 mg, sélénium 20 µg, iode 0,2 mg, calcium 200 mg, magnésium 100 mg selon les rations recommandées au Canada et les RDA des États-Unis (sauf pour la vitamine E et le β-carotène) ou un placebo (calcium 200 mg, magnésium 100 mg).

2- Résultats:

Bien que le nombre total de lymphocytes ou de neutrophiles ne change pas, les sujets supplémentés ont un nombre plus élevé en certaines cellules T et en cellules NK, accroissant la réponse proliférative aux mitogènes, augmentant la production d'IL-2, et élevant la réponse anticorps et l'activité des cellules NK. Ces sujets avaient moins de chances d'avoir une maladie dûe à une infection que ceux du groupe placebo, ce qui résulte plus d'une réduction générale de l'infection, que d'une réduction sélective affectant seulement les personnes âgées avec une longue maladie.

3- Conclusions:

L'étude confirme à la fois la prévalence de carences en nutriments et une réduction de la réponse immune associée à l'âge chez les personnes âgées apparemment saines. L'effet prédominant de la supplémentation sur la réponse immune à médiation cellulaire chez les personnes âgées est semblable à celui observé chez les jeunes adultes. La supplémentation avec un modeste apport physiologique de nutriments améliore l'immunité et diminue le risque d'infection de la personne âgée.

Les résultats de cette étude confirment l'hypothèse que le statut nutritionnel est un déterminant important de l'immunocompétence chez les personnes âgées et qu'un apport optimal de micro-nutriments est nécessaire pour améliorer les réponse immunes chez les personnes âgées.

4.1.1.4. Autres études (50, 53,41)

1• L'étude française MinVitAOX (1999) menée en double aveugle et contrôlée par placebo a suivi 725 patients âgés de 65 ans et plus, vivant en institution pendant 2 ans. Ils ont pris un comprimé contenant:

1°) soit 100 mg sélénium et 20 mg zinc

2°) soit 120 mg vitamine C, 6 mg β-carotène et 15 mg vitamine E

3°) soit une combinaison des formules 1 et 2

4°) soit un placebo.

Les personnes âgées des groupes 1 et 3 ont eu une meilleure réponse immunitaire après une vaccination anti-grippale et dans les groupes sélénium/zinc, les cas d'infections respiratoires ont été moins nombreux.

Cette supplémentation, réalisée à fortes doses chez les personnes âgées, pourrait donc jouer un rôle sanitaire important et réduire également les dépenses de santé.

2• Une autre étude a concerné 27 vieillards institutionnalisés et supplémentés et 31 sujets de contrôle. Dans le groupe supplémenté, des tests cutanés positifs sont corrélés à des niveaux plus hauts de zinc plasmatique et le sélénium plasmatique est positivement corrélé au nombre de cellules CD4.

3• 81 sujets de plus de 65 ans traités pour une infection pulmonaire ont reçu soit un placebo, soit un supplément nutritionnel pendant un mois après leur sortie de l'hôpital.

Des améliorations de mesures anthropométriques, du statut biochimique et des activités de la journée sont plus grandes dans le groupe supplémenté après 3 mois, d'où un mieux-vivre dans ce groupe.

4• Boubaïka en 1993 a observé qu'une supplémentation orale en zinc à faible dose augmente la concentration de thymuline active, améliorant la fonction immune sans avoir les effets indésirables sur les teneurs en lipides.

4.1.1.5. Conclusions

Le système immun est très sensible aux dégradations oxydatives et dépend de la protection par les anti-oxydants pour un fonctionnement optimal. Un régime sain fournira une protection suffisante, mais des périodes infectieuses, des conditions inflammatoires ou le tabagisme peuvent favoriser un stress oxydant. Le déclin de la fonction immune chez les personnes âgées est aussi responsable au moins en partie de l'augmentation du stress oxydant. Il est démontré que la supplémentation anti-oxydante peut améliorer la détérioration du système immun dans cette population. Des recherches doivent être entreprises pour déterminer les taux nécessaires pour avoir une réponse immune optimale chez les personnes âgées. En plus, il faut étudier les effets d'un régime enrichi en anti-oxydants par les vrais produits alimentaires plus que par les supplémentations. Le principal challenge de la recherche nutritionnelle en immunologie est d'identifier les effets spécifiques des anti-oxydants alimentaires dans les années du milieu de la vie, années pour lesquelles les taux de fonctionnement seraient optimaux et indiqueraient un effet bénéfique visible quelques années plus tard, dans le but de réduire l'incidence des maladies liées à l'âge.

Les opinions sont encore divisées sur la valeur de la supplémentation nutritionnelle dans la prévention des infections ou en tant qu'élément favorisant la guérison après une infection aigüe.

L'étude des interactions entre l'immunité, la nutrition et le vieillissement est un champ prometteur dans la recherche biomédicale du vieillissement. La complexité extrême de chacun des processus concernés explique, qu'à ce jour, de nombreuses questions restent encore inexpliquées.

Cependant, des précautions doivent être prises avec le zinc, car de forts apports (>50 mg/jour) peuvent altérer l'immunité et les teneurs en lipides sanguins.

De fortes rations en zinc peuvent aussi provenir d'une carence en cuivre. Le cuivre est aussi nécessaire pour un développement et fonctionnement normaux des cellules immunes, et une carence marginale en cuivre a des effets similaires à ceux du zinc sur la fonction immune. Cependant, le mécanisme précis de ces effets, et s'ils sont assez sévères pour augmenter la sensibilité aux infections, restent incertains.

4.1.2. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE (37, 38, 39, 28)

En 1987, en France, les maladies cardio-vasculaires sont globalement la deuxième cause de mortalité, avec 40% des décès chez les hommes et 31% chez les femmes.

Chez les plus de 65 ans, les atteintes les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle (HTA), qui concerne 30 à 50% de cette population âgée, suivie de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et des artériopathies des membres inférieurs. L'infarctus myocardique du sujet âgé, en particulier, est très grave: la mortalité à l'hôpital avoisine les 30% et 60% des décès chez les sujets de plus de 70 ans lui sont attribués.

Cependant, l'âge avancé n'est pas le seul facteur de risque de ces pathologies. L'hypertension, le taux sanguin des lipoprotéines-cholestérol, le diabète et le tabagisme sont les principaux facteurs qui augmentent l'incidence des maladies cardio-vasculaires. Il semble que certains peuvent être améliorés par des modifications nutritionnelles et le contrôle du poids, même chez les sujets âgés. Le régime alimentaire, en particulier la ration en zinc, aurait un rôle essentiel dans l'athérogénèse, à cause de son influence sur les lipides sanguins, sur la pression sanguine et sur le diabète.

4.1.2.1. Zinc et athérosclérose

1. Description de l'athérosclérose (10, 47)

L'athérosclérose est une maladie plurifactorielle. Différents facteurs contribuent à la formation de la lésion athéromateuse, en particulier le cholestérol, par l'intermédiaire des lipoprotéines de faible densité (LDL). Il y a également des facteurs mitogènes, qui entraînent la prolifération des cellules musculaires lisses, et des produits cytotoxiques, qui endommagent les cellules endothéliales et les macrophages.

La modification oxydative des LDL joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Les LDL oxydées sont en effet présentes dans les lésions athéroscléreuses et le traitement des lapins hypercholestérolémiques au moyen d'un composant antioxydant, le probucol, peut retarder la progression de l'athérosclérose.

2. Rôle du zinc (23)

Des études animales montrant une élévation du cholestérol sérique, à la suite d'un régime riche en zinc, ont suggéré que le zinc est athérogène chez l'homme.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les lipoprotéines de hautes densité (HDL) sont négativement corrélées au risque de maladie artérielle coronaire. Ces HDL ont alors été promues comme les "lipoprotéines anti-athérogènes". En fait, elles sont les facteurs les plus prédicatifs de la maladie des artères coronaires.
Une étude de supplémentation en zinc, pendant cinq semaines, de 12 personnes saines, non obèses et avec des taux de cholestérol sérique normaux, comparées à 8 témoins, a montré que le zinc est athérogène chez l'homme, non pas parce qu'il augmente les taux de cholestérol sérique, mais parce qu'il diminue les concentrations de HDL-C. La supplémentation en zinc n'a donc pas d'effet bénéfique sur les valeurs des lipoprotéines sériques, suggérant qu'elle doit être réservée à certaines indications cliniques. Cependant, la quantité de sulfate de zinc administrée dans cette étude (160 mg) est largement supérieure aux quantités normalement consommées aux États-Unis (12 mg). Par conséquent, de faibles modifications du zinc alimentaire peuvent, ou non, altérer les taux de HDL-C.

4.1.2.2. Zinc et autres maladies cardio-vasculaires

Des études nutritionnelles récentes suggèrent que cetains anti-oxydants alimentaires, vitamines et minéraux, ont un rôle protecteur dans les coronaropathies, l'infarctus du myocarde et la maladie ischémique du cœur.

1. L'hypothèse zinc-cuivre (27)

Une carence absolue ou relative en cuivre, caractérisée par un rapport zinc/cuivre élevé, résulte en une hypercholestérolémie, des dommages artériels et myocardiques et une augmentation de la mortalité. Le cuivre semble être un acteur étiologique important de la maladie du coeur.

L'observation de la formation d'une hypercholestérolémie chez des rats grâce à une augmentation du rapport zinc/cuivre ingéré a été la base de cette hypothèse. Puis une carence en cuivre observée dans l'hypercholestérolémie l'a confirmée. Associés à un rapport élevé zinc/cuivre, les régimes riches en lipides et glucose, la grossesse, le syndrôme néphrotique, l'hémodialyse, l'hypertension et de faibles taux cardiaques en cuivre favorisent aussi l'hypercholestérolémie et la mortalité. Associés à un rapport zinc/cuivre bas, à un faible risque de mortalité ou à une hypocholestérolémie, on trouve les fibres alimentaires, la cirrhose hépatique, l'hépatite infectieuse, le sport et l'ingestion d'une eau dure. Une étude épidémiologique a montré une corrélation positive entre le rapport zinc/cuivre du lait et la mortalité par maladies coronariennes dans 47 villes américaines. Récemment, de nombreuses similarités ont été notées entre les animaux carencés en cuivre et les malades ayant une maladie ischémique du coeur.

2. Zinc et rôle diagnostic (25)

Le zinc aurait un rôle dans le diagnostic clinique de l'infarctus du myocarde chez l'homme. L'étude de 30 malades atteints d'un infarctus du myocarde admis à l'hôpital a montré que le taux sérique de zinc diminue du premier jour jusqu'au 4ème jour et remonte jusqu'à sa valeur normale au 14ème jour. La chute du taux sérique de zinc serait dûe à la mobilisation de zinc sanguin jusqu'au tissu nécrosé pour participer au processus de réparation ou à la synthèse de métallo-enzymes à zinc, en particulier, la LDH. Ainsi, des estimations rapides de zinc sérique peuvent être utilisées comme test de routine dans l'infarctus myocardique. V.K. Jain et Goving Mohan, les auteurs de cette étude, proposent une supplémentation en zinc dans la première semaine de l'infarctus aigu, afin d'améliorer le trouble myocardique.

4.1.3. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET INFLAMMATION

4.1.3.1. L'étude de Simkin (45)

* Elle a concerné 34 malades de 13 à 55 ans avec une AR active malgré un traitement classique (salicylés, corticoïdes ou sels d'or) et a montré que les sujets qui ont reçu 660 mg en 3 prises journalières de sulfate de zinc se sentent cliniquement mieux pendant les 12 premières semaines. Cette différence devient statistiquement significative pendant les 12 semaines suivantes pendant lesquelles les témoins reçoivent aussi du zinc. Le groupe placebo s'améliore pendant la seconde période de 12 semaines. Le gonflement articulaire est diminué; la souplesse articulaire, la raideur matinale, la force des mains et la durée de marche sont moins améliorées. Au niveau sérique, il n'y a pas de corrélation entre l'augmentation du zinc et l'évolution clinique et pas de corrélation entre le zinc sérique et l'histidine. L'histidine est significativement diminuée après une thérapie zincique. Il y a une forte corrélation entre la hausse des phosphatases alcalines (PA) sériques et l'activité et le zinc sérique. Il n'y a pas de changements du facteur rhumatoïde, des taux sériques en urate, sodium, potassium, chlorure, bicarbonate, protéines totales, albumine, calcium, bilirubine, glucose, créatinine et urée. Au niveau radiologique, les os ne montrent pas de changements significatifs. Malgré des doses élevées en zinc, celui-ci est globalement bien toléré dans l'étude.

* En conclusion, les résultats de Simkin confirme son hypothèse que le zinc est bénéfique aux rhumatisants. Les améliorations significatives des gonflements

articulaires, de la raideur matinale, de la durée de marche et de la condition des malades suggèrent que la fonction articulaire répond bien au zinc. De plus le sulfate de zinc est bien toléré: son effet émétique est contourné en le prenant avec les repas bien que cela gêne son absorption. La tolérance peut durer 3 à 6 mois d'après d'autres recherches. Cependant les effets toxiques du zinc lors d'un usage prolongé doivent être bien soupesés.

4.1.3.2. Autres études (31)

La baisse du zinc sérique dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été plusieurs fois constatée. Des études récentes ont montré des résultats discordants. En 1981, Menkes et ses collaborateurs ont étudié 35 malades ayant une PR ancienne pendant 8 mois, dont les quatre premiers mois avec un seul groupe traité avec 600 mg de sulfate de zinc et les quatre derniers mois avec les deux groupes traités. Ils n'ont pas trouvé d'amélioration significative du statut clinique, du syndrôme inflammatoire et des valeurs biolologiques: le zinc sérique et les phosphatases alcalines sont élevés chez les malades traités. Le sulfate de zinc ne peut pas encore être considéré comme un traitement de fond de la PR.

4.1.4. SUPPLÉMENTATIONS EN ZINC ET CERVEAU (42)

Le rôle du zinc dans le cerveau nigrostrié et spécifiquement dans la régulation des fonctions du cervelet est mal connu. Cependant, le contenu riche en zinc du cervelet et le fait que le déficit en zinc entraîne des symptômes cérébraux suggèrent qu'il est un minéral essentiel pour avoir des fonctions cérébrales normales. Puisque le cerveau est sensible au carences nutritionnelles, la supplémentation en zinc doit être étudiée chez les malades traités par des anti-convulsivants, les alcooliques chroniques, les malades hépatiques, les personnes exposées au plomb et les malades atteints de sclérose multiple.

En plus le zinc est impliqué dans le transport de la vitamine B12 et améliore sa disponibilité dans le cerveau. Sa supplémentation doit être considérée aussi chez les malades carencés en vitamine B12, surtout ceux présentant une dégénérescence aigüe.

Finalement, puisqu'un déficit modéré en zinc existe dans une grande partie de la population, il peut jouer un rôle dans les déficits neurologiques inexpliqués, en particulier ceux liés au cervelet. Les taux plasmatiques en zinc devraient être examinés chez tous les malades présentant des troubles cérébraux inexpliqués.

4.2. LES SUPPLÉMENTS EN ZINC POUR LE SUJETS ÂGÉ À L'OFFICINE

Il existe quelques spécialités phamaceutiques disponibles à l'officine, qui peuvent être utilisées dans les carences nutritionnelles chez les personnes âgées. Ces médicaments sont principalement des multi-suppléments renfermant du zinc dans leur formule.

4.2.1. LES MONO-SUPPLÉMENTS EN ZINC (56)

1- OLIGOGRANUL ZINC®

Composition:

Gluconate de zinc: 100 µg par comprimé.

Indications:

Utilisé comme modificateur de terrain, en particulier au cours d'affections cutanées.

Posologie:

1 à 2 comprimé par jour chez l'adulte.

2- OLIGOSOL ZINC®

Composition:

Gluconate de zinc exprimé en zinc métal	: 0,0674 mg
Glucose	: 100 mg
Eau distillée	: qs 2 ml par ampoule.

Indications:

Utilisé comme modificateur de terrain, en particulier au cours d'affections cutanées.

Mode d'emploi et posologie:

1 à 2 ampoules par jour par voie intra-musculaire ou sublinguale pendant une durée variable selon la gravité de l'affection.

Utiliser de préférence la voie sublinguale le matin à jeûn ou loin des repas (garder le contenu de l'ampoule 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler).

Doses identiques pour adultes et enfants.

3- RUBOZINC®

Composition:

Gluconate de zinc exprimé en zinc métal : 15 mg par gélule.

Indications:

-Acné inflammatoire macrokystique et (ou) nodulaire.

-Acrodermatite entéropathique.

Mode d'emploi et posologie:

-Acné:

2 gélules par jour en une seule prise le matin à jeûn pendant 3 mois, puis ramenée à 1 gélule par jour selon la prescription du médecin.

-Acrodermatite entéropathique:

-jusqu'à la puberté, 1 gélule par jour.

-à la puberté, 2 gélules par jour.

- après la puberté, revenir à 1 gélule par jour, sous contrôle de la zincémie plasmatique.

4- ZYMIZINC 10 mg®

Composition:

zinc: 10 mg par ampoule de 10 ml.

Indications:

Traitement et (ou) prophylaxie spécifique de la carence en zinc.

Mode d'emploi et posologie:

3 ampoules par jour, avant chacun des 3 repas pendant une durée de 20 à 30 jours.

5- ZINC INJECTABLE®

Composition:

zinc: 10 mg par flacon de 10 ml

Indications:

Solution de supplémentation en nutrition parentérale prolongée et dans les situations ou une carence accentuée doit être redoutée: dénutrition avancée, hypercatabolisme, fistules digestives, diarrhées chroniques... La supplémentation doit couvrir les besoins (de 3 à 4 mg/jour chez l'adulte) et compenser des pertes anormalement élevées (jusqu'à 15 mg/jour).

Mode d'emploi et posologie:

La posologie est à adapter à chaque cas en fonction des pertes et du statut en zinc: les apports usuels recommandés chez l'adulte sont, par voie intraveineuse, de 3 à 15 mg/jour.

La solution doit être utilisée en mélange dans les solutions de nutrition parentérale ou à diluer dans une solution isotonique.

4.2.2. LES MULTI-SUPPLÉMENTS CONTENANT DU ZINC (56)

1- AZEDAVIT®

Composition par comprimé:

Vitamine A: 5000 UI	Vitamine B5: 10 mg
Vitamine D2: 400 UI	Calcium: 162 mg
Vitamine E: 30 UI	Phosphore: 125 mg
Vitamine C: 90 mg	Iode: 150 µg
Vitamine B1: 2,25 mg	Fer: 27 mg
Vitamine B2: 2,6 mg	Magnésium: 100 mg
Vitamine B12: 9 µg	Cuivre: 3 mg
Acide folique: 0,4 mg	Manganèse: 7,5 mg
Vitamine PP: 20 mg	Potassium: 7,5 mg
Biotine: 45 µg	Zinc: 22,5 mg

Indications:

Utilisé dans les déficiences vitaminiques.

NB: ce médicament est inadéquat pour le traitement d'une avitaminose spécifique.

Mode d'emploi et posologie:

1 comprimé par jour, à avaler de préférence le matin.

2- AZINC COMPLEXE®

Composition par gélule:

béta-carotène: 3,15 mg	calcium: 10,478 mg
vitamine B 1: 0,61 mg	phosphate: 8,01 mg
vitamine B 2: 0,8 mg	cuivre: 1,018 mg
vitamine B 5: 2,5mg	fer: 4,98 mg
vitamine B 6: 0,823 mg	magnésium: 19,22 mg
vitamine B 8: 0,05 mg	manganèse: 1,913 mg
vitamine B12: 1,5 µg	zinc: 7,63 mg
vitamine C: 30 mg	sélénium: 0,055 mg
vitamine E: 8,77 mg	chrome: 25,1 µg
vitamine PP: 9 mg	

Indications:

Prévention ou correction des troubles d'apport avec un régime carencé ou déséquilibré de l'adulte et de l'adolescent.

Posologie:

1 à 2 gélules par jour pendant une courte durée.

3- BÉTASÉLEN®

Composition par gélule:

acide ascorbique: 200 mg
alpha-tocophérol: 200 mg
béta-carotène: 9 mg
zinc 5: mg
sélénium: 100 µg

Indications:

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Posologie:

2 gélules par jour, matin et midi, pendant 1 mois.

4- CARENCYL®

Composition par capsule:

N-acétyl-asparaginate d'arginine: 100 mg	acide folique: 1 mg
vitamine A: 1500 UI	acétate d'alphatocophérol: 5 mg
vitamine D: 100 UI	vitamine PP : 61,057 mg
vitamine B 1: 2,5 mg	fumarate ferreux: 40 mg
vitamine B 2: 2,5 mg	phosphate dicalcique: 100 mg
vitamine B 6:2,5 mg	sulfate de manganèse: 0,5 mg
vitamine B 12: 4 µg	oxyde de zinc: 0,5 mg
acide ascorbique: 15,007 mg	fluorure de calcium: 1 mg
ascorbate de calcium: 28,97 mg	

Indications:

Utilisé dans le traitement symptomatique de l'asthénie fonctionnelle

Posologie:

Chez l'adulte: 1 à 3 capsules par jour, pendant 3 semaines maximum.

5- NONAN®

Composition pour 100 ml:

fer gluconate: 21,6 mg	iodure de sodium: 0,004 mg
cuivre gluconate: 8,5 mg	sélénite de sodium: 0,333 mg
manganèse gluconate: 4,05 mg	molydate d'ammonium: 0,115 mg
zinc gluconate: 77,95 mg	eau ppi qs 100 ml
fluorure de sodium: 8 mg	osmolarité 11,3 mOsm/l.
cobalt gluconate: 0,03 mg	

Indications:

Apport en oligo-éléments, notamment au cours de la nutrirtion parentérale.

Mode d'emploi et posologie:

La posologie habituelle est de 40 ml en perfusion intraveineuse par jour, après dilution préalable dans un mélange nutritif ou dans une solution glucosée isotonique. La posologie de 80 ml doit être réservée aux seuls cas de besoins significativement augmentés.

6- NUTRIFLEX LIPIDE G64/N4,6/E, G120/N5,4/E, G144/N8/E®

Composition pour 1000ml:

	G64/N4,6.E	G120/N5,4/E	G144/N8/E
acides aminés en g	32	38,4	57,44
azote en g	4,56	5,44	8
hydrates de carbone en g	64	120	144
lipides en g	40	40	40
energie lipidique en kcal	380	380	380
énergie glucidique en kcal	128	153	224
énergie non protéique en kcal	636	860	956
énergie totale en kcal	764	1012	1180
osmolarité en mOsm /kg	920	1540	2090
pH	5-6	5-6	5-6
sodium en mmol	40	40	53,6
potassium en mmol	24	28	37,6
magnésium en mmol	2,4	3,2	4,24
calcium en mmol	2,4	3,2	4,24
zinc en mmol	0,024	0,024	0,032
chlorure en mmol	38,4	36	48
acétate en mmol	32	36	48
phosphate en mmol	6	12	16

Indications:

Apports des besoins quotidiens en énergie, acides aminés, acides gras essentiels, électrolytes et apport hydrique chez des patients avec un catabolisme léger à modérément sévère, modérément sévère à sévère, modéré à sévère, nécessitant une nutrition parentérale, lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Posologie et mode d'administration:

La posologie est à adapter aux besoins individuels de chaque patient. Il est recommandé de ne pas dépasser un apport énergétique maximal de

de 40 kcal/kg de poids corporel et par jour. Une posologie supérieure est possible dans des cas spécifiques (brûlures).
Il est recommandé d'administrer ce médicament de manière continue. Une augmentation par paliers de la vitesse de perfusion pendant les 30 premières minutes jusqu'à l'obtention de la vitesse de perfusion souhaitée permet d'éviter d'éventuelles complications.
La durée du traitement ne doit pas excéder 7 jours.

7- PHARMATON®

Composition par capsule:

déanol: 26 mg	acétate de dlα-tocophérol: 10 mg
ginseng: 40 mg	sulfate de cuivre: 2,80 mg
vitamine A: 2000 UI	sulfate de manganèse: 3,1 mg
thiamine: 2 mg	oxyde de zinc: 1,250 mg
riboflavine: 2 mg	fluorure de calcium: 0,420 mg
pyridoxine: 1 mg	sulfate de potassium: 9 mg
cyanocobalamine: 1 μg	sulfate de magnésium: 50,7 mg
acide ascorbique: 60 mg	sulfate ferreux: 50 mg
nicotinamide: 15 mg	phosphate dicalcique: 352 mg
ergocalciférol: 200UI	

Indications:

Utilisé dans le traitement symptomatique de l'asthénie fonctionnelle

Mode d'emploi et posologie:

Chez l'adulte, 1 capsule au petit déjeuner et 1 autre au déjeuner pendant une courte durée.

8- PLÉNYL®

Composition par comprimé:

vitamine A: 3000 UI	vitamine E: 20 UI
vitamine B 1: 1,6mg	vitamine H: 0,15 mg
vitamine B 2: 2 mg	vitamine B 9: 0,4 mg
vitamine B 5: 6,87 mg	zinc: 1,435 mg
vitamine B 12: 4 μg	cuivre: 0,42 mg
vitamine C: 150 mg	sélénium: 0,025 mg
vitamine PP: 30 mg	

Indications:

Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime carencé ou déséquilibré de l'adulte ou de l'adolescent.

Posologie:

1 comprimé par jour en cure de 15 jours à 1 mois.

9- QUOTIVIT O.E.®

Composition par comprimé:

acide ascorbique: 80 mg	acide folique: 0,40 mg
alpha-tocophérol: 15 mg	panthothénate de calcium: 10 mg
vitamine A: 1000 UI	carbonate de magnésium lourd: 296 mg
colécalciférol: 200 UI	sulfate ferreux :30,43 mg
riboflavine: 1,50 mg	sulfate de cuivre: 3,92 mg
pyridoxine: 2 mg	sulfate de manganèse: 3,07 mg
thiamine: 2 mg	oxyde de zinc: 12,48 mg
nicotinamide: 15 mg	sulfate de cobalt: 0,47 mg

Indications:

Prévention ou correction de certains déficits liés à une alimentation insuffisante ou déséquilibrée chez l'adulte ou l'adolescent.

Posologie:

Pour l'adulte et l'adolescent: 1 comprimé par jour au milieu du repas.

10- STIMUPLEXE®

Composition pour 100 ml:

gluconate de cobalt: 8 mg
glycérophosphate de manganèse: 25 mg
gluconate de zinc:40 mg
gluconate de cuivre: 45 mg
lysine chlorhydrate: 6.17 g
acide phosphorique concentré: 10 g

Indications:

Traitement d'appoint des asthénies fonctionnelles.

Posologie:

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.
Adulte: 25 à 50 gouttes 2 fois par jour, diluées dans un verre d'eau, pendant maximum 4 semaines.

11- SUPRADYNE®

Composition:

Par comprimé effervescent		Par comprimé pelliculé	
vitam A: 3333 UI	biotine: 0,3 mg	vitam A: 3333 UI	nicotinamide: 57 mg
vitam B 1: 4,5 mg	nicotinamide: 57 mg	vitam B 1: 4,5 mg	calcium: 50 mg
vitam B 2: 5,1 mg	calcium: 50 mg	vitam B 2: 5,1 mg	magnésium: 40 mg
vitam B6: 6 mg	magnésium: 40 mg	vitam B6: 6 mg	phosphore: 50 mg
vitam B 5: 21 mg	phosphore: 50 mg	vitam B 9: 0,2 mg	fer: 3,6 mg
vitam B 9: 0,2 mg	fer: 3,6 mg	vitam B12: 0.006 mg	cuivre: 0.4 mg
vitam B12: 0.006 mg	cuivre: 1,5 mg	vitam C: 180 mg	zinc: 3 mg
vitam C: 180 mg	zinc: 3 mg	vitam D 3: 0,005 UI	chrome: 0,01 mg
vitam D 3: 200 UI	chrome: 0,01 mg	vitam E: 10 mg	manganèse: 0,5 mg
vitam E: 10 mg	manganèse: 0,5 mg	biotine: 0,3 mg	

(vitam = vitamine)

Indications:

Chez l'adulte de plus de 15 ans, prévention ou traitement des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré.

Posologie:

1 comprimé par jour pendant 20 jours.

12- TRACITANS®

Composition par ampoule de 10 ml:

molybdate de sodium: 0,048 mg
sélénite de sodium: 0,105 mg
chlorure de zinc: 13,36 mg
chlorure ferrique: 5,406 mg
chlorure de manganèse: 0,989 mg
chlorure de cuivre: 3,41 mg
chlorure de chrome: 0,053 mg
iodure de potassium: 0,1666 mg
fluorure de sodium: 2,10 mg
osmolarité: 2031 mOsm/l
pH: 2.0-2.7

Indications:

Apport en oligo-éléments dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intra-veineuse pour couvrir les besoins de base au cours de la nutrition parentérale.

Posologie:

Réservé à l'adulte.

10 ml par jour par voie intraveineuse. Possibilité d'augmenter à 20 ml par jour en cas d'hypercatabolisme important.

13- VIVAMYNE MULTI®

Composition par comprimé:

vitamine E: 30 UI	vitamine B 5: 10 mg
vitamine A: 3500 UI	calcium: 162 mg
vitamine D 3: 250 UI	phosphore: 125 mg
vitamine C: 90 mg	magnésium: 100 mg
vitamine B 1: 2,25 mg	iode: 150 µg
vitamine B 2: 2,6 mg	fer: 27 mg
vitamine B 6: 3 mg	potassium: 7,5 mg
vitamine B 12: 9 µg	cuivre: 3 mg
vitamine PP: 20 mg	manganèse: 7,5 mg
vitamine B 9: 1,4 mg	zinc: 1,12 mg
vitamine B 8: 0,045 mg	

Indications

Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré chez l'enfant à partir de 12 ans et chez l'adulte.

Posologie

1 comprimé par jour le matin dans un verre d'eau, pendant 1 mois maximum.

14- YSE®

Composition par comprimé:

kola: 100 mg

zinc: 4 mg

Indications:

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Posologie et mode d'administration:

Réservé à l'adulte de plus de 15 ans.

3 comprimés par jour à répartir dans la journée, sauf le soir, pendant 1 mois maximum.

15- YSE GLUTAMIQUE®

Composition par comprimé:

acide glutamique: 200 mg

zinc: 4 mg

Indications:

` Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Posologie et mode d'administration:

Réservé à l'adulte de plus de 15 ans.

3 comprimés par jour à répartir dans la journée, pendant 4 semaines maximum.

4.3. CONCLUSIONS

Les apports en zinc sont proches de ceux de l'adulte jeune, lorsque le sujet âgé vit à domicile, mais sont insuffisants en institution, d'autant plus que de nombreuses maladies ou traitements favorisent le déséquilibre de la balance zincique. Le statut biologique du viellard sain est relativement peu pertubé. Il devient déficitaire chez un sujet âgé malade hospitalisé. Les apports recommandés peuvent donc être superflus pour le sujet âgé sain vivant à domicile. Il n'en est pas de même pour le sujet âgé malade hospitalisé, où une supplémentation modérée et régulière d'ordre nutritionnel (20 à 15 mg/j) devrait être pratiquée. Il faut rappeler qu'au delà de 30 mg/j, le zinc peut avoir des effets négatifs sur le métabolisme lipidique, en abaissant le HDL-C et, en modifiant le rapport zinc/cuivre.

L'apport en minéraux et micronutriments nécessaires à un bon vieillissement peut provenir d'une alimentation suffisamment abondante et équilibrée. La ration quotidienne en zinc peut être enrichie en privilégiant les viandes rouges (pas trop cuites), les fruits de mer, les poissons et les céréales. Malheureusement, la ration supplémentaire de viande augmentera l'apport en lipides saturés et celle de céréales augmentera l'apport en fibres et phytates qui gênent la biodisponibilité du zinc. Seule l'augmentation de la ration en poissons doit donc être recommandée.

La supplémentation directe par le zinc est aisée, car le zinc est très bien absorbé à jeûn. Cependant, il existe une compétition d'absorption entre le zinc et le cuivre. Il convient donc d'éviter une mono-supplémentation ou une multi-supplémentation avec un taux trop élevé en un de ses composants. En plus, des taux trop élevés de zinc entraîne un risque de dépôt de cholestérol dans les parois artérielles, contribuant à la formation des plaques d'athérosclérose. Ces risque doivent conduire à la prudence. Il faut donc équilibrer la ration en zinc avec 2 à 3 mg de cuivre.

La supplémentation ne devrait concerner que les sujets âgés petits mangeurs ou ceux avec une alimentation deséquilibrée (absence de laitages, fromages, viandes rouges ou abats). À l'inverse, les sujets âgés pathologiques, surtout s'ils vivent en institution, doivent être particulièrement surveillés et supplémentés en cas de pathologies importantes ou d'insuffisance alimentaire. Si le sujet âgé appartient à un groupe ayant un faible risque de déficit en zinc, la supplémentation en zinc devrait être inférieure à 30 mg ou mieux être associée à une polysupplémentation en fer, cuivre et vitamines. (Fig 7)

	- plus de 75 ans - hospitalisé - dépendant - pathologies chroniques	- bien portant
Zinc	20-30 mg/jour	10 mg/jour
Sélénium	70-100 µg/jour	50-70 µg/jour
Chrome	100-200 µg/jour	50-100 µg/jour
Fer	dépendant de l'importance de l'anémie	Aucun

Fig 7: Propositions pour une supplémentation en oligo-éléments chez des sujets âgés (52)

THÈSE SOUTENUE PAR: **REGAL FLORENCE**

TITRE: **ZINC ET SUJET ÂGÉ**

CONCLUSION

Les sujets âgés présentent fréquemment des déficits en micronutriments, notamment en zinc. Ces déficits atteignent plus les sujets institutionnalisés ou hospitalisés qu'autonomes vivant à domicile.

Les nombreuses fonctions du zinc dans l'organisme justifient son importance au cours du vieillissement. Son rôle est particulièrement important dans l'inflammation: il participe aussi aux processus de croissance, multiplication cellulaire, cicatrisation et défense anti-oxydante. Il a une activité essentielle sur la régulation de l'immunité: il permet le maintien de l'activité biologique de la thymuline et l'expression des gènes responsables de la synthèse des médiateurs et régulateurs de la réponse immune. Il infuence également les fonctions cognitives: il assure une croissance normale du cortex cérébral et protège le cerveau du stress oxydatif qui est souvent incriminé dans les pathologies de dégénérescence cérébrale (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson).

Ce travail présente une revue de la littérature sur l'impact des déficits zinciques et des supplémentations en zinc chez les personnes âgées.

Le pharmacien d'officine doit prendre en compte ces déficits en zinc dans son conseil. En effet, la couverture des besoins du sujet âgé en zinc permet en grande partie un vieillissement harmonieux et prévient l'apparition de pathologies dégénératives liées au grand âge, telles que les maladies inflammatoires (maladies rhumatologiques, polyarthrite rhumatoïde, maladies ischémiques), les désordres neuropsychiatriques (épilepsie, démences, sclérose multiple, anorexie mentale...), les anomalies acquises de l'immunité et l'altération de la défense aux infections qui peuvent être fréquemment mortelles à cet âge. À l'officine, le pharmacien doit rechercher à adapter les apports nutritionnels, et éventuellement supplémentaires, en

zinc aux besoins de la personne âgée. Pour cela, il doit considérer l'état de santé du sujet âgé (ses maladies, ses traitements) mais aussi son caractère, son passé biologique, son âge et ses conditions de vie (autonome dans sa maison, en maison de retraite, en institution médicalisée ou encore à l'hôpital). Il doit s'interroger sur les bénéfices d'une supplémentation zincique par rapport aux effets négatifs du zinc sur le métabolisme lipidique et sur la biodisponibilité d'autres nutriments (fer, cuivre et vitamines).

La fonction de confident du pharmacien joue ici un rôle primordial d'intermédiaire entre les médecins et les patients âgés. Le pharmacien peut jouer un grand rôle de santé publique en aidant à prévenir les maladies dégénératives et les surinfections des sujets âgés et à améliorer le vieillissement de la population.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, Octobre 2001 le 5 Novembre 2001

LE DOYEN: LE PRÉSIDENT DE THÈSE:

PROFESSEUR P.DEMENGE PROFESSEUR A.M. ROUSSEL

BIBLIOGRAPHIE

-1- BERMOND P. Radicaux libres et vieillissement. *Cah. Nutr. Diét.*, 1991; XXVI (6): 403-7.

-2- BICLACK WR AND HAMILTON SMITH CH. Nutritional requirements of the aged. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* 1988; 27 (3): 189-218.

-3- BOGDEN JD, OLESKE JJ, LAVENHAR MA and al. Effects on one year supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1990; **9** (3): 214-25.

-4- CHANDRA RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune response and infection in elderly subjects. *Lancet*, 1992; **340**: 1124-27.

-5- CONSTANTIDINIS J. Hypothesis regarding amyloïd and zinc in the pathogenesis of Alzheimer's disease: potential for preventive intervention. *Alzheimer disease and associated disorders*, 1991; **5** (1): 31-5.

-6- COUDERT P, RUBAT C ET CHOPINEAU J. La maladie d'Alzheimer et son traitement. *Actualités pharmaceutiques*, Avril 2000; **385**: 29-37.

-7- COUDERT P, RABAT V et SAUTOU V. Les radicaux libres. *Actualités pharmaceutiques*, Juin 1994; **321**: 38-46.

-8- COUZY F, KASTENMAYER P, MANSOURIAN R, GUINCHARD S, MUNOZ-BOX R et DIRREN H. Zinc absorption in healthy elderly humans and the effect of Diet. *Am. J.Clin. Nutr.*, 1993; **58**: 690-4.

-9- DEBY C, GOUTIER R et DEBY-DUPONT G. Rôle des radicaux libres dans le vieillissement et thérapeutique antioxygène. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1991; **40** (6): 341-8.

-10- DURIEZ P ET FRUCHART JC. Vitamine E et athérosclérose.. *Méd. et Nutr.,* 1993; **XXIX** (1): 17-19.

-11- EURONUT SENECA INVESTIGATORS. Intakes of vitamins and minerals. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1991; **45** (3): 121-138.

-12- EURONUT SENECA INVESTIGATORS. Nutritional status: blood vitamins A, E, B6, B12, folic acid and caroten. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1991; **45**: 63-82.

-13- FAVIER A. Actualités sur la place du zinc en nutrition. *Rev. Prat. (Paris),* 1993; **43** (2): 146-51.

-14- FAVRE-BERRONE M ET LESOURD B Immunité et vitamines. *Immunol. Med.*, 1989; **6**: 146-53.

-15- FERRY M. L'alimentation des personnes âgées. *Let. Sc. IFN*, Mars 1993, **19**:1- 8.
-16- FERRY M. La dénutrition du sujet âgé. *Ann. Biol. Clin.* 1990; **48**: 303-8.
-17- FERRY M. Vitamines et vieillissement. *Cah. Nutr. Diét.* 1991; **XXVI** (1): 65-69.
-18- FROUSSARD-BLANPIN O ET MENAGER I. Le zinc. *Actualités pharmaceutiques*, Mars 1994; **318**: 63-6.
-19- GOODWIN JS, GOODWIN JM et GARRY PJ. Association between nutritional status and cognitive functionning in a healthy elderly population. *JAMA*, 3 June 1983; **249** (21): 2917-21.
-20- GOODWIN JS, SEARLES RP ET TUNG KSK. Immunological responses of a healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.*, 1982; **48**: 403-10.
-21- GRAY GE. Nutrition and dementia. *J. Am. Diet. Assoc.*, Dec 1989; **89** (12): 1795-1802.
-22- GUIGOZ Y ET VELLAS B. Test d'évaluation de l'état nutritionnel de la personne âgée: le mini nutritional assessment (MNA). *M & H*, 53è année, 4 Octobre 1995; 1965-69.
-23- HOOPER PL, VISCONTI L, GARRY PJ et JOHNSON GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*, Oct 1980; **244** (17): 1960-1.
-24- HUGHES DA. Dietary antioxidants and human immune functions: a review. British Nutrition Foundation. *Nutrition Bulletin*, 2000; **25**: 35-41.
-25- JAIN VK AND MOHAN G. Serum zinc and copper in myocardical infarction with particular references to prognosis. *Biological Trace Element Research*, 1991; **31**: 317-22.
-26- JEANDEL C, METAIS, DEBRY G et CUNY G. Prévention diététique en France. *Rev. Prat. (Paris)*, 1993; **43** (2): 177-181.
-27- KLEVAY LM. Copper and ischemic heart disease. *Biological Trace Element Research*, 1983; **5**: 245-55.
-28- KANNEL WB. Nutritional contributors to cardiovascular disease in the elderly. *JAGS*, 1986; **34**: 27-36.
-29- KARDINAAL AF, KOK FJ, RINGSTAD J et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardical infarction: the EURAMIC Study. *The Lancet*, 1993; **342**: 1379-84.
-30- LESOURD B. Vitamines et oligo-éléments chez la personne âgée. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 1994; **8**: 79-82.
-31- MENKES CJ, JOB C, BUNEAUX F et DELBARRE F. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le sulfate de zinc. Résultat d'un essai en double aveugle. *Revue du Rhumatisme*, 1981; **48** (3): 223-7.
-32- NORDMANN R et RIBIERE C. Superoxydes dismutases: rôle biologique; espoir thérapeutique? *Cah. Nutr. Diét.*, 1991; **XXVI** (6): 398-402.

-32- NORDMANN R et RIBIERE C. Superoxydes dismutases: rôle biologique; espoir thérapeutique? *Cah. Nutr. Diét.*, 1991; **XXVI** (6): 398-402.

-33- ROE DA. Geriatric nutrition. *Clinical Pharmacology*, May 1990; **6** (2): 319-334.

-34- ROGERS EL. Health maintenance issues of the healthy elderly population. *Maryland Medecine Journal*, Feb 1989; **38** (2): 124-6.

-35- ROQUIER-CHARLES D. L'arthrose. *Actualités pharmaceutiques*, Sept 1993; **312**: 13-4.

-36- ROQUIER-CHARLES D. La polyarthrite rhumatoïde. *Actualités pharmaceutiques*, Janv 1994; **316**: 39-47.

-37- ROQUIER-CHARLES D. Les cancers en 1992. *Actualités pharmaceutiques*, Sept 1992; **301**: 34-49.

-38- ROQUIER-CHARLES D. Les cancers en 1992. *Actualités pharmaceutiques*, Oct 1992; **302**: 35-49.

-39- ROQUIER-CHARLES D. Spécial Gériatrie. *Actualités pharmaceutiques*, Juil-Août 1994; **322**: 17-66.

-40- SALGUIERO MJ, ZUBILLAGA M, LYSIONEK A et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition research*, 2000; **20** (5): 737-55.

-41- SALGUIERO MJ, ZUBILLAGA M, LYSIONEK A et al. Zinc status and immune system relationships: a review. *Biological Trace Element Research*, 2000; **76**: 193-205.

-42- SANDYK R. Zinc deficiency and cerebellar disease: letter to the editor. *Inter J. Neuroscience*, 1991; **60**: 21-26.

-43- SCHLIENGER JL FERRY M et LESOURD B. Géronut: une enquête multicentrique française sur l'état nutritionnel des personnes âgées vivant à leur domicile. *La Revue de Gériatrie*, Déc 1990; **15** (10): 502-5.

-44- SHERMAN AR. Zinc, copper and iron status nutriture and immunity. *(The) J. of Nutr.*, 1992; **122** (3): 604-9.

-45- SIMKIN PA. Oral zinc sulfate in rheumatoïd arthritis. *The Lancet*, Sept 1976; 539-542.

-46- TRUMBO P, YATES AA, SCHLICKER S and POOS M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. *Journal of The American Dietetic Association,* Mar 2001; **101** (3): 294-301.

-47- Effects of d-α-tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. Velangieri AJ and Bush MJ. *J Am Coll Nutr*, 1992; 11: 130-7.

-48- Les Français sont-ils carencés? *Nutri-Doc* 1999, n°**19**.

-49- Recommended Dietary Allowances: Zinc. *Committee on dietary allowances*, 1980: 144-7.

-50- Supplémentation: zinc et sélénium. *Actualités pharmaceutiques*, Nov 1999; **380**: 10

-51- SCHLIENGER JL. Enquêtes alimentaires: la situation française, *In* CERIN SYMPOSIUM: NUTRITION ET PERSONNES AGEES, eds. CERIN, 1997: 27- 41.

-52- ROUSSEL AM. Quels besoins en oligo-éléments pour le sujet âgé? *In* CERIN SYMPOSIUM: NUTRITION ET PERSONNES AGEES, eds. CERIN, 1997: 83- 99.

-53- MICHEL JP, GOLD G, DI POLLINIA L et PROUST J. Aging, nutrition, immunity and infections, *In* CERIN SYMPOSIUM: NUTRITION ET PERSONNES AGEES, eds. CERIN, 1997: 253-60.

-54- HERBERT B, LÜHRMANN P, ZYLLA S, GASTER C and NEUHÄUSER-BERTHOLD M. Vitamin and mineral intake in individuals > ou = 65 years in Giessen, Germany. *In* CERIN SYMPOSIUM: NUTRITION ET PERSONNES AGEES, eds. CERIN, 1997: 317.

-55- REA SJ NELSON IM, MURPHY A, WARD M and MC NULTY H. Dietary assessment of nutritional status of 85-96 year old community-living subjects, *In* CERIN SYMPOSIUM: NUTRITION ET PERSONNES AGEES, eds. CERIN, 1997: 333.

-56- VIDAL: Le Dictionnaire. 2001, eds VIDAL.

-57- FANCUIULOTTI SANDON M. Oligo-éléments et oligothérapie. Thèse de Pharmacie à Grenoble, 1984.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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