



HAL
open science

La supplémentation en oligo-éléments chez le sujet âgé en fonction des apports et du statut

Stéphanie Mangione

► **To cite this version:**

Stéphanie Mangione. La supplémentation en oligo-éléments chez le sujet âgé en fonction des apports et du statut. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01271707

HAL Id: dumas-01271707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01271707>

Submitted on 9 Feb 2016

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.

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 SID 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>



1^{er} exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE**

ANNEE : 2000

N° d'ordre : 7002

**La supplémentation en oligo-éléments chez le
sujet âgé en fonction des apports et du statut**

THESE

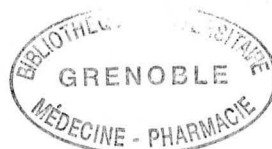
**PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE DIPLOME D'ETAT**

Par

**Mlle MANGIONE Stéphanie
Née le 03 Juillet 1975
A Grenoble (38)**

**Thèse soutenue publiquement le 20 Janvier 2000 à 18h00 devant le
jury composé de :**

**Madame le Professeur A.M. ROUSSEL, Président du jury
Madame I. HININGER-FAVIER, Docteur d'état
Madame B. MOUTET, Docteur en pharmacie**



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE**

ANNEE : 2000

N° d'ordre :

**La supplémentation en oligo-éléments chez le
sujet âgé en fonction des apports et du statut**

THESE

**PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE DIPLOME D'ETAT**

Par

**Mlle MANGIONE Stéphanie
Née le 03 Juillet 1975
A Grenoble (38)**

**Thèse soutenue publiquement le 20 Janvier 2000 à 18h00 devant le
jury composé de :**

**Madame le Professeur A.M. ROUSSEL, Président du jury
Madame I. HININGER-FAVIER, Docteur d'état
Madame B. MOUTET, Docteur en pharmacie**

A Madame le Professeur A.M. ROUSSEL,

*Nous vous remercions d'avoir accepté la Présidence de cette thèse, pour
vos encouragements et vos conseils lors de ce travail.*

A Madame le Docteur I. HININGER-FAVIER,

*Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.
Nous vous prions de croire à notre profonde reconnaissance.*

A Madame le Docteur B. MOUTET,

*Vous nous faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury.
Je vous remercie pour votre confiance et la disponibilité que vous m'avez
accordée pour la réalisation de ce projet.*

*A mes parents,
A mes grand-parents,
A ma famille,
A mes amis,
A Jérôme.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE 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 Toxicologique et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique 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
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

Table des Matières

Index des Figures.....	8
Index des Tableaux.....	11
Glossaire.....	18
1 Introduction	20
2 Les théories du vieillissement	22
2.1 Les perspectives démographiques : une accentuation du vieillessement.....	22
2.2 Le vieillissement et la théorie radicalaire	23
2.3 Le vieillissement et la théorie immunologique.....	26
2.4 Nutrition et vieillissement.....	27
2.4.1 Le statut nutritionnel du sujet âgé.....	28
2.4.2 Les facteurs responsables d'une baisse de la qualité de l'alimentation.....	29
2.5 Conclusion	33
3 Apports et statut en oligo-éléments	35
3.1 Les oligo-éléments	35
3.1.1 Définition	35
3.1.2 Leur rôle dans l'organisme.....	38
3.2 Les apports recommandés en oligo-éléments du sujet âgé.....	43
3.3 Les apports et le statut en oligo-éléments du sujet âgé.....	48

3.3.1	Le fer	48
3.3.2	Le zinc	64
3.3.3	Le cuivre.....	84
3.3.4	Le chrome.....	99
3.3.5	Le sélénium	108
3.4	Conclusion	123
4	La supplémentation en oligo-éléments.....	126
4.1	L'effet d'une supplémentation en fer	126
4.1.1	Le rôle pro-oxydant du fer	126
4.1.2	Les conséquences d'un excès de fer.....	127
4.2	La supplémentation en zinc	128
4.2.1	L'effet d'une supplémentation en zinc sur le statut du sujet âgé..	129
4.2.2	L'effet d'une supplémentation en zinc sur l'immunité.....	137
4.2.3	L'effet d'une supplémentation en zinc sur les radicaux libres.	146
4.2.4	Synthèse des résultats.....	152
4.2.5	Conclusion.....	153
4.3	La supplémentation en sélénium	154
4.3.1	L'effet de la supplémentation sur le statut en sélénium.....	154
4.3.2	L'effet de la supplémentation en sélénium sur le métabolisme des radicaux libres	160
4.3.3	L'effet de la supplémentation en sélénium sur l'immunité	165
4.3.4	Récapitulatif des résultats	168

4.3.5	Conclusion.....	169
4.4	La supplémentation en chrome.....	169
4.4.1	Le statut en chrome après une supplémentation.....	170
4.4.2	L'effet d'une supplémentation en chrome sur le métabolisme glucidique.....	171
4.4.3	L'effet d'une supplémentation en chrome sur le métabolisme lipidique.....	173
4.4.4	Tableau récapitulatif des résultats expérimentaux.....	174
4.4.5	Conclusion.....	176
4.5	L'effet d'une supplémentation en cuivre.....	176
4.6	L'oligothérapie à l'officine.....	177
5	Conclusions.....	184
	Bibliographie.....	187

Index des Figures

- Figure 1 : Schéma illustrant comment les radicaux libres et les antioxydants peuvent influencer le vieillissement (TIMIRAS, 1997). 24
- Figure 2 : Evénements conduisant à la malnutrition (FERRY 1990), dans l'ouvrage de JADOT..... 30
- Figure 3 : Effet d'un apport : quasi nul A, fortement déficitaire (carence) B, modérément déficitaire (subcarence) C, faiblement déficitaire D, idéal E, à effet pharmacologique F, légèrement toxique (toxicité chronique) G, fortement toxique ou léthal (toxicité aiguë) H selon CHAPPUIS 1991..... 36
- Figure 4 : Comparaison entre les apports usuels (en pointillé) et les besoins de l'homme (en blanc) pour des oligo-éléments essentiels à risque de carence (A), à très faible risque de carence (B), et à risque de carence nulle dans l'espèce humaine (C) (CHAPPUIS 1991) 37
- Figure 5 : Systèmes essentiels de protection de l'organisme contre les radicaux oxygénés (FAVIER 1994)..... 39
- Figure 6 : Apports journaliers en fer (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al, 1991). 54
- Figure 7 : Densité en fer de l'alimentation par âge et par sexe (HERCBERG et al, 1991). 54
- Figure 8 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en fer en dessous des apports conseillés (ANC) (HERCBERG et al, 1991) 55
- Figure 9 : Apports journaliers en zinc (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al 1991). 67
- Figure 10 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en zinc en dessous des apports conseillés (HERCBERG et al 1991) 68
- Figure 11 : Sources alimentaires du zinc (HERCBERG 1991). 71
- Figure 12 : Effets d'une déficience en zinc sur les marqueurs de l'immunité (LICASTRO et al en 1993). 81
- Figure 13 : Apports journaliers en cuivre (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al 1991). 87

Figure 14 : Densité en cuivre de l'alimentation par âge et par sexe. (HERCBERG et al 1991).....	88
Figure 15 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en cuivre en dessous des apports conseillés (HERCBERG et al 1991).....	89
Figure 16 : L'équilibre journalier en cuivre chez 24 sujets âgés en bonne santé (BUNKER et al 1984).....	90
Figure 17: Excrétion urinaire journalière de chrome pendant une consommation alimentaire de 37µg / j de chrome d'après OFFENBACHER et al, 1986.	101
Figure 18 : L'équilibre journalier en chrome chez 23 sujets âgés d'après BUNKER et al,1984.....	103
Figure 19 : Le taux de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum en fonction de l'âge et du sexe d'après DAVIES et al, 1997.....	104
Figure 20 : Apport alimentaire journalier en sélénium d'après Oster et Prellwitz, 1989 (CHAPPUIS 1991).	112
Figure 21 : Niveau et origine des oligo-éléments ingérés quotidiennement, rapportés à l'énergie, par personne et selon l'âge du chef de famille d'après CHAPPUIS 1991.	113
Figure 22 : La corrélation inverse entre le sélénium sérique (R = - 0.462, p = < 0.001) et l'âge d'après OLIVIERI et al, 1994.....	115
Figure 23 : Le concept du modèle pharmacocinétique à deux compartiments d'après DUCROS et al, 1997.....	118
Figure 24 : Formation des formes actives de l'oxygène d'après JOURDAN et al, 1995.	127
Figure 25 : La fréquence des basses valeurs sériques pour le zinc avant et après six mois de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.	130
Figure 26 : La stimulation des lymphocytes en réponse à la phytohemagglutinine d'après CHANDRA, 1984.....	136
Figure 27 : Moyenne (+/- écart type) du nombre de réponses positives du test cutané à un panel de 7 antigènes d'après BOGDEN et al, 1995.	139
Figure 28 : Moyenne (+/- écart type) des réponses positives de l'induration totale à un panel de 7 antigènes d'après BOGDEN et al, 1995	139

Figure 29 : L'incidence des infections dans les quatre groupes d'après GIRODON et al, 1997.....	142
Figure 30 : Le changement des titres d'anticorps par rapport aux titres de base d'après GIRODON et al, 1999.	145
Figure 31 : L' effet de doses nutritionnelles d'un mélange d'antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la CuZn superoxyde dismutase érythrocytaire d'après RICHARD et al 1996.	149
Figure 32 : L'effet de doses nutritionnelles d'un mélange d'antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la peroxydation lipidique plasmatique d'après RICHARD et al 1996.	149
Figure 33 : L'effet sur la concentration en sélénium plasmatique chez le groupe supplémenté et le groupe placebo d'après PERETZ et al, 1991.	155
Figure 34 : La fréquence des valeurs sériques basses pour le sélénium avant et après six mois de supplémentation d'après GALAN et al, 1994..	157
Figure 35 : L'effet sur la concentration en malondialdéhyde dans le groupe supplémenté en sélénium et le groupe placebo d'après PERETZ et al, 1991.	162
Figure 36 : L'effet de doses nutritionnelles d'un mélange antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la glutathion peroxydase érythrocytaire d'après RICHARD et al, 1996.	163
Figure 37 : L'effet de la supplémentation en sélénium sur la prolifération des lymphocytes stimulée ou non par des agents mitogènes [phytohemagglutinine (PHA), OKT3, Pokeweed mitogen (PWM)] d'après PERETZ et al, 1991.	166
Figure 38 : Le chrome plasmatique avant et après une supplémentation, mesuré en réponse à une charge de 75 g de glucose d'après OFFENBACHER et al, 1985.	171

Index des Tableaux

Tableau I : Apports en macronutriments d'hommes (H) et de femmes (F) âgés vivant à domicile d'après 6 enquêtes alimentaires récentes réalisées en France (FERRY et al 1996).....	31
Tableau II : Apports en macronutriments d'hommes (H) et femmes (F) âgés hospitalisés d'après 2 enquêtes alimentaires récentes réalisées en France (FERRY et al 1996).....	32
Tableau III : Influence de la santé sur les apports en oligo-éléments chez le sujet âgé (BUNKER 1989).....	32
Tableau IV :Principales caractéristiques des oligo-éléments (d'après MASSOL 1986, ouvrage JADOT 1994).....	42
Tableau V : Les apports alimentaires recommandés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Allemagne, au Canada et en France (GUIGOZ 1994).....	45
Tableau VI : Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (CHAPPUIS 1995).....	46
Tableau VII : Apports en fer dans l'alimentation du sujet âgé non institutionnalisé : sexe masculin (HERCBERG et al, 1985).....	50
Tableau VIII : Apports en fer dans l'alimentation du sujet âgé non institutionnalisé : sexe féminin (HERCBERG et al,1985).....	50
Tableau IX : La consommation alimentaire journalière en fer (mg) (EURONUT SENECA 1991).	51
Tableau X : La consommation alimentaire journalière en fer (mg) et les changements entre 1988-1989 et 1993, en fonction du sexe et de la ville (AMORIM CRUZ et al, 1996).....	52
Tableau XI : Le pourcentage de sujets âgés avec une consommation en nutriments en dessous de la plus basse consommation alimentaire européenne recommandée en 1993 et les différences par rapport à 1988-1989 (AMORIM CRUZ et al, 1996).	53
Tableau XII :Fréquence de la carence en fer et de l'anémie dans l'étude du Val de Marne 1988 (HERCBERG 1998).....	56

Tableau XIII : Prévalence de l'anémie (en %) par sexe, toutes les villes combinées (LESOURD et al, 1996).....	57
Tableau XIV : Taux de ferritine ($\mu\text{g/l}$) en fonction de l'âge et du sexe d'après HERCBERG et al, 1985.....	59
Tableau XV : Pertes totales en fer en fonction du sexe et de l'âge (HERCBERG et al, 1985).....	60
Tableau XVI : Les principaux facteurs causant une anémie chez 72 sujets âgés (valeur moyenne de l'hémoglobine – Hb) (KIRKEBY et al, 1991).....	62
Tableau XVII : Tableau récapitulatif sur le rôle du zinc selon FAVIER 1994.....	65
Tableau XVIII : Apports alimentaires quotidiens en zinc d'après différents auteurs, en fonction de l'âge et de l'état des sujets. selon FAVIER 1994.....	69
Tableau XIX : Principales pathologies et situations physiologiques pouvant entraîner un déficit en zinc (FAVIER 1994).....	74
Tableau XX : Valeur du zinc sérique chez les sujets adultes jeunes et âgés d'après FAVIER, 1994.....	76
Tableau XXI : Concentrations plasmatiques en oligo-éléments et activités enzymatiques chez 24 femmes âgées hospitalisées d'après SCHMÜCK et al, 1996.....	77
Tableau XXII : Données démographiques, anthropométriques et statut en vitamines et minéraux d'après MONGET et al, 1996.....	78
Tableau XXIII : Pourcentage de sujets avec des indicateurs biochimiques du statut en vitamines et minéraux en dessous des limites d'après MONGET et al, 1996.....	79
Tableau XXIV : Niveaux de zinc et de cuivre plasmatiques chez des sujets jeunes et âgés d'après LICASTRO et al, 1993.....	80
Tableau XXV : Signes cliniques et biologiques essentiels des troubles de l'immunité entraînés par la carence en zinc d'après GOOD (FAVIER 1994).....	81
Tableau XXVI: La sénescence immunologique d'après TIMIRAS, 1997..	82

Tableau XXVII : Consommation du cuivre alimentaire et d'énergie d'après JOHNSON et al, 1992.....	85
Tableau XXVIII : La consommation moyenne en cuivre d'après ABDULLA et al, 1989.....	85
Tableau XXIX : La consommation alimentaire de cuivre chez des sujets âgés institutionnalisés d'après BUNKER et al, 1987.....	86
Tableau XXX : La consommation journalière en cuivre chez 24 sujets âgés en bonne santé d'après BUNKER, 1984.	86
Tableau XXXI : L'absorption du cuivre d'après JOHNSON, 1992.	91
Tableau XXXII : La demi-vie biologique du cuivre d'après JOHNSON et al, 1992.	92
Tableau XXXIII : Le taux de cuivre plasmatique chez des sujets jeunes et âgés d'après LICASTRO et al en 1993.	93
Tableau XXXIV : Les effets de l'âge et du sexe sur les marqueurs du statut en cuivre (JOHNSON et al, 1992).	93
Tableau XXXV : Moyennes de la teneur en cuivre de la salive en fonction de l'âge et du sexe d'après BALES et al, 1990.	94
Tableau XXXVI : Concentrations moyennes en cuivre dans le plasma et les cheveux d'après BALES et al, 1990.	95
Tableau XXXVII : Le cuivre dans les fractions de sang , l'albumine et la céruloplasmine plasmatique des sujets âgés institutionnalisés comparés à des sujets âgés en bonne santé d'après BUNKER et al, 1987.....	97
Tableau XXXVIII : Les concentrations plasmatiques en cuivre et les activités des enzymes chez 24 femmes âgées hospitalisées. (SCHMUCK et al 1996).....	98
Tableau XXXIX : Consommation en chrome chez les sujets âgés d'après BUNKER 1984 et OFFENBACHER, 1986.	99
Tableau XL : L'équilibre et l'absorption net du chrome chez l'homme d'après OFFENBACHER et al, 1986.....	101
Tableau XLI : La consommation et l'excrétion du chrome chez 22 sujets âgés apparemment en bonne santé d'après BUNKER et al, 1984. ...	102

Tableau XLII : Les taux de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum en fonction de l'âge et du sexe (DAVIES et al, 1997).....	105
Tableau XLIII : Signes et symptômes de la carence en chrome d'après ANDERSON, 1987 (CHAPPUIS 1991).....	107
Tableau XLIV : Les consommations moyennes alimentaires et les densités en nutriments pour 24 femmes âgées hospitalisées (SCHMUCK et al, 1996).....	109
Tableau XLV : Apports alimentaires en sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$) et concentration dans le sérum ($\mu\text{g}/\text{l}$) chez des adultes dans différents pays d'après CHAPPUIS, 1991.....	111
Tableau XLVI : Les moyennes d'âge et des taux de sélénium dans le plasma des groupes considérés (moyenne +/- standard déviation) d'après BORTOLI et al, 1991.....	114
Tableau XLVII : Sélénium sérique, antioxydants et production de malondialdéhyde érythrocytaire des sujets en fonction de leur âge d'après OLIVIERI et al, 1994.....	115
Tableau XLVIII : Les données anthropométriques et le statut basal en sélénium des adultes jeunes, des femmes âgées autonomes et institutionnalisés d'après DUCROS et al, 1997.	116
Tableau XLIX : Les tailles des pools échangeables de sélénium obtenus après une dose intraveineuse de ^{74}Se chez les adultes jeunes, les femmes âgées autonomes et institutionnalisées (Valeurs moyennes avec leurs erreurs standard pour neuf sujets par groupe) d'après DUCROS et al, 1997.....	118
Tableau L : Les demi-vies et les constantes obtenues après une dose intraveineuse de ^{74}Se chez des adultes jeunes, des femmes âgées autonomes ou institutionnalisées d'après DUCROS et al, 1997.	119
Tableau LI : La concentration plasmatique en sélénium et les activités enzymatiques chez 24 femmes âgées hospitalisées d'après SCHMUCK et al, 1996.	120
Tableau LII : Le statut en sélénium (moyenne +/- écart type) d'après MONGET et al, 1996.....	121
Tableau LIII : Le pourcentage de sujets avec des indicateurs biochimiques en dessous des points limites d'après MONGET et al, 1996.	121

Tableau LIV : Maladies ou états nutritionnels chez l'homme associés avec de faibles concentrations plasmatiques en sélénium d'après CHAPPUIS 1991.....	122
Tableau LV : Statut en zinc (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois.....	130
(D180) de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.....	130
Tableau LVI : Statut en oligo-éléments avant (D0) et après six mois (D180) et douze mois (D360) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.....	131
Tableau LVII :Le zinc plasmatique ($\mu\text{mol/l}$) après un an de supplémentation d'après BOGDEN et al, 1990.....	132
Tableau LVIII : Données démographiques et statut nutritionnel en zinc d'après CHANDRA, 1992.....	132
Tableau LIX : Statut en zinc avant (D0), après six mois (D180), un an (D365) et deux ans (D 730) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.....	133
Tableau LX : Les niveaux de zinc plasmatique et les fonctions des leucocytes polymorphonucléaires d'après CHANDRA, 1984.....	135
Tableau LXI : Nombre de lymphocytes d'après CHANDRA, 1984.....	135
Tableau LXII : Concentrations sériques des lipides et des lipoprotéines d'après CHANDRA, 1984.....	136
Tableau LXIII : Les effets de la supplémentation sur la production d'IL1 stimulée ou non par un agent mitogène d'après GALAN et al, 1997.....	140
Tableau LXIV : Le pourcentage de sous-groupe de lymphocytes (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois (D180) de supplementation d'après GALAN et al, 1997.....	141
Tableau LXV : Les évènements infectieux dans quatre groupes, la première et la seconde année de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.....	142
Tableau LXVI : Effet d'une supplémentation en zinc et en vitamine A sur les variables immunes. Valeurs avant traitement et changements après traitement d'après FORTES et al, 1998.....	143

Tableau LXXVII : La séroprotection des patients après le vaccin de la grippe d'après GIRODON et al, 1999.	144
Tableau LXXVIII : La distribution des infections urogénitales et respiratoires d'après GIRODON et al, 1999.	145
Tableau LXXIX : L'effet d'une supplémentation en zinc sur les peroxydes lipidiques du plasma (TBARS). Les valeurs avant le traitement et le changement sur les peroxydes lipidiques du plasma (après – avant le traitement) ; intervalle de confiance à 95 % d'après FORTES et al 1997.....	147
Tableau LXX : Les résultats des modèles de régression linéaire évaluant l'effet de la supplémentation par le zinc et la vitamine A sur les peroxydes lipidiques du plasma (TBARS) d'après FORTES et al, 1997.....	148
Tableau LXXI : Le métabolisme des radicaux libres avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D365) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.....	150
Tableau LXXII : Les indicateurs du stress oxydant et des enzymes antioxydantes avant et après 2 ans de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.....	151
Tableau LXXIII : Tableau récapitulatif des résultats d'études sur les effets d'une supplémentation en zinc.....	152
Tableau LXXIV : L'influence d'une supplémentation en sélénium (0,15,30 et 30 jours après la fin) sur le sélénium plasmatique (valeurs moyennes +/- déviation standard) d'après BORTOLI et al, 1991. ...	155
Tableau LXXV : Données démographiques et statut nutritionnel en sélénium d'après CHANDRA, 1992.	156
Tableau LXXVI : Le statut en sélénium (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois (D180) de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.	157
Tableau LXXVII : Le statut en sélénium avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D360) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.	158
Tableau LXXVIII : Sujets avec des valeurs plasmatiques basses en sélénium avant (D0) et après 6 mois (D180) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.	159

Tableau LXXIX : Statut en sélénium avant (D0), après 6 mois (D180) 1 an (D365) et 2 ans (D730) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.....	159
Tableau LXXX : L'influence de la supplémentation en sélénium (0, 15, 30 et 30 jours après la fin) sur e-GSH-Px et M.D.A d'après BORTOLI et al 1991.....	161
Tableau LXXXI : Le métabolisme des radicaux libres avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D365) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.....	164
Tableau LXXXII : Les indicateurs du stress oxydant et des enzymes antioxydants avant et après 2 ans de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.....	165
Tableau LXXXIII : Tableau récapitulatif des résultats expérimentaux sur l'effet de la supplémentation en sélénium.....	168
Tableau LXXXIV : Les taux de glucose, d'insuline et lipides dans le plasma avant et après une supplémentation d'après OFFENBACHER 1985.....	173
Tableau LXXXV : Les études de supplémentation en chrome chez les sujets sans diabète d'après ANDERSON, 1998.....	175
Tableau LXXXVI : Les suppléments en oligo-éléments chez le sujet âgé	177

Glossaire

GSH-PX :	Glutathion peroxydase
SOD :	Superoxyde dismutase
RDA :	Recommanded Dietary Allowances
ANC :	Apports Nutritionnels Conseillés
ESADDI :	Estimated Safe Adequate Daily Dietary Intake
PHA :	Phytohemagglutinine
HDL :	Hight Density Lipoprotein
LDL :	Low Density Lipoprotein
IL1 :	Interleukine 1
TBARS :	Substances réactives de l'acide thiobarbiturique
MDA :	Malhondialdehyde

INTRODUCTION

1 Introduction

Les personnes âgées prennent une place croissante dans la population française. Le but de la santé publique est donc de maintenir ces sujets âgés en bonne santé autant que possible. Mais, cela n'est pas évident, car des modifications physiologiques liées au vieillissement et des facteurs environnementaux tendent à perturber le statut nutritionnel du sujet âgé. Les apports en nutriments et notamment en oligo-éléments sont modifiés. Or ce sont des éléments importants pour le bon fonctionnement de l'organisme ; une déficience peut avoir des effets néfastes et engendrer certaines maladies pouvant accélérer le vieillissement.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de montrer si une supplémentation en oligo-éléments est nécessaire chez le sujet âgé. Quels sont ses effets ? A quelles doses ?

Ce travail comportera une partie sur les théories du vieillissement, ainsi qu'un rappel sur le rôle des oligo-éléments, leur apport et leur statut chez le sujet âgé, puis les effets d'une supplémentation et l'oligothérapie à l'officine.

LES THEORIES DU VIEILLISSEMENT

2 Les théories du vieillissement

Cette partie comportera des données démographiques sur le vieillissement, une explication des théories du vieillissement les plus probables ainsi que le lien entre le vieillissement et la nutrition.

2.1 Les perspectives démographiques : une accentuation du vieillissement.

Le nombre de personnes âgées croît rapidement aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Cette croissance rapide est l'une des tendances actuelles selon Mc FAYDEN 1990. (79)

Au début du 20^{ème} siècle, quatre personnes sur dix étaient âgées de plus de 65 ans. Aujourd'hui, il est estimé que quatre personnes sur cinq atteindront 65 ans durant l'an 2000. Les personnes de plus de 60 ans étaient 11 millions en 1990 soit 19 % de la population française. Selon l'INSEE 1993, cette proportion sera de 20,5% en 2000, 22,8% en 2010 et 26,8% en 2020 (100). C'est la tranche d'âge des plus âgés qui augmente le plus vite. La population des personnes âgées de plus de 75 ans aura augmenté de 40% d'ici à 2010 et celle des plus de 85ans de 45%, en effet ces dernières étaient 685 000 en 1985 et seront 1 500 000 en l'an 2010.

De ce fait, qui dit vieillissement de la population, dit augmentation de la morbidité avec un accroissement des maladies dégénératives (cancers et maladies cardiovasculaires) et des maladies chroniques. En effet, le taux d'hospitalisation augmente après 65 ans tant au niveau des recours que des durées d'hospitalisations longues pour les personnes âgées (Haut comité de la santé publique 1994).

C'est pourquoi, en vue de ce vieillissement de la population, le but de la santé publique est de maintenir la santé avec l'âge pour les 20 prochaines années.

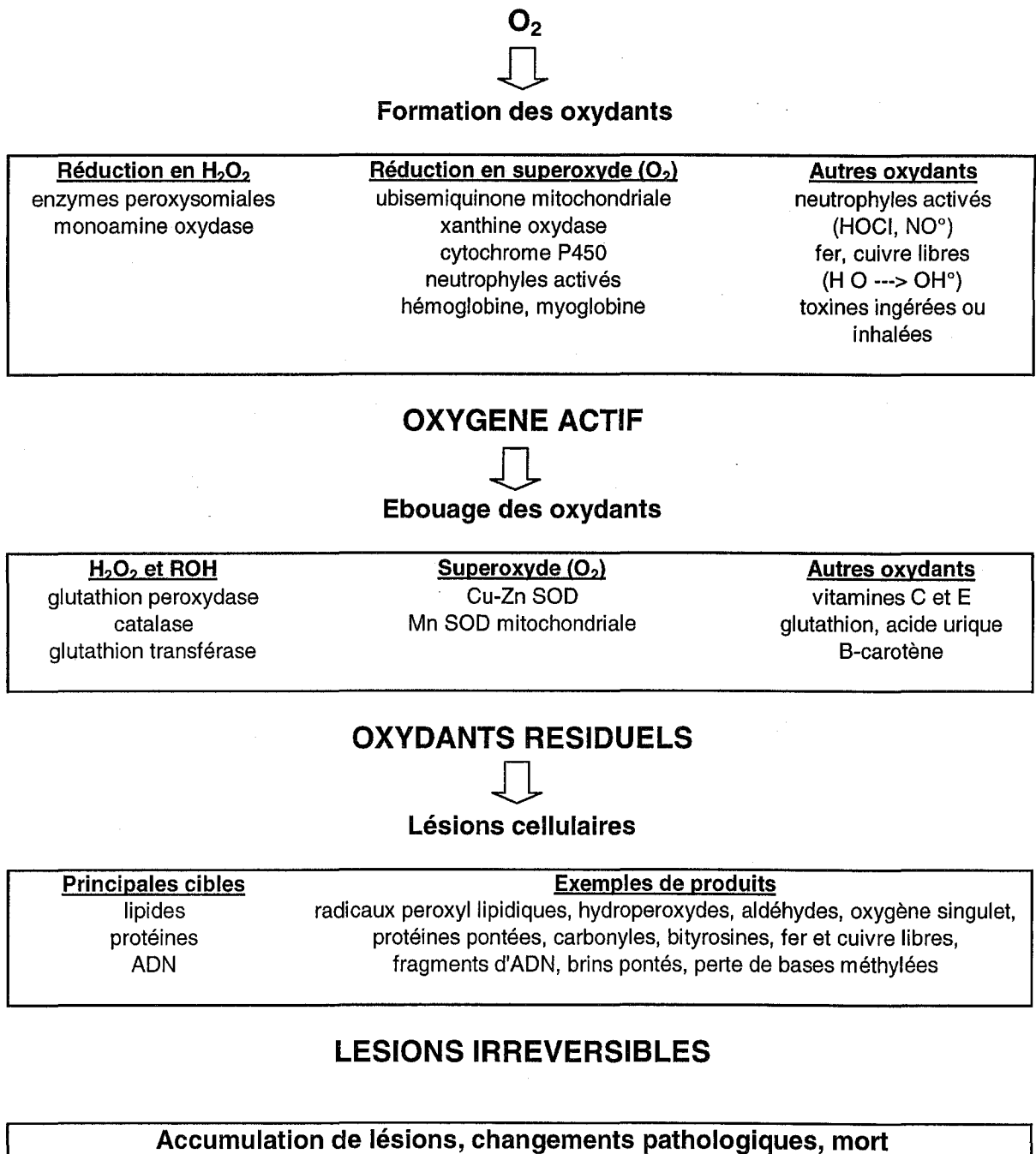
De nombreuses théories ont été avancées pour tenter d'expliquer le phénomène de vieillissement et ont fait l'objet de nombreuses revues. Parmi toutes ces théories ne seront abordées que la théorie radicalaire apparaissant comme l'une des plus vraisemblable et la théorie immunologique.

2.2 Le vieillissement et la théorie radicalaire

La théorie radicalaire du vieillissement proposée par Harman en 1956 postule que les réactions des radicaux libres contribuent au processus de vieillissement. Ces radicaux libres sont ainsi impliqués dans l'étiologie et le développement de plusieurs maladies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers. Quand la production des radicaux libres est augmentée, des dommages tissulaires apparaissent et des fonctions

physiologiques cruciales sont altérées (Figure TIMIRAS 1997)(112). Ainsi le vieillissement d'un tissu ou d'un organe résulterait selon Harman d'une surproduction locale de radicaux libres et de leurs dérivés toxiques par diminution du niveau de protection avec l'âge.

Figure 1 : Schéma illustrant comment les radicaux libres et les antioxydants peuvent influencer le vieillissement (TIMIRAS, 1997).



Le fer et le cuivre sont les promoteurs les plus efficaces pour la production des radicaux libres, c'est pourquoi un excès d'apport en ces deux oligo-éléments peut avoir un effet néfaste sur l'organisme des sujets âgés. Face à ces radicaux, l'organisme possède un grand nombre de systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques pour contrôler leur action :

- des protéines de stockage ou de transport complexant les formes ioniques libres.
- des oligo-éléments antioxydants tels que le zinc, le cuivre, le sélénium qui font parti respectivement des systèmes enzymatiques suivants : superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GSH-PX).

Ceux-ci sont essentiels pour la fonction et la stabilité de la chaîne enzymatique contre les effets délétères des espèces réactives de l'oxygène.

De plus, le zinc a été décrit comme antioxydant biologique agissant par effet compétitif avec le fer dans la réaction de Fenton et prévenant les groupements thiols de l'oxydation (BRAY et BETTGER 1990)(18).

Donc, une déficience en oligo-éléments antioxydants qui peut entraîner un déséquilibre de la balance oxydants / antioxydants, peut être responsable d'une accélération du vieillissement. Les conséquences pathologiques d'une déficience en oligo-éléments antioxydants sont nombreuses en particulier les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les maladies dégénératives cérébrales.

Ainsi, les sujets institutionnalisés doivent faire attention à leur statut en oligo-éléments antioxydants (FAURE, ROUSSEL et FAVIER 1996)(38) pour éviter ces maladies d'où peut-être la nécessité d'une bonne alimentation et éventuellement d'une supplémentation.

D'après les données précédentes on peut en déduire que le vieillissement serait accéléré par les radicaux libres. Un statut adéquat en oligo-éléments anti-oxydants tels que le zinc, le cuivre, le sélénium, serait peut-être un bon moyen de prévention pour un vieillissement plus harmonieux.

2.3 Le vieillissement et la théorie immunologique.

Le vieillissement est aussi associé à des fonctions immunes diminuées. La théorie immunologique suggère que l'échec progressif du système immunitaire avec l'âge est un facteur contribuant à augmenter la morbidité et la mortalité en relation avec un stress oxydant augmenté.

En effet, le déclin du système immunitaire présente un double aspect :

- diminution des défenses de l'organisme face aux éléments agressifs (virus, bactérie ...) dû à la réduction avec l'âge de la production d'anticorps.
- augmentation des phénomènes « d'auto-immunisation » par lesquels le système immunologique de défense de l'organisme se dérègle progressivement et produit des anticorps contre ses propres cellules (CAMUS 1997)(25).

Un lien entre l'immunité, la nutrition et les maladies a été décrit chez les sujets âgés (LESOURD et al, 1992)(70).

Parmi les micronutriments modulant la réponse immune, le zinc est essentiel pour les mécanismes de défense contre l'hôte (maturation des lymphocytes et immunité à médiation cellulaire, la capacité fonctionnelle des phagocytes). Le sélénium est aussi impliqués dans la défense immune et sa déficience entraîne une baisse de l'immunité à la fois cellulaire et humorale (FERRY et ROUSSEL 1996)(41).

Ainsi, d'après cette théorie, la baisse de l'immunité serait également une explication du vieillissement. Il semble nécessaire de maintenir un statut correct en zinc et en sélénium particulièrement chez le sujet vieillissant pour prévenir cette baisse de la défense immune.

2.4 Nutrition et vieillissement.

La nutrition semble avoir des effets bénéfiques sur la santé des sujets âgés et donc par conséquent sur le vieillissement :

- en améliorant la santé.
- en prévenant certaines maladies.
- en améliorant les traitements.

De nombreuses données cliniques et épidémiologiques focalisent sur l'importance du statut nutritionnel dans le maintien des capacités et de la

qualité de vie des personnes âgées (HARTZ, ROSENBERG et RUSSEL 1991)(53).

Le statut nutritionnel influence la baisse du fonctionnement des organes, de l'immunité et de l'incidence des maladies chroniques (MOWE, BOHMER et KINDT 1994)(84).

2.4.1 Le statut nutritionnel du sujet âgé.

Les sujets âgés autonomes européens se nourrissent plutôt bien selon l'étude EURONUT SENECA 1992.

Par contre, les sujets hospitalisés selon d'autres études (LEHMAN 1989(69), LIPSKI et al, 1993(75), JOHNSON 1995(62)...) présentent des déficits et des carences accompagnant la malnutrition protéino-énergétique.

Cette dénutrition ne touche pas seulement les macronutriments mais également les micronutriments tels que le zinc, le cuivre, le sélénium ou le chrome, dont les besoins ne sont pas couverts avec un apport calorique en dessous de 1600 kcalories / j.

Cette déficience en micro-nutriments est à prendre en compte, car elle va encore accélérer le phénomène de vieillissement. En effet, ces oligo-éléments ont un rôle primordial comme vu précédemment dans la production des radicaux libres et la baisse de l'immunité responsables du vieillissement.

2.4.2 Les facteurs responsables d'une baisse de la qualité de l'alimentation

2.4.2.1 Le vieillissement physiologique

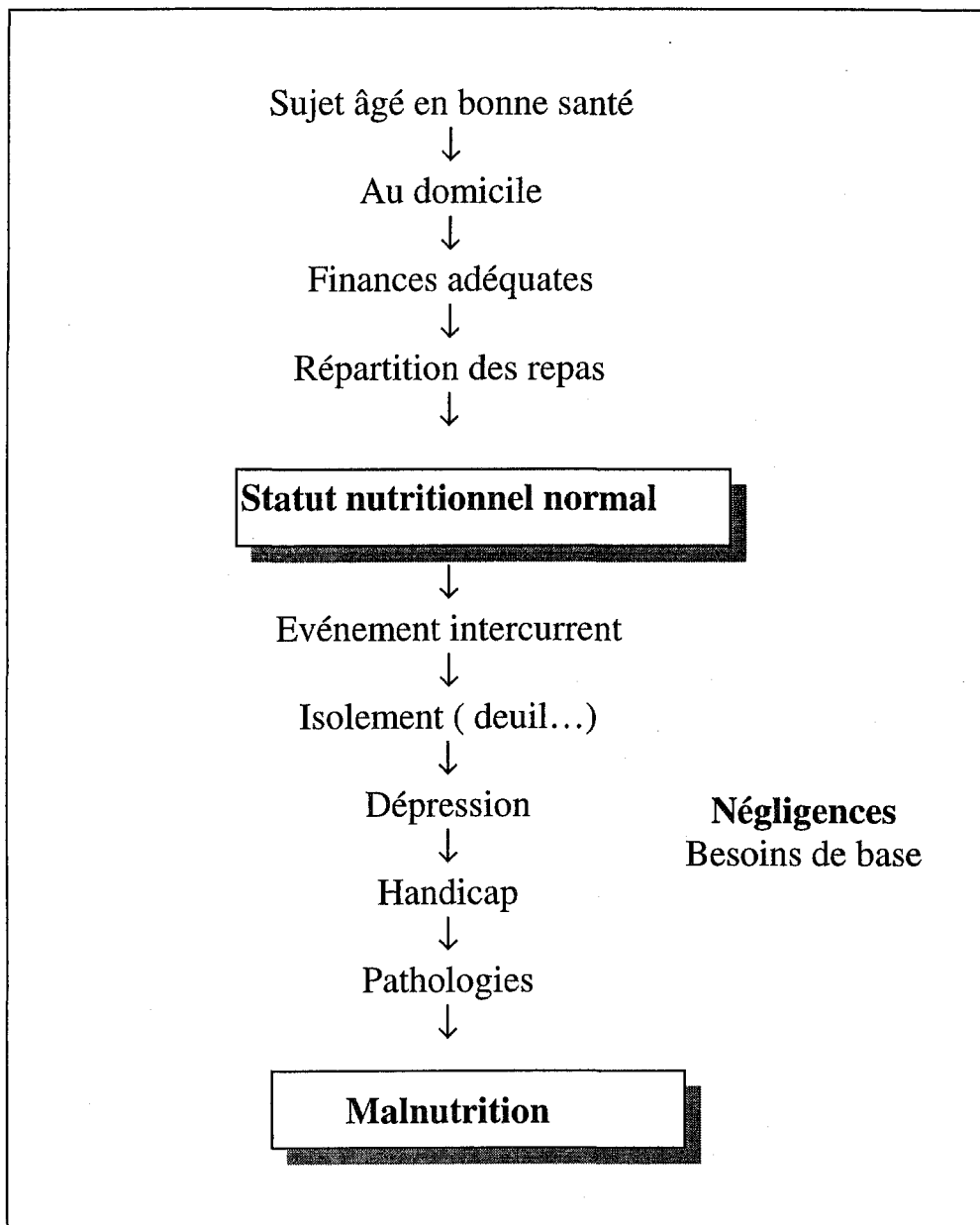
La baisse de consommation calorique associée à des changements des fonctions endocrines [modification du pancréas : retard du pic insulinaire et résistance périphérique à l'insuline (VELLAS, ALBEREDE 1988)(119)], gastro-intestinales et rénales entraînent une baisse de la proportion des nutriments essentiels et notamment les oligo-éléments (MERTZ 1990(80), SOLOMONS 1989)(106).

2.4.2.2 Facteurs environnementaux et physiques

Plusieurs facteurs tendent à limiter la qualité de la consommation alimentaire du sujet âgé et à augmenter le risque des maladies liées à la nutrition (MORLEY et SILVER 1988)(83) :

- les conditions sociales telles que l'isolement, la pauvreté
- les handicaps physiques
- l'immobilité
- les problèmes dentaires
- la perte du goût
- les nombreux médicaments.

Figure 2 : Evénements conduisant à la malnutrition (FERRY 1990), dans l'ouvrage de JADOT



D'autre part, l'état de santé du sujet âgé, autonome ou dépendant (institution, hôpital) est un facteur qui influence le statut nutritionnel, notamment la consommation calorique, l'apport en oligo-éléments. En effet, l'apport calorique et en oligo-éléments sont plus faibles chez les

sujets âgés dépendants que chez les sujets sains. Ceci est démontré par les tableaux I,II,III.

Tableau I : Apports en macronutriments d'hommes (H) et de femmes (F) âgés vivant à domicile d'après 6 enquêtes alimentaires récentes réalisées en France (FERRY et al 1996).

Régions étudiées	Age (ans)	Sujets	Energie * (Kcal/j)	
			H	F
Région Lilloise (Lecerf & al)	≈ 76	194	2201	1684
Région Centre Ouest (Constans & al, 1989)	62	340	2239	1688
Paris et sa région (Anderson-Hassam & al)	≈ 71	101	1706	1332
Tours (Lamisse & al)	68	123	2137	1760
Val-de-Marne (Herberg & al)	≥ 65	95	2076	1613
Enquête EURONUT- SENECA ** France	70-75	468	1786 à 2027	

* : énergie totale avec alcool ; ** : résultats des 2 sexes groupés.

Tableau II : Apports en macronutriments d'hommes (H) et femmes (F) âgés hospitalisés d'après 2 enquêtes alimentaires récentes réalisées en France (FERRY et al 1996).

Hôpital	Age (ans)	Sujets	Energie (kcal/j)	
			H	F
Le Mans, court séjour (Drouard & coll.)	79	50	1636	1462
Tours, moyen séjour (Gruel & al.)	78	50	1657	1224

Tableau III : Influence de la santé sur les apports en oligo-éléments chez le sujet âgé (BUNKER 1989).

	Sain	Dépendant	RDA	ANC
Zinc mg/j	9	5.9	12-15	12
Cuivre mg/j	1.2	0,7-1,0	1,5-3*	2,5*
Fer mg/j	9.2	8.9	10	10
Manganèse mg/j	5.3	4	3,5*	4
Chrome µg/j	22.9	26.8	50-200*	-
Sélénium µg/j	64.7	37.5	55-75	70

* ESADDI : estimated safe adequate daily intake.

2.5 Conclusion

De nos jours, la population vieillit. Ce vieillissement est lié à certains nombres de facteurs et notamment aux radicaux libres et à la baisse de l'immunité, qui sont les deux théories les plus probables. La nutrition est une des solutions pour un vieillissement plus harmonieux ; en effet de nombreux nutriments, notamment les oligo-éléments ont un rôle dans la défense de l'organisme contre les radicaux libres et la baisse de l'immunité. C'est pourquoi, il est important de connaître l'apport et le statut en oligo-éléments du sujet âgé, afin de prévenir toute déficience et donc tout risque de maladies pouvant encore accélérer ce vieillissement.

**APPORTS ET STATUT EN
OLIGO-ELEMENTS**

3 Apports et statut en oligo-éléments

Cette partie comportera un rappel sur ce que sont les oligo-éléments et leur rôle dans l'organisme, puis une description de l'apport et du statut en oligo-éléments du sujet âgé en fonction de l'état de nos connaissances.

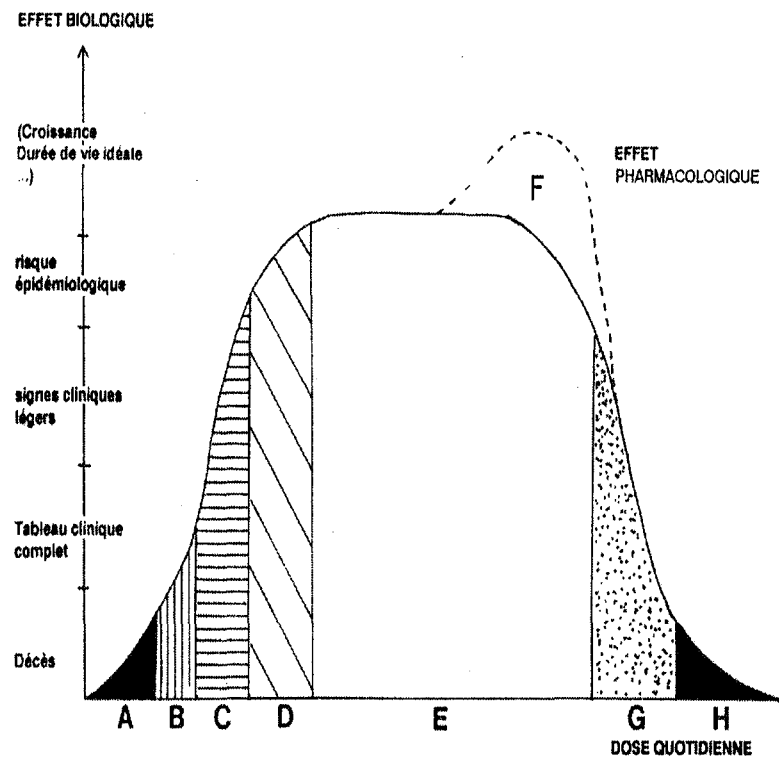
3.1 Les oligo-éléments

3.1.1 Définition

Les oligo-éléments font partie des micronutriments, avec les vitamines et les minéraux. Ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne les synthétise pas. Ils sont donc apportés par l'alimentation en quantité faible de l'ordre du mg/j voire infime de l'ordre du $\mu\text{g} / \text{j}$ (CONSTANS T.1998)(32).

Leur absence comme leur excès peuvent être responsables de désordres importants (CHAPPUIS 1991)(29).

Figure 3 : Effet d'un apport : quasi nul A, fortement déficitaire (carence) B, modérément déficitaire (subcarence) C, faiblement déficitaire D, idéal E, à effet pharmacologique F, légèrement toxique (toxicité chronique) G, fortement toxique ou létal (toxicité aiguë) H selon CHAPPUIS 1991.



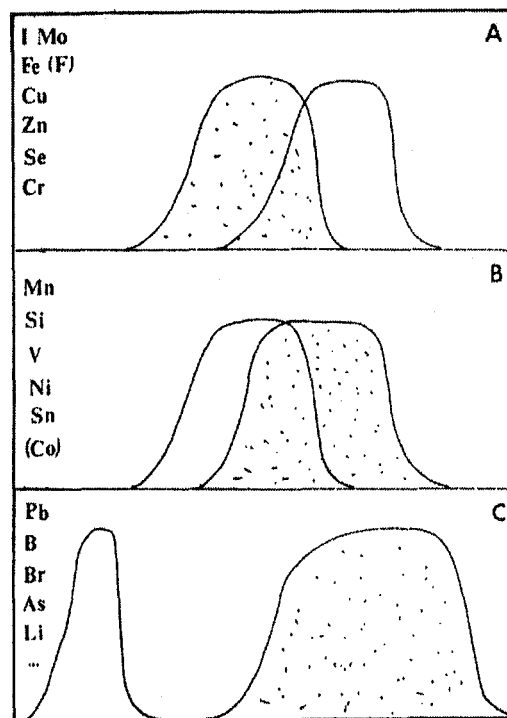
Certains oligo-éléments sont considérés comme essentiels selon les critères suivants :

- Ils sont présents dans les tissus vivants à une concentration relativement constante.
- Ils provoquent par leur carence dans l'organisme des anomalies structurelles et physiologiques.
- Les anomalies induites par leur carences peuvent être prévenues ou guéries par l'apport du seul élément.

Ainsi sont actuellement considérés comme oligo-éléments essentiels à risque de carences chez l'homme : l'iode, le fer, le cuivre, le zinc, le sélénium, le chrome, le molybdène et le fluor.

D'autres sont considérés comme essentiels mais le risque de carence n'est pas prouvé chez l'homme : le manganèse, le silicium, le vanadium, le nickel, le cobalt et l'étain (Figure 4, CHAPPUIS 1991)(29).

Figure 4 : Comparaison entre les apports usuels (en pointillé) et les besoins de l'homme (en blanc) pour des oligo-éléments essentiels à risque de carence (A), à très faible risque de carence (B), et à risque de carence nulle dans l'espèce humaine (C) (CHAPPUIS 1991) .



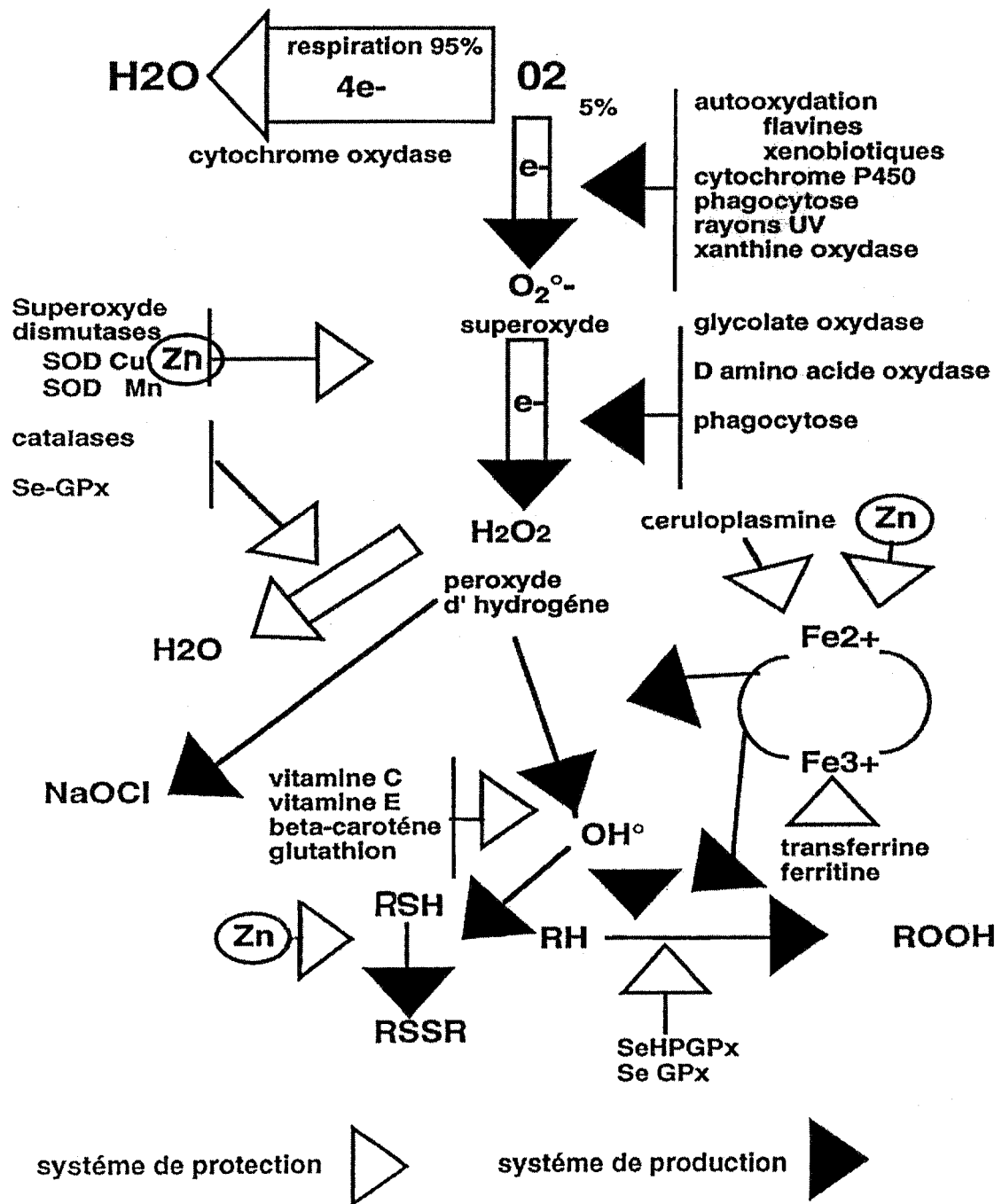
3.1.2 Leur rôle dans l'organisme

Ainsi il existe un très grand nombre d'oligo-éléments, qui ont des rôles très diversifiés dans l'organisme (FAVIER, 1992)(39) :

- Certains sont des cofacteurs enzymatiques : la plupart sont des métaux de transition et peuvent donc se lier aux enzymes.
- Certains entrent dans la structure de vitamines (ex : cobalt...).
- D'autres participent à l'expression de signaux hormonaux :
 - en intervenant dans la synthèse de molécules hormonales en tant que cofacteur (ex : Zinc / $\Delta 5$ réductase).
 - en faisant partie intégrante de la molécule hormonale (ex : Iode / hormones thyroïdiennes).
 - en se liant à l'hormone protéique pour lui donner une forme active.
 - en agissant au niveau des récepteurs hormonaux en inhibant ou en facilitant la fixation de l'hormone.
- Certains participent à la défense de l'organisme (*Figure 5, FAVIER 1994*)(40):
 - défense immunitaire (Zinc, Cuivre, Fer, Sélénium).
 - lutte contre les radicaux libres de l'oxygène (Sélénium, Cuivre, Zinc).
- D'autres jouent un rôle structural en renforçant la solidité de certains tissus (fluor, silicium).

Mais, chez le sujet âgé, les oligo-éléments impliqués seront les suivants :
 Fer, Zinc, Cuivre, Manganèse, Sélénium et Chrome, seuls leurs rôles précis
 dans l'organisme seront mentionnés.

Figure 5 : Systèmes essentiels de protection de l'organisme contre les radicaux oxygénés (FAVIER 1994).



➤ Le Fer :

C'est un constituant important de nombreuses enzymes nécessaire au transfert d'énergie (ex : xanthine oxydase). Il se trouve aussi dans des composés indispensables au transport et à l'utilisation de l'oxygène (hémoglobine et myoglobine). Il a également un rôle dans le système immunitaire.

➤ Le Zinc :

C'est un cofacteur enzymatique qui joue un rôle dans les processus métaboliques les plus importants. Sa présence est indispensable pour une croissance cellulaire normale ainsi que pour la synthèse des acides nucléiques, des hydrates de carbone et des protéines. Chez le sujet âgé , son rôle sur l'immunité, la cicatrisation, le goût et la défense anti-radicalaire en fait un oligo-élément important.

➤ Le Cuivre :

Cet élément se trouve dans la céruloplasmine, protéine assurant le transport du cuivre dans le sang. Il est également lié à des albumines et entre dans la composition de nombreuses enzymes. Il joue un rôle dans le stockage ainsi que dans la libération du fer lors de la formation de l'hémoglobine.

➤ Le Sélénium :

Il joue un rôle protecteur contre les effets délétères des radicaux libres vis à vis des cellules de l'organisme, en étant le cofacteur de la glutathion peroxydase, enzyme antioxydant. Il peut également détoxifier les métaux lourds (Hg, Pb, Cd...) et les xénobiotiques tels que les substances carcinogènes, ce qui est important chez le sujet âgé polymédicamenté.

➤ Le Chrome :

C'est un cofacteur de l'insuline indispensable à l'équilibre glucidique et au métabolisme lipidique, chez le sujet âgé sensible à l'intolérance au glucose, il sera à prendre en compte.

➤ Le Manganèse :

Par son action au niveau des superoxyde-dismutases, le manganèse peut jouer un rôle dans le processus de vieillissement en s'opposant aux radicaux libres. C'est un élément nécessaire à la structure des tendons et de l'os, ainsi qu'au fonctionnement normal du système nerveux central.

Le tableau IV permet de récapituler le rôle des différents oligo-éléments, les conséquences de leur déficit et d'avoir une idée de l'origine alimentaire de ceux-ci.

Tableau IV : Principales caractéristiques des oligo-éléments (d'après MASSOL 1986, ouvrage JADOT 1994).

Éléments minéraux	Origine alimentaire	Propriétés biologiques	Manifestations de carence
Chrome Cr	Levures, germe de céréales, pommes de terre non épluchées, pois, foie	Activateur de l'utilisation des sucres	Troubles pré-diabétiques athérosclérose obésité
Cobalt Co	Viande d'abats, thon, poulet, œufs	Stimulateur de la synthèse des globules rouges (Vit. B12), Vasodilatation	Anémie, troubles circulatoires des extrémités
Cuivre Cu	Huîtres, fruits secs, légumes secs, céréales	périphérique, antalgique Agent anti-inflammatoire, anti-infectieux, anti-ulcéreux, agents de détoxification, stimulateur de la synthèse de collagène	Anémie, troubles ostéo-articulaires et vasculaires, infections
Fer Fe	Céréales complètes, lentilles, épinards, abricots, jaune d'œuf, foie de veau	Transporteur d'oxygène dans l'hémoglobine facteur de détoxification	Anémie Anorexie
Iode I	Fruits de mer, algues, graines de céréales	Activateur de la thyroïde	Troubles de la croissance, débilité mentale
Lithium Li	Végétaux, eau de mer	Régulateur de l'humeur	États dépressifs, apathie, insomnie, angoisse
Magnésium Mg	Fruits secs, soja, germe de blé, légumes verts, bigorneaux	Régulateur des transmissions neuro-musculaires	Nervosité, crampes, irritabilité
Manganèse Mn	Flocons d'avoine, soja, légumes secs, amandes, huîtres	Agent de détoxification stimulateur de la synthèse des cartilages	Fragilité articulaire, troubles neurologiques
Molybdène Mo	Légumes verts, viandes, lait	Agent de détoxification	Troubles métaboliques
Sélénium Se	Levure de bière, germe de blé, ail, oignon, chou, huîtres, hareng	Agent antioxydant (protecteur des dommages dus aux radicaux libres)	Viellissement prématuré, troubles hépatiques, musculaires, cardiovasculaires, stérilité, moindre tolérance à l'alcool
Silicium Si	Céréales, riz, viande de volaille	Agent plastique des tissus conjonctifs, musculaires et osseux,	Troubles vasculaires, ostéoarticulaires et cutanés
Vanadium V	Fruits de mer, céréales complètes	Stimulation du neuropsychisme	Etats dépressifs
Zinc Zn	Levure de bière, cresson, oignons, pois, brocolis, fruits de mer	Stimulateur des défenses immunitaires, activateur des glandes sexuelles	Troubles de croissance, anorexie, immunodéficiences, asthme, allergie, dermatoses, hypogonadisme

NB. Les autres éléments minéraux : hydrogène, sodium, potassium, calcium, carbone, oxygène, soufre, phosphore, chlore sont les constituants structuraux de l'organisme ; ils ne sont pas activateurs biologiques.

3.2 Les apports recommandés en oligo-éléments du sujet âgé

Il est important de connaître quels sont les apports recommandés en oligo-éléments chez le sujet âgé pour déterminer s'il présente une déficience ou non. La détermination de ces apports a été difficile à établir du fait de méthodes inadéquates pour l'évaluation du statut en minéraux. De plus, généralement les informations sur la nutrition en minéraux et le métabolisme du sujet très âgé manquent. Il n'existe pratiquement pas de consensus sur les apports recommandés en oligo-éléments adapté au sujet âgé. La plupart du temps, ces apports sont extrapolés à partir de ceux recommandés chez l'adulte (WOOD et al 1995)(122).

D'autre part, on n'a pas défini un sujet âgé type. On distingue trois catégories qui ont chacune des besoins différents :

- le sujet âgé en bonne santé autonome vivant à domicile.
- le sujet en institution.
- le sujet âgé hospitalisé malade.

Dans le tableau V, sont répertoriées les recommandations d'apports Nord-américaines et Européennes.

L'apport calorique est compris entre 1700 et 2300 kcal /j et l'âge des sujets est de 50 à 75 ans. L'apport calorique est important à prendre en compte,

car il est admis que les besoins en oligo-éléments ne sont pas couverts pour un apport calorique inférieur à 1500 kcal/j.

Tableau V : Les apports alimentaires recommandés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Allemagne, au Canada et en France (GUIGOZ 1994).

	Units per day	1989 USA RDA	1991 UK DRV	1991 Germany ENZ	1990 Canada RNI / ANR		1992 France ANC	Unités par jour	
Age		51+	50+	65+	50-74	75+	65+		
Energy	kcal	1900 / 2300	1900 / 2330	1700 / 1900	1800 / 2300	1700 / 2000	1500 - 2100	kcal	Energie
Iron	mg	10	8,7	10	8 / 9	8 / 9	10	mg	Fer
Calcium	mg	800	700	800	800	800	1200	mg	Calcium
Phosphorus	mg	800	550	1200	850 / 1000	850 / 1000	1000	mg	Phosphore
Magnesium	mg	280 / 350	270 / 300	300 / 350	210 / 250	210 / 230	420	mg	Magnésium
Zinc	mg	12 / 15	7,0 / 9,5	12 / 15	9 / 12	9 / 12	12	mg	Zinc
Iodine	µg	150	140	180	160	160	150	µg	Iode
Selenium	µg	55 / 75	60 / 75	20 - 100*	50	50	70	µg	Sélénium
Copper	mg	1,5 - 3,0*	1,2	1,5 - 3,0*			2,5	mg	Cuivre
Manganese	mg	2,0 - 5,0*		2,0 - 5,0*	3,5*	3,5*	4	mg	Manganèse
Fluoride	mg	1,5 - 4,0*						mg	Fluor
Chromium	µg	50 - 200*		50 - 200*			125	µg	Chrome
Molybdenum	µg	75 - 250*		75 - 250*			150	µg	Molybdène
Sodium	mg		1600	550			< 5	mg	Sodium
Potassium	mg		3500	2000			2-8	mg	Potassium

RDA :Recommended Daily Allowances;

DRV :Dietary Reference Value;

ENZ :Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr;

RNI / ANR :Recommended Nutrient Intakes / Apports Nutritionnels Recommandés;

ANC :Apports Nutritionnels Conseillés.

* Estimated safe adequate daily dietary intake (ESADDI) or tentative requirements.

Les apports recommandés pris très souvent comme référence sont ceux de "The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences" qui a établi les Recommended Dietary Allowances (RDA) pour des sujets de plus de 51 ans. En France, on parle d'Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour les sujets de plus de 65 ans (Tableau VI).

Tableau VI : Apports nutritionnels conseillés en oligo-éléments (CHAPPUIS 1995).

	Fer mg/l	Zinc mg/l	Iode µg/l	Sélénium µg/l	Cuivre mg/l	Chrome µg/l	Molybdène µg/l	Manganèse mg/l
Hommes adultes	10	15	150	70	1,5	50-200	75-250	2-5
Femmes adultes	15	12	150	55	1,5	50-200	75-250	2-5
Femmes enceintes	30(a)	15	175	65	(b)	(b)	(b)	(b)
Femmes allaitantes	15	19	200	75	(b)	(b)	(b)	(b)
51 ans et +	10	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)

Lorsque les valeurs figurent sous forme d'intervalle, il s'agit d'apports estimés adéquats et sans danger.

a) Supplémentation nécessaire pour atteindre ce niveau.

b) Pas de recommandation spécifique. Prendre les valeurs de l'adulte.

Pour le cuivre, le manganèse et le chrome seules des Estimated Safe Adequate Daily Dietary Intake (ESADDI), qui donnent des limites inférieures et supérieures d'apport à fournir par personne et par jour, sont proposées.

Une analyse des recommandations d'apport actuelles pour chaque oligo-éléments a été réalisée (WOOD et al, 1995)(122).

Ainsi pour le fer, les 10 mg/j recommandés semblent largement suffisant pour couvrir les besoins du sujet âgé sain.

En ce qui concerne le zinc, les RDA (12 - 15 mg/j) sont généreuses pour les sujets âgés mais justifiables.

Les recommandations d'apport pour le sélénium (55-75 µg/j) seraient suffisantes pour satisfaire les besoins des sujets âgés.

L'actuelle ESADDI pour le cuivre (1,5-3,0mg/j) apparaît comme étant adéquate pour les personnes âgées.

Par contre, l'ESADDI pour le chrome (50-200 µg/j) semble être trop élevée pour les personnes âgées qui n'ont pas une consommation énergétique suffisante pour atteindre de tels apports en chrome. Les apports recommandés en chrome devraient donc être réévalués.

Enfin, le manque de données sur la consommation, le métabolisme et le statut en manganèse chez le sujet âgé ne permet pas d'évaluer de manière adéquate la validité des actuelles recommandations alimentaires.

3.3 Les apports et le statut en oligo-éléments du sujet âgé

Le vieillissement est associé à un haut risque de déficience en micronutriments dû à une baisse de la consommation énergétique, à un vieillissement physiopathologique et aux conditions socioéconomiques. Cela peut affecter la consommation en nutriments, augmenter les besoins en certains de ces nutriments spécifiques et interférer avec leur absorption, leur stockage et leur utilisation. C'est pourquoi, il est important de connaître la consommation et le statut en oligo-éléments du sujet âgé pour éventuellement pallier à ces déficits.

3.3.1 Le fer

Selon le tableau V des apports recommandés, les RDA en fer sont de 10 mg /j chez le sujet âgé, valeur proche de celle recommandée chez l'adulte, à l'exception de la femme (15 mg/j). Les menstruations de la femme avant la ménopause entraînant des pertes en fer conséquentes, cela nécessite des apports en fer plus important. Ceci explique les différences observées entre les RDA des femmes de plus de 51 ans (10 mg/j) et les femmes plus jeunes (15 mg /j). En effet, les besoins en fer de la femme après la ménopause diminuent du fait de l'arrêt des pertes mensuelles en fer.

3.3.1.1 La consommation en fer du sujet âgé

De nombreuses études ont été réalisées à ce sujet. Il en ressort que la consommation moyenne en fer de la population âgée aux Etats-Unis mais également en Europe apparaît comme égalant voire excédant les apports recommandés de 10 mg/j. En effet, selon l'étude NHANES II, la consommation moyenne en fer des personnes âgées de plus de 55 ans est de 14 mg/j pour l'homme et de 10,4 mg pour la femme (LYNCH et al, 1982)(77).

De même, selon une enquête menée à Boston sur le statut nutritionnel, la consommation en fer du sujet âgé autonome de 60 à plus de 90 ans est de 14 mg /j pour l'homme et 11mg/j pour la femme (HARTZ et al, 1992)(53).

On peut s'apercevoir également que la consommation en fer est plus basse chez les femmes que chez les hommes, ceci est certainement dû à des habitudes alimentaires et des apports énergétiques différents. Les tableaux VII et VIII dans lesquels sont répertoriés différentes études confirment ces résultats :

Tableau VII : Apports en fer dans l'alimentation du sujet âgé non institutionnalisé :
 sexe masculin (HERCBERG et al, 1985).

		Âge ans	Apport énergétique Kcal/j	Apport en fer mg/j
ETATS-UNIS*	NHANES II (1976-1980)	55-64	2071	14,8
		65-74	1828	14,1
	U.S.D.A. (1977)	65-74	1907	14,5
		> 74	1763	13,4
CANADA*	Nutrition Canada (1973)	≥ 65	2182	12,5
SUÈDE*	Steen et al. (1977)	≥ 70	2344	16,5
FRANCE	Pequignot et al. (1984)	54-64	2660	13,7
		64-74	2461	13,2
		> 74	2288	11,4
* Pays où l'alimentation est enrichie de fer. Apports recommandés en fer: 10 mg/j.				

Tableau VIII : Apports en fer dans l'alimentation du sujet âgé non institutionnalisé :
 sexe féminin (HERCBERG et al, 1985).

		Âge ans	Apport énergétique Kcal/j	Apport en fer mg/j
ETATS-UNIS*	NHANES II (1976-1980)	55-64	1401	10,7
		65-74	1295	10,2
	U.S.D.A. (1977)	65-74	1413	10,6
		> 74	1329	10,1
CANADA*	Nutrition Canada (1973)	≥ 65	1541	9,4
SUÈDE*	Steen et al. (1977)	≥ 70	1928	14,0
FRANCE	Pequignot et al. (1984)	54-64	2093	10,5
		64-74	1900	9,5
		> 74	1880	8,7
* Pays où l'alimentation est enrichie de fer. Apports recommandés en fer: 10 mg/j.				

De même, l'étude EURONUT SENECA (1991)(37) à laquelle participent des sujets âgés nés entre 1913 et 1918 provenant de 18 villes de 12 pays européens, montre que les sujets nés en 1917-1918 ont une consommation en fer plus élevée que ceux nés en 1913-1914. De plus, la consommation moyenne en fer des hommes excède celle des femmes dans toutes les villes sauf en Hongrie. Chez les hommes, la consommation moyenne est comprise entre 9,7 mg et 16 mg/j et est donc au-dessus des apports recommandés en Europe (9mg) dans toutes les villes. Chez les femmes, la consommation moyenne est comprise entre 7,5 mg et 13 mg/j et est donc au-dessus des apports conseillés (8mg) sauf pour une ville. Le tableau IX récapitule ces résultats :

Tableau IX : La consommation alimentaire journalière en fer (mg) (EURONUT SENECA 1991).

	Town																		
	HIB	RDK	CAIF	HIF	RIF	MIGR	AAIGR	MIH	EMPII	CINL	EIN	VIP	BIE	YICH	BuCH	BelCH	P ^{HI}	M ^{PL}	
<i>Men</i>																			
Median	14.1	13.8	13.1	14.2	16.0	16.0	12.7	9.7	14.2	13.2	10.8	14.4	15.0	12.3	13.6	15.0	13.0	17.9	
P10	10.1	10.2	10.1	10.6	10.4	8.0	9.0	2.8	8.4	9.9	8.1	9.1	7.0	8.9	9.1	10.2	8.0	9.9	
P90	19.0	19.7	20.8	18.9	21.7	22.0	17.1	19.2	25.5	17.0	14.2	23.9	23.0	15.7	16.2	20.6	20.0	27.8	
n	120	96	24	110	116	33	31	21	32	114	32	111	86	117	30	30	97	17	
Weighted median	14.1	13.8	—	14.1	16.2	16.0	12.7	9.7	14.2	13.2	10.8	14.2	14.0	12.3	13.6	15.0	13.0	—	
<i>Women</i>																			
Median	12.4	10.9	11.6	11.7	11.3	11.0	7.5	9.8	9.4	11.1	9.6	9.0	13.0	10.0	10.0	13.0	10.0	14.2	
P10	9.2	7.2	7.6	8.0	8.4	6.0	4.6	5.1	6.8	7.9	7.0	6.0	9.0	6.8	8.0	9.1	6.0	9.0	
P90	16.5	14.8	13.7	17.1	15.3	16.0	10.7	16.0	14.2	14.8	13.3	14.0	21.0	12.7	13.2	19.1	16.0	30.2	
n	100	98	23	110	103	27	45	26	32	124	28	111	116	124	30	30	93	21	
Weighted median	12.4	10.7	—	11.7	11.3	11.0	7.4	9.8	9.4	11.1	9.6	9.0	13.0	9.9	10.0	13.0	10.0	—	

* Data collection 1-1½ years behind schedule.

Une étude de AMORIM CRUZ et al en 1996 (3) du groupe SENECA montre que bien qu'une baisse de la consommation en fer (1-2,5 mg en moyenne) soit observée pendant les 4 années de l'étude 1989-1993, la consommation moyenne dans toutes les villes reste au-dessus des apports recommandés. (Tableau X)

Tableau X : La consommation alimentaire journalière en fer (mg) et les changements entre 1988-1989 et 1993, en fonction du sexe et de la ville (AMORIM CRUZ et al, 1996).

Town	Men								Women							
	Intakes 1993				Changes				Intakes 1993				Changes			
	N	P10	P50	P90	N	P10	P50	P90	N	P10	P50	P90	N	P10	P50	P90
H/B	68	9.7	14.2	19.0	65	-4.6	-1.5***	2.3	61	8.2	11.4	14.2	58	-5.0	-1.0***	1.8
R/DK	57	8.3	12.8	16.8	55	-7.3	-1.8***	2.2	58	7.0	10.2	12.6	57	-3.5	-0.8*	2.4
H/F	56	10.7	14.2	21.3	56	-5.0	-0.7	6.5	53	8.7	10.7	13.9	53	-4.3	-1.5**	2.0
R/F	70	9.7	13.2	17.4	68	-6.8	-2.1***	1.1	72	7.6	9.8	12.7	71	-5.0	-1.4***	1.4
P/I	69	7.7	11.5	16.2	69	6.3	1.3	2.3	66	5.0	9.5	13.0	66	4.3	0.8	1.2
C/NL	52	8.8	12.8	17.0	52	-3.8	-0.1	2.9	69	6.4	11.0	14.6	68	-4.5	0.2	3.3
V/P	77	7.0	12.8	19.4	77	-12.0	-2.5**	5.9	80	4.9	7.0	11.2	80	-5.1	-1.7***	1.8
B/E	35	8.0	12.0	22.0	34	-12.0	-2.0	9.0	47	7.0	10.0	18.0	46	-8.0	-3.0	5.0
Y/CH	71	9.4	11.8	15.0	71	-4.6	-0.2	2.4	79	6.4	10.3	13.0	79	-3.0	-0.5	3.0
C/P	13	10.1	13.6	21.4					14	5.6	8.8	12.7				
M/PL	47	10.1	16.4	32.5					73	7.8	13.1	19.6				
BLP/NI/UK	32	11.6	13.7	17.4					38	8.8	11.9	15.5				
M/CT/USA	11	10.9	15.1	18.1					21	8.7	12.1	16.0				

*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001.

Le pourcentage de sujets âgés ayant des apports en fer en dessous des apports recommandés est plutôt faible (0 à 25 %). (Tableau XI)

Tableau XI : Le pourcentage de sujets âgés avec une consommation en nutriments en dessous de la plus basse consommation alimentaire européenne recommandée en 1993 et les différences par rapport à 1988-1989 (AMORIM CRUZ et al, 1996).

Town	N	Vitamins							Changes							
		Vitamins					Minerals		Vitamins					Minerals		
		B ₁	B ₂	B ₆	C	Vit A	Calcium	Iron	N	B ₁	B ₂	B ₆	C	Vit A	Calcium	Iron
H/B	68	10	46	7	0	15	28	7	65	3	13	4	-2	-5	3	6
R/DK	57	9	4	9	18	14	0	14	55	7	4	5	10	7	0	14
H/F	56	11	29	0	4	95	27	0	56	-2	2	-4	-2	2	9	5
R/F	70	31	21	6	0	83	6	4	65	22	14	3	0	21	6	1
P/I	69	42	45	—	3	62	12	20	69	-3	19	—	-1	58	-9	7
C/NL	52	4	17	4	2	15	2	12	52	0	4	2	0	10	2	6
V/P	77	26	19	17	9	29	23	25	77	10	-1	8	5	0	4	14
B/E	35	9	20	14	0	14	6	17	34	0	8	-12	0	-21	0	8
Y/CH	71	39	28	17	1	3	7	7	71	-1	3	-25	1	-14	6	-3
C/P	13	8	23	15	8	62	31	8								
M/PL	47	0	4	0	4	11	19	2								
BLP/NI/UK	32	0	3	0	0	9	3	0								
M/CT/USA	11	0	9	0	0	0	0	0								

* Lowest European recommended dietary intakes (Trichopoulou & Vassilakou, 1990): vitamin B₁, 0.8 mg/d; vitamin B₂, 1.2 mg/d; vitamin B₆, 1.0 mg/d; vitamin C, 30 mg/d; vitamin A 700 RE/d; calcium, 500 mg/d; iron, 9 mg/d.

L'étude d'HERCBERG et al en 1991 (55) montre également chez les sujets âgés de plus de 65 ans un apport en fer plus élevé chez les hommes que chez les femmes (figure 6), alors que la densité en fer de l'alimentation est plus élevée pour le sexe féminin (figure 7).

Cependant, chez les deux sexes, les apports en fer sont au-dessus ou égaux aux apports recommandés de 10 mg/j (figure 6). Le groupe des sujets âgés de plus de 65 ans est celui qui a le plus faible pourcentage de sujets qui ont des apports alimentaires en fer en dessous des ANC (figure 8).

Figure 6 : Apports journaliers en fer (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al, 1991).

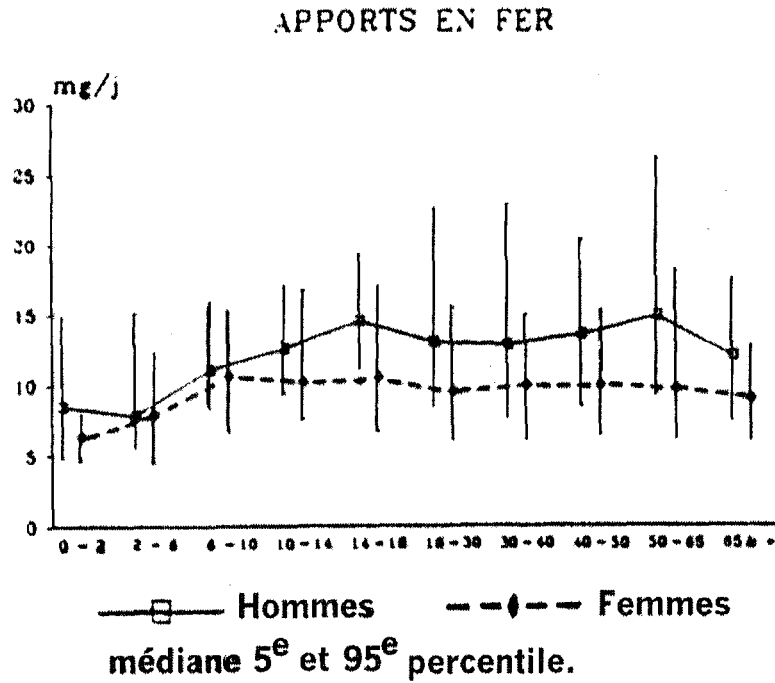


Figure 7 : Densité en fer de l'alimentation par âge et par sexe (HERCBERG et al, 1991).

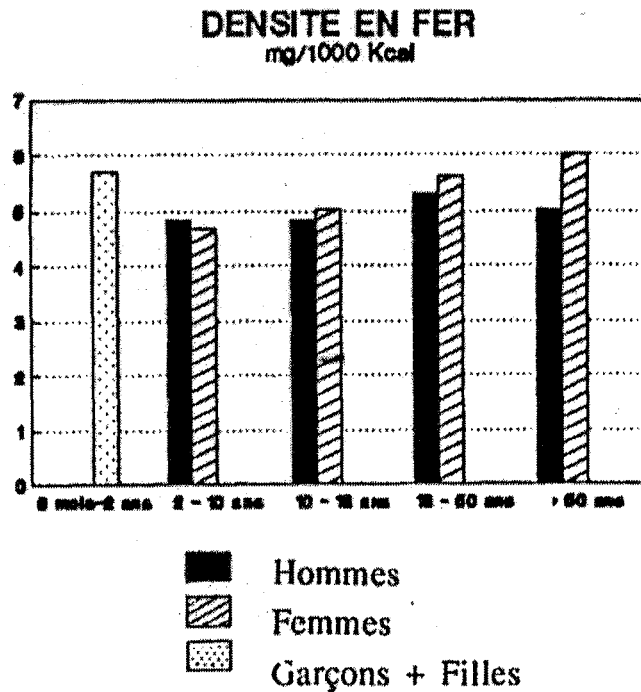
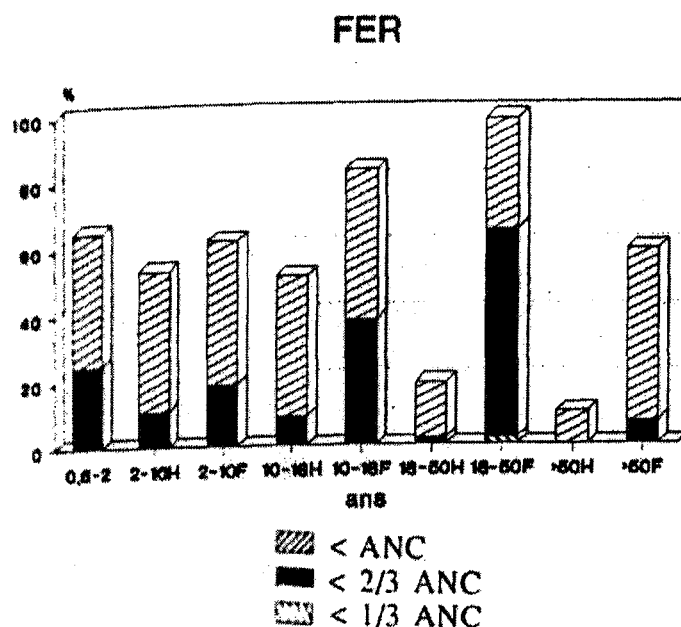


Figure 8 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en fer en dessous des apports conseillés (ANC) (HERCBERG et al, 1991).



Il apparaît donc que les apports alimentaires en fer semblent suffisants chez une grande majorité des sujets âgés (bien portants) pour couvrir leurs besoins. Ainsi, ce n'est pas une baisse de la consommation en fer, qui pourrait être la cause d'un déficit.

3.3.1.2 *Le statut en fer du sujet âgé*

3.3.1.2.1 L'anémie ferriprive

L'anémie ferriprive est peu fréquente chez le sujet âgé sain. En effet, l'étude du Val de Marne (1988) a montré que la fréquence des anémies au-delà de 65 ans était seulement de 4.9% chez les femmes et de 11.4% chez les hommes. Le tableau XII répertorie ces résultats :

Tableau XII :Fréquence de la carence en fer et de l'anémie dans l'étude du Val de Marne 1988 (HERCBERG 1998).

Age	Sexe	Anémie % *	Carence % **
6 mois-2 ans		4,2	29,2
2 -6 ans		2	13,6
6-10 ans		0	6,1
10-14 ans	F	0	3,6
	M	0	0
14-18 ans	F	7,7	15,4
	M	0	0
18-30 ans	F	1,5	9,9
	M	0	2,1
30-40 ans	F	2,9	6,8
	M	0	1
40-50 ans	F	2,1	9,4
	M	0	1,4
50-65 ans	F	4	4,2
	M	2,6	2,6
> 65 ans	F	4,9	3,3
	M	11,4	9,1

* Hémoglobine < seuils de l'OMS

** ≥ 2 indicateurs anormaux sur les 4 testés (ferritine sérique, protoporphyrine érythrocytaire, coefficient de saturation de la transferrine et VGM).

La prévalence de l'anémie chez le sujet âgé aux USA, est de 1 à 6% (JOHNSON et al, 1994)(58). L'étude NHANES I réalisée entre 1971 et 1975 a montré que la prévalence de l'anémie chez les hommes âgés de 60 à 75 ans était de 2 à 4% pour ceux ne présentant pas d'inflammation (YIP et al, 1988)(116).

De même, l'étude de LESOURD et al en 1996 (69) montre que malgré une légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez les sujets âgés autonomes, les prévalences de l'anémie sont basses (< 6%) aussi bien en 1989 qu'en 1993 (Tableau XIII). Ceci est comparable à ce qui a été observé aux USA.

Tableau XIII : Prévalence de l'anémie (en %) par sexe, toutes les villes combinées (LESOURD et al, 1996).

	SENECA : Baseline study		SENECA : Follow -up study		NHANES II	
	Men (n=975)	Women (n=946)	Men (n=570)	Women (n=594)	Men	Women
	%	%	%	%	%	%
WHO criteria *	5.6	5.5	6.0	5.0		
NHANES II criteria**	4.1	4.2	4.0	3.5	4.5	3.5

* Men : Hb <130 g/l ; women : Hb < 120 g/l

** Men : Hb <126 g/l ; women : Hb <117 g/l

Chez la femme, la prévalence du déficit en fer était réduite de 6,5% chez la femme de 30 à 39 ans à 2,7% chez les femmes âgées de 70 à 74 ans, du fait du gain de fer dû à l'arrêt des menstruations à la ménopause (JOHNSON et al, 1994)(60).

Ces données montrent donc que le sujet âgé en bonne santé autonome n'est pas à risque d'un déficit en fer.

3.3.1.2.2 Le taux de ferritine

Un des marqueurs des réserves en fer de l'organisme, qui est également en partie représentatif du statut en fer de l'organisme, est le taux de ferritine. Pour des valeurs comprises entre 12 µg/l et 150 µg/l, 1 µg de ferritine correspond à 8-10 mg de fer. A tous les âges, un taux de ferritine sérique <12 µg/l est un signe de réserves en fer épuisées.

Des enquêtes ont rapporté que la concentration de la ferritine sérique, c'est à dire la réserve en fer, augmentait avec l'âge chez des hommes âgés (COOK JD et al, 1976 (33), CASALE G et al, 1981 (26)) (Tableau XIV), mais ceci est controversé par d'autres études (VALBERG LS et al, 1976 (118), LEYLANDS et al, 1970 (73)). En effet, ces enquêtes n'auraient pas tenu compte de la présence possible d'inflammation, qui est fréquente chez le sujet âgé et qui peut prêter à confusion dans l'interprétation des résultats, car une inflammation provoque une élévation de la ferritine sérique (JOHNSON et al, 1994 (60), MILMAN et al, 1986 (81)).

Tableau XIV : Taux de ferritine ($\mu\text{g/l}$) en fonction de l'âge et du sexe d'après HERCBERG et al, 1985.

	Sexe	18-45 ans	> 55 ans
Canada	H	93	92
	F	23	52
USA	H	94	124
	F	25	89
Suède	H	170	166
	F	51	161
France	H	74	156
	F	28	112
Brésil	H	82	127
	F	30	86
Israël	H	150	170
	F	78	149

Une autre étude a montré que dans une population de personnes âgées de 60 à 93 ans en bonne santé ne souffrant pas d'inflammation ou de maladies connues pour altérer la ferritine sérique, aucune relation entre l'âge et la ferritine était observée (MILMAN et al, 1986 (81)).

3.3.1.2.3 Les pertes en fer chez le sujet âgé.

Des études répertoriées dans le tableau XV suggèrent que les pertes en fer ne sont pas augmentées chez le sujet en bonne santé. Elles sont même légèrement inférieures à celles de l'adulte jeune du sexe masculin et nettement inférieures à celles de la femme en âge de procréer. Pour la femme, ceci s'explique par le gain de fer lié à l'arrêt des menstruations lors de la ménopause.

Tableau XV : Pertes totales en fer en fonction du sexe et de l'âge (HERCBERG et al, 1985).

TABLEAU 1 : Pertes totales en fer en fonction du sexe et de l'âge			
	Pertes en fer mg/j	Références	
<ul style="list-style-type: none"> • Blancs (USA) 	0,95 ± 0,30	Green et al.	
Hommes <ul style="list-style-type: none"> • Metis (Venezuela) • Indiens (Afrique du Sud) 	0,90 ± 0,31 1,02 ± 0,22		
Femmes en âge de procréer	1,23 ± 0,11		Finch et al.
Sujets âgés	♂	0,61 ± 0,08	Finch et al.
	♀	0,64 ± 0,05	

3.3.1.3 Les causes possibles d'un déficit en fer

L'apport alimentaire en fer chez le sujet âgé couvre ses besoins et n'est donc pas à l'origine d'un déficit en fer.

Si des déficits en fer sont observés chez les sujets âgés, ceux-ci peuvent avoir d'autres origines.

3.3.1.3.1 Une modification de l'absorption du fer

Ainsi une diminution de la consommation de viande ou une augmentation de l'ingestion d'inhibiteur du fer (fibres alimentaires, thé) peuvent altérer la biodisponibilité du fer (WOOD, 1991)(121).

Un autre facteur peut influencer cette absorption : la réduction de l'acidité gastrique avec l'âge. L'hypochlorhydrie avec l'âge due à l'utilisation chronique d'antiacides ou d'autres médicaments abaissant l'acidité peut

affecter l'absorption du fer non héminique (KASSARJIAN et al, 1989)(64), celle du fer héminique n'est pas modifiée par l'acidité gastrique (JACOBS et al, 1964)(58) et donc elle n'est apparemment pas perturbée par le vieillissement (JACOBS et al, 1969)(57). Mais, on manque de données sur l'absorption du fer chez le sujet de plus de 85 ans.

3.3.1.3.2 La perte sanguine

C'est la principale cause de déficience en fer et donc d'anémie chez les sujets âgés. Celle-ci peut être due à des ulcères gastriques, fréquents chez les personnes âgées malades, à des diverticules et la prise trop fréquente d'aspirine ...(KIRKEBY et al, 1991)(65). (Tableau XVI)

3.3.1.3.3 Les maladies chroniques

Elles sont également la cause de perte de fer, comme par exemple les cancers, les maladies rhumatoïdes...(Tableau XVI)

Tableau XVI : Les principaux facteurs causant une anémie chez 72 sujets âgés (valeur moyenne de l'hémoglobine – Hb) (KIRKEBY et al, 1991).

	Total	Women	men	Hb (g/l)
Iron deficiency	13	9	4	111
Diverticulosis	1	1		
Gastric ulcer	2	1	1	
Acetylsalicylic acid	5	3	2	
Epistaxis	1	1		
Recent surgery	2	1	1	
Malnutrition	2	2		
Chronic disease	34	26	8	114
Chronic bronchitis	7	4	3	
Pyelonephritis	6	6		
Other infections	8	5	3	
Rhumatoid disease	9	9		
Cancer	4	2	2	
Renal failure	14	11	3	118
Pernicious anaemia	1	1		61
No certain cause	10	8	2	110

Ainsi quand un sujet âgé présente une anémie, elle est le plus souvent due à une pathologie sous-jacente et non pas à une baisse de la consommation en fer.

3.3.1.4 Les conséquences d'une consommation excessive en fer

Au travers des différentes études réalisées aux Etats-Unis, en France, en Suède et au Canada, il a été démontré que la consommation en fer est bien

supérieure aux apports recommandés de 10 mg/j (voir paragraphe 3.3.1.1) et permet largement de couvrir les besoins du sujet âgé du moins jusqu'à 75 ans. Mais, il ne faut pas que cette consommation en fer soit trop excessive. En effet, si le fer est présent en excès dans l'organisme, il joue le rôle de prooxydant. Le fer libéré de ses protéines de stockage et de transport favorise la réaction de Fenton et d'Heiber Weiss, génératrice de radicaux libres. Ceux-ci vont être responsables de dommages tissulaires et augmenter le risque de maladies oxydatives. En effet, une étude faite chez des Finnois d'âge moyen a montré une relation entre les réserves élevées en fer et le risque d'infarctus aigu du myocarde (SALONEN et al, 1992)(102).

D'autre part, le risque de maladies cardiovasculaires liées à une quantité trop élevée de fer dans l'organisme a été rapporté (ASCHIERO et al, 1994)(7). De même, le statut en fer a été impliqué dans la carcinogénèse (NELSON et al, 1994)(85).

3.3.1.5 Conclusion

Ainsi, la carence en fer chez le sujet âgé autonome en bonne santé semble rare. Quand celle-ci se manifeste , il y a souvent une maladie sous-jacente chronique qui est en cause. Il semblerait même que les RDA de 10 mg/j soient bien respectées voire dépassées, ce qui pose le problème de l'effet prooxydant du fer en excès et la surveillance de la consommation

avoir un effet délétère sur l'organisme et surtout en accélérer le vieillissement.

3.3.2 Le zinc

Le zinc est un nutriment très important pour le sujet âgé, car cet élément remplit de multiples rôles de protection dans l'organisme : lutte contre les radicaux libres de l'oxygène, en étant cofacteur de la superoxyde dismutase, immunité et défense anti-infectieuse, cicatrisation, contrôle de l'inflammation, régulation de la multiplication cellulaire. Le métabolisme du zinc est modifié par les mécanismes de vieillissement : l'absorption intestinale du zinc diminue avec l'âge. Or, si les apports sont encore acceptables chez le sujet âgé vivant à domicile, ils deviennent très insuffisants chez le sujet institutionnalisé et hospitalisé. L'état du statut nutritionnel en zinc du sujet âgé est difficile à évaluer, car des variations biologiques observées peuvent être le simple reflet de variations physiologiques liées au vieillissement et non pas dû à un déficit nutritionnel (FAVIER 1994)(40).

Tableau XVII : Tableau récapitulatif sur le rôle du zinc selon FAVIER 1994.

<u>Rôle biochimique</u>	
Métabolisme enzymatique	<ul style="list-style-type: none"> - des acides nucléiques - des glucides - des protéines - des acides gras et des lipides
Métabolisme hormonal	<ul style="list-style-type: none"> - de l'insuline - des gluco-corticoïdes - de la gustine - de l'hormone de croissance
<u>Rôle physiologique</u>	
<p>Croissance et multiplication cellulaire</p> <p>Cicatrisation</p> <p>Intégrité cutanée</p> <p>Métabolisme osseux</p> <p>Reproduction et fertilité</p> <p>Immunité</p> <p>Inflammation</p> <p>Protection contre les radicaux libres</p> <p>Fonction gustative</p> <p>Vision</p> <p>Fonctionnement cérébral</p>	

Les RDA en zinc pour le sujet âgé de plus de 51 ans est de 15 mg/j pour l'homme et de 12 mg/j pour la femme (Tableau V).

Les ANC pour le zinc chez les sujets de plus de 65 ans est de 12mg/j (Tableau VI).

3.3.2.1 Les apports en zinc

3.3.2.1.1 Les résultats des études sur les apports en zinc du sujet âgé

Il semble que les apports en zinc diminuent chez le sujet âgé. En effet, la consommation alimentaire en zinc est en dessous des RDA et ceci en parallèle avec une baisse de la consommation d'énergie selon l'étude NHANES II.

Une étude réalisée chez des sujets âgés canadiens a montré que 66 % des hommes ingèrent moins de 7,2 mg de zinc /j et 72 % des femmes moins de 5,4 mg /j (PAYETTE et al, 1991)(94). Par ailleurs dans une étude faite à Boston (SAHYOUN 1992)(101), la consommation moyenne en zinc chez les sujets âgés vivant à domicile était de 11 mg/j chez l'homme et de 9 mg/j chez la femme.

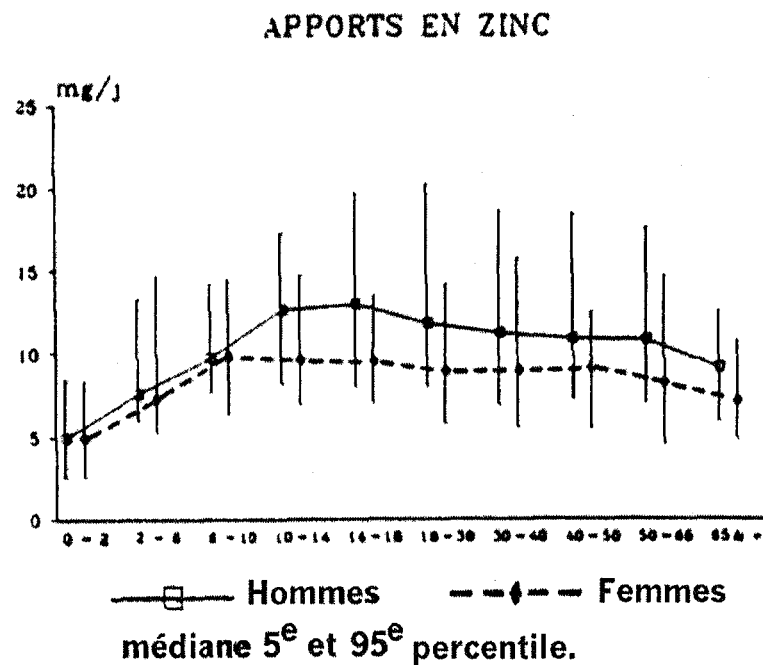
D'autres enquêtes ont montré de manière similaire une consommation alimentaire basse en zinc chez des sujets âgés en bonne santé située dans une fourchette de 5,8 mg /j et 12,8 mg /j (STAFFORD et al, 1988 (107), SWANSON et al, 1988 (109)) et un haut pourcentage de sujets consommant moins de 15 mg /j de zinc (SAHYOUN 1992 (101), PENNINGTON et al, 1989)(95).

Par ailleurs SAHYOUN a noté que la moitié d'une population en institution avait une consommation en zinc en dessous des 2/3 des RDA . Il a été remarqué que l'apport quotidien est plus bas chez la femme que chez

l'homme, mais cette différence résulte du volume moindre des repas et d'un poids inférieur chez la femme.

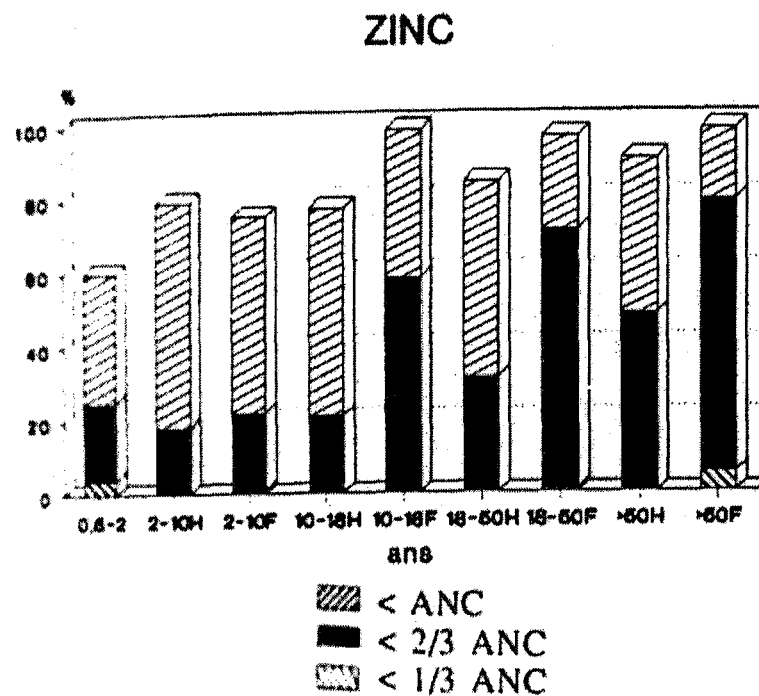
Par ailleurs, l'étude du Val de Marne en 1988 (55) montre un apport de zinc chez les sujets de plus de 65 ans en dessous de 10 mg/j aussi bien chez les hommes que chez les femmes . Cependant celui des hommes est plus élevé que celui des femmes. (figure 9)

Figure 9 : Apports journaliers en zinc (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al 1991).



D'autre part, la même étude montre que chez les sujets de plus de 50 ans, a peu près 50 % des hommes ont des apports en zinc inférieurs au 2/3 des RDA et 80 % des femmes. (figure 10)

Figure 10 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en zinc en dessous des apports conseillés (HERCBERG et al 1991).



Le tableau XVIII répertorie d'autres études réalisées pour connaître les apports en zinc.

Tableau XVIII : Apports alimentaires quotidiens en zinc d'après différents auteurs, en fonction de l'âge et de l'état des sujets. selon FAVIER 1994.

	Nombre	Sujets étudiés	Age moyen (ans)	Apports Zinc (mg)		Apports énergie (Kcal)	Apports protéines (g)
				m	S.D.		
Allegrini	20	sains inst	80	8,2	2,4	1887	61 +/- 20
Flint	10	M com	79	11,8	0,9	2378	80 +/- 6
	14	F com	74	10,4	0,5	1711	62 +/- 2
	13	M inst	80	8,1	1	1786	60 +/- 5
	53	F inst	82	7,4	0,5	1623	54 +/- 2
Kant	12	M sains	25 - 35	11	0,8	2278	96 +/- 6
	12	M et à	45 - 55	10,5	0,9	2313	99 +/- 8
	12	M dom	65 - 75	10,4	1	2117	87 +/- 7
Swanson	53	sains en inst	77	9,2	0,6		
Bogden	22	M sains	60 - 89	8,6	0,8	1635	68 +/- 5
	40	F en inst		7,7	0,5	1472	60 +/- 3
Favier	94	M	30 - 40	11,1		2419	96
	76	M sains	50 - 65	10,8		2539	94
	35	M à dom	> 65	9,1		2075	76
	102	F	30 - 40	8,9		1812	77
	97	F	50 - 65	8,2		1755	73
	60	F	> 65	7,1		1612	64
Payette	82 (936)	M et F à dom	71	6,8	8,4	1860	
Gibson	82	F dom	66,4	7,6			

Ainsi les sujets âgés ne couvrent pas leur besoin en zinc par leur consommation.

Beaucoup ont des apports en zinc en dessous des RDA (12-15 mg/j).

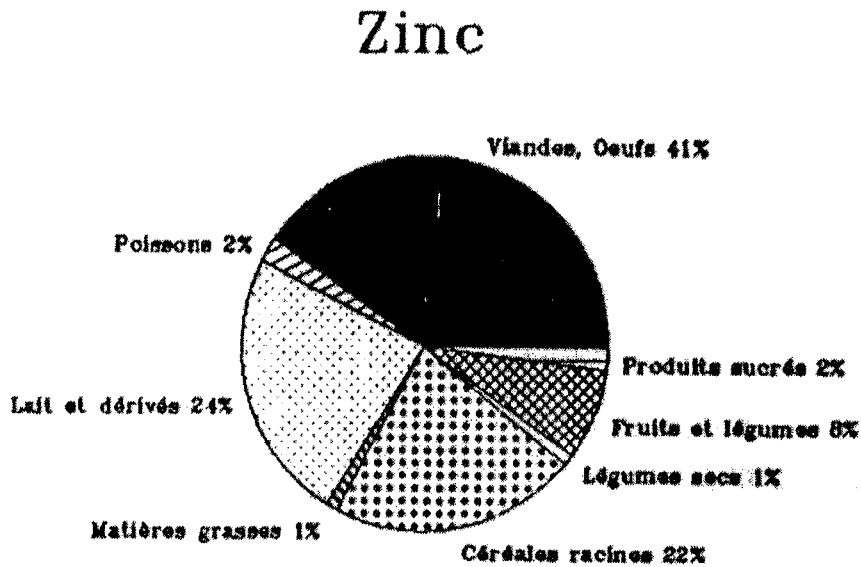
Ceci suggère un risque potentiel d'une déficience marginale en zinc.

3.3.2.1.2 Les causes de cette baisse d'apport :

➤ La qualité de l'alimentation

Le facteur principal serait la qualité de l'alimentation ingérée, plus particulièrement le faible apport de protéines riche en un zinc très biodisponible. En effet la personne âgée consomme peu de viande premièrement pour des raisons économiques et à cause de problème dentaire, qui l'empêche de mâcher ses aliments. Mais selon l'étude du Val de Marne (55), il semble que la densité en protéines comme en zinc de la ration alimentaire ne varie pas significativement avec l'âge. La baisse des apports en zinc est essentiellement due à la baisse du volume des repas. Par ailleurs le déficit en zinc entraîne une perte de goût, ce qui conduit à une perte d'appétit et donc à une diminution du volume des repas. On assiste donc à un cercle vicieux. Si le pourcentage de protéines totales diminue peu, la baisse de la part des protéines animales est plus marquée. Or la viande avec le poisson sont les meilleures sources de zinc. (figure 11)

Figure 11 : Sources alimentaires du zinc (HERCBERG 1991).



En effet, le zinc de la viande est très biodisponible et les acides aminés libérés lors de sa digestion facilitent l'absorption du zinc (FAVIER 1994)(40).

➤ Une baisse de l'absorption :

Des études, réalisées par AUGUST et al en 1989 (9) et TURNLUND et al en 1986 (113) ont montré que l'efficacité de l'absorption du zinc est diminuée chez le sujet âgé. Celle-ci, mesurée par des techniques avec des isotopes stables du zinc, était seulement de 17 à 21% chez les sujets âgés par rapport aux adultes jeunes où l'absorption est de 31 à 39 %. AAMODT et al en 1983 (1) a montré une baisse de l'absorption du zinc due au vieillissement plus progressive et rapide chez la femme que chez l'homme. Cette étude était basée sur l'absorption à jeun de zinc radioactif. Par contre GUIGOZ en 1992 (51) ne trouve pas de différence d'absorption entre les sujets jeunes et âgés. Il observe également que l'absorption s'adapte dans

les deux cas à une modification de l'apport consistant en un enrichissement du régime.

Bien que TURNLUND et al en 1986 (113), ont trouvé une absorption du zinc diminuée chez les sujets de 65 à 74 ans comparé à des hommes plus jeunes, ils n'ont trouvé aucune différence entre les 2 groupes d'âge pour l'équilibre du taux de zinc. Leur résultats suggèrent ainsi des besoins en zinc diminués avec l'âge, ceci pouvant s'expliquer par une masse corporelle, des activités physiques et une fréquence des éjaculations diminuées.

Cette baisse de l'absorption peut résulter de trouble de la sécrétion gastrique, du vieillissement du pancréas et de l'atrophie des villosités intestinales (VELLAS et al en 1989)(119).

Par ailleurs, l'absorption du zinc est diminuée lors d'une alimentation trop riche en fibres et en acide phytique (SOLOMONS et al en 1984)(105). Ceci est important à prendre en compte, car cela peut augmenter le risque de déficience en zinc. Il faut faire aussi attention aux suppléments en fer et en folates qui semblent perturber l'absorption du zinc par compétition (FAVIER 1994)(40).

Les maladies chroniques peuvent modifier le métabolisme du zinc en favorisant les pertes urinaires (azoturies, diabète), les pertes cutanées (ulcères), les pertes digestives (diarrhées, fistules)...

Certains médicaments peuvent être responsables d'une baisse en zinc (antibiotiques, antiepileptiques, diurétiques, antihypertenseurs ou des chélateurs). En effet, le vieillard est souvent polymédicamenté, d'où la possibilité d'avoir des déplétions iatrogènes en zinc (FAVIER 1994)(40).

Tableau XIX : Principales pathologies et situations physiologiques pouvant entraîner un déficit en zinc (FAVIER 1994).

Défaut d'apport	
Apport insuffisant	Malnutrition Anorexie mentale Régimes synthétiques (phenylcétonurie) Prématurés Alimentation parentérale
Baisse d'absorption	Alcoolisme Diarrhées Acrodermatie enthéropathique Stéatorrhée Maladie coeliaque Mucoviscidose Maladie de Crohn Inflammation intestinale Insuffisance pancréatique Résection du grêle Vieillesse
Pertes accrues	
Pertes digestives	Parasitoses Diarrhées Fistules digestives Enthéropathies
Pertes urinaires	Traitements par : - diurétiques - pénicillamine Protéinurie Diabète Drépanocytose Hyperazoturie
Pertes cutanées	Ulcère de jambe Brûlures Psoriasis Hypersudation
Divers	Hémorragies Éjaculations
Besoin accru	
	Grossesse Croissance Puberté Alcoolisme Inflammation Chocs et stress

3.3.2.2 *Le statut en zinc du sujet âgé*

3.3.2.2.1 Le marqueur du statut : la zincémie

Le marqueur biologique le plus souvent utilisé dans les différentes études a été la mesure du zinc sérique ou plasmatique. Chez l'adulte, la zincémie est située entre 10,5 et 21,4 $\mu\text{mol/l}$. Mais chez le sujet âgé de plus de 65 ans, celle-ci est généralement abaissée, elle se situe entre 7,4 et 20,8 $\mu\text{mol/l}$. Malgré ses limites, il garde toute sa valeur chez les patients ne souffrant pas d'affection aiguë, vivant à domicile.

3.3.2.2.2 Les résultats expérimentaux du statut en zinc

Le zinc sérique varie en fonction du mode de vie et de l'état du sujet âgé. Le zinc sérique du sujet vivant à domicile est proche de celui des adultes jeunes. Alors que celui des sujets institutionnalisés est légèrement plus faible que celui des sujets vivant à domicile. En ce qui concerne les sujets hospitalisés, ils sont très déficitaires en zinc (FAVIER 1994)(40). (Tableau XX)

Tableau XX : Valeur du zinc sérique chez les sujets adultes jeunes et âgés d'après FAVIER, 1994.

Auteur	Mode de vie	Age	Nombre	Zinc serum (mg/l)
CONGY 1983	Hospitalisés	< 65 ans	100	1,10 +/- 0,15
		< 65 ans	94	0,88 +/- 0,19
VIR 1979	Institution et domicile	M 80 - 9	28	0,78 +/- 0,26
		F 79 - 6	76	0,77 +/- 0,16
KANT 1989	Domicile	25 - 35	12	0,98 +/- 0,04
		45 - 55	12	0,87 +/- 0,03
		65 - 75	12	0,98 +/- 0,06
FLINT 1981	Communauté	M 79 - 1,3	10	0,90 +/- 0,04
		F 74 - 0,6	14	0,88 +/- 0,03
	Institution	M 80 - 2	13	0,85 +/- 0,06
		F 82 - 1	53	0,92 +/- 0,02
ALLEGRIINI 1989	Sains Institution	68 - 92	20	0,80 +/- 0,10
GELLERT 1985	Malades (HAP)	81 - 85	55	0,52 +/- 0,09
SWANSON 1988	Sains Institution	77 - 1,1	53	0,84 +/- 0,01
FAVIER 1991	Sains à domicile	M 18 - 30	94	1,00 +/- 0,14
		M > 65	35	0,88 +/- 0,15
		F 18 - 30	130	0,94 +/- 0,12
		F > 65	61	0,89 +/- 0,14
ARNAUD	Hôpital	M et F	19	0,76 +/- 0,21
PAYETTE	Domicile	M	35	1,10 +/- 0,16
		F	47	0,95 +/- 0,19

Le taux de zinc plasmatique est significativement plus bas chez les patients hospitalisés que les valeurs obtenues à partir de sujets plus jeunes en bonne santé (SCHMÜCK et al, 1996)(104). (Tableau XXI)

Tableau XXI : Concentrations plasmatiques en oligo-éléments et activités enzymatiques chez 24 femmes âgées hospitalisées d'après SCHMÜCK et al, 1996.

	Hospitalized elderly women**	Laboratory reference values***
Plasma zinc ($\mu\text{mol/l}$)	11,0 +/- 1,3* (8,3-13,4)	12,0 +/- 1,7 (11,7-12,2)
Plasma copper ($\mu\text{mol/l}$)	20,2 +/- 3,5* (14,8-25,4)	17,8 +/- 4,4 (12,1-27,6)c
Plasma selenium ($\mu\text{mol/l}$)	0,67 +/- 0,15* (0,36-0,91)	1,12 +/- 0,18 (1,09-1,14)
Erythrocyte SOD (U/g Hb)	1,10 +/- 0,16 (0,81-1,52)	1,12 +/- 0,13 (1,10-1,15)c
Plasma GSH-Px (U/l)	262 +/- 45* (172-368)	335 +/- 51 (328-341)
Erythrocyte GSH-Px (U/g Hb)	32,6 +/- 6,3* (19,0-43,9)	45,5 +/- 9,1 (43,8-47,3)c

* Significantly different from reference value ($p < 0,01$; t-test).

** Results presented as mean +/- SD (range), n =24.

*** Results presented as mean +/- SD (95% confidence interval). Obtained from healthy free-living women aged 35 - 60 years, n=233; c:n=100.

L'étude de MONGET et al en 1996 (82) réalisée chez des sujets âgés hospitalisés à long terme a montré un haut pourcentage (51,8%) de sujets avec des valeurs pour le zinc sérique plus basses que $10,7\mu\text{mol}$. Le pourcentage de sujets avec de basses valeurs de zinc sérique était plus élevé chez les hommes (58%) que chez les femmes (49,7%) (Tableau XXII et XXIII).

Tableau XXII : Données démographiques, anthropométriques et statut en vitamines et minéraux d'après MONGET et al, 1996.

	Men (n=193)	Women (n=563)
Age (years)	81,3 +/- 7,7	84,3 +/- 7,6
BMI (kg/m ²)	23,9 +/- 4,6	24,0 +/- 6,3
Cholesterol (g/l)	2,00 +/- 0,44	2,26 +/- 0,51
β -Carotene (μ g/l)	416,7 +/- 285,3	472,2 +/- 286,2
α -Carotene (μ g/l)	157,4 +/- 111,7	139,4 +/- 110,1
β -Cryptoxanthin (μ g/l)	110,1 +/- 73,1	133,1 +/- 94,8*
Lycopene (μ g/l)	149,0 +/- 120,6	139,4 +/- 110,1
Retinol (μ g/l)	593,1 +/- 190,4	566,0 +/- 187,2
α -Tocopherol (mg/l)	11,3 +/- 3,0	13,0 +/- 3,5*
α -Tocopherol / Cholesterol (mmol/mol)	5,69 +/- 1,12	5,78 +/- 1,14
γ -Tocopherol (mg/l)	0,60 +/- 0,25	0,67 +/- 0,32**
γ -Tocopherol / Cholesterol (mmol/mol)	0,28 +/- 0,12	0,28 +/- 0,13
Vitamin C (μ g/l)	2,79 +/- 2,70	3,75 +/- 3,42***
Zinc (μ mol/l)	10,50 +/- 2,09	10,82 +/- 1,94
Selenium (μ mol/l)	0,73 +/- 0,18	0,71 +/- 0,21
Mean value significantly different between sexes; *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 (Student's unpaired t test)		

Tableau XXIII : Pourcentage de sujets avec des indicateurs biochimiques du statut en vitamines et minéraux en dessous des limites d'après MONGET et al, 1996.

	Men (n=193)	Women (n=563)
β-Carotene < 161 µg/l	16,1	10,8*
Retinol < 287 µg/l	1,0	3,6
< 401 µg/l	12,5	16,2
α-Tocopherol < 4 mg/l	0	0
α-Tocopherol / Cholesterol < 2,2 mmol/mol	0,7	0,2
Vitamin C < 2 µg/l	56,3	41,0***
< 3,5 µg/l	70,9	61,0**
Zinc < 10,7 µmol/l	58,0	49,7*
Selenium < 0,75 µmol/l	52,4	61

Percentage significantly different between sexes;

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 (χ² test)

LICASTRO et al en 1993 (74) ont montré un taux de zinc plasmatique de sujets âgés en bonne santé plus bas que celui de sujets jeunes. Mais la différence n'est pas significative. (Tableau XXIV)

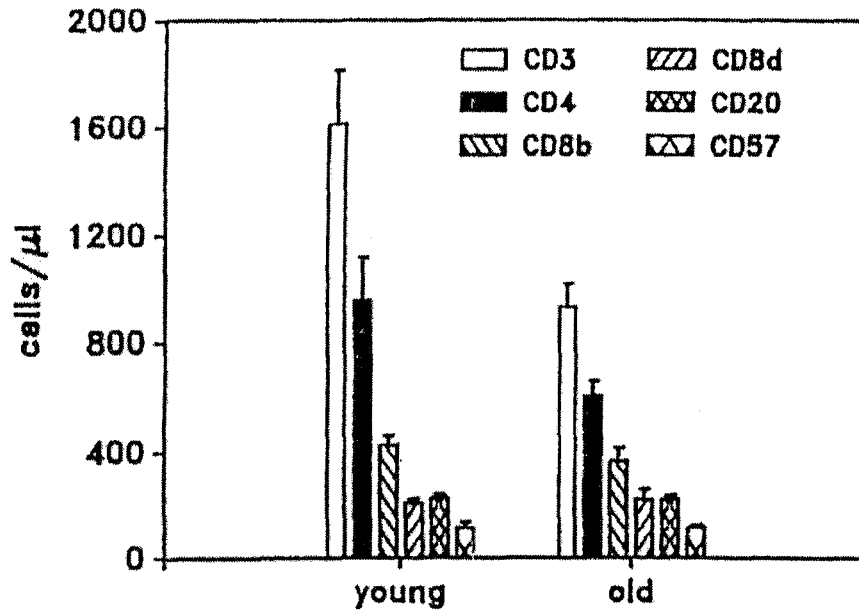
Tableau XXIV : Niveaux de zinc et de cuivre plasmatiques chez des sujets jeunes et âgés d'après LICASTRO et al, 1993.

	Young controls	Old subjects	P
plasma zinc (µg/L)	821 +/- 5,0*	728 +/- 34	ns
plasma copper (µg/L)	853 +/- 5,9	1157 +/- 52	< 0,001
* data are expressed as mean +/- standard error			
* data are expressed as mean +/- standard error			

3.3.2.3 Les conséquences d'une déficience en zinc :

Une déficience en zinc a surtout un effet sur l'immunité cellulaire, notamment sur les populations de lymphocytes T helper et inducteur. Cette baisse de l'immunité peut expliquer que la personne âgée est plus sujet à des risques d'infections (THOMPSON et al, 1987)(110). Selon l'étude de LICASTRO et al en 1993 (74) réalisée à partir d'une population de sujets âgés en bonne santé, le niveau de zinc plasmatique était légèrement plus bas que celui des sujets jeunes. D'autre part le nombre de lymphocytes CD3+ était diminué chez les sujets âgés ($p < 0.05$). Par contre aucune différence significative n'était observée entre les sujets jeunes et âgés en ce qui concerne le taux de lymphocytes circulant exprimant les phénotypes suivants CD4, CD8b, CD8d, CD20 ou CD57. (figure 12)

Figure 12 : Effets d'une déficience en zinc sur les marqueurs de l'immunité (LICASTRO et al en 1993).



Par ailleurs la prolifération des lymphocytes du sang périphérique activée par la phytohémagglutinine A (PHA) était diminuée chez les sujets âgés après 4 jours de culture (67368 +/- 12612 vs. 107907 +/- 10416 ; p<0.03).

Les tableaux XXV et XXVI répertorient les effets d'une carence en zinc sur l'immunité.

Tableau XXV : Signes cliniques et biologiques essentiels des troubles de l'immunité entraînés par la carence en zinc d'après GOOD (FAVIER 1994).

<p>Involution du thymus Diminution des thymocytes intrathymiques Baisse sérique de la thymopoétine et du FTS sérique Diminution de l'hypersensibilité retardée Diminution des lymphocytes circulants et du nombre de cellules T Diminution de la réponse aux mitogènes des cellules T Diminution des fonctions T Helper Diminution des fonctions Natural Killer Cytotoxicité anticorps dépendante inchangée ou augmentée Baisse des fonctions T supresseurs (?)</p>

Tableau XXVI: La sénescence immunologique d'après TIMIRAS, 1997.

Produits de sécrétion	
Thymus	
Thymosine α -1	→ Baisse globale de sécrétion
Thymuline	
Thymopoiétine	
Facteur humoral thymique	
Différenciation des cellules souches	
Influencée par:	
Moelle osseuse	
Thymosine	→ Diminution
Facteur stimulateur de colonies	Proportion de cellules T auxiliaires
Interleukine-3	Cellules T cytotoxiques alloantigène-spécifiques
	Nombre de cellules tueuses naturelles
	Augmentation
	Proportion de cellules T supresseurs
	Rapport cellules B/cellules T
	Changement
	Caractéristiques des cellules B
	Production d'anticorps
Conséquences	Augmentation
	Tolérance aux greffes allogéniques
	Incidence de cancer
	Maladies auto-immunes
	Maladies infectieuses

D'autre part, une carence en zinc entraîne une diminution de la lutte contre les radicaux libres. C'est pourquoi, on a retrouvé une augmentation de la peroxydation lipidique chez des rats carencés en zinc (FAVIER 1994)(40).

La régénération du tissu cutané est sensible au statut en zinc, comme l'ont montré les retards à la cicatrisation après une incision chez des rats carencés.

En effet, le zinc est nécessaire à la multiplication des fibroblastes, mais également au métabolisme du collagène sécrété par ces cellules, qui est renouvelé par une collagénase à cofacteur zinc. Une hyperréticulation et une fibrose sont observées en cas de carences expérimentales en zinc (FAVIER 1994)(40).

Le zinc intervient dans l'activité des enzymes clés de la synthèse et de la dégradation des acides nucléiques. Lors de carence en zinc, l'activité des ARN et ADN polymérase, de la thymine kinase est diminuée. Ceci entraîne des modifications de la réplication et de la transcription de l'ADN durant la division cellulaire, une diminution de la synthèse des protéines et une augmentation de leur catabolisme. En l'absence de zinc, toute croissance cellulaire est arrêtée. La multiplication des cellules s'arrête en phase S et G2 des mitoses.

Les déficiences en zinc peuvent également entraîner une diminution du goût et donc de l'appétit réduisant encore la consommation alimentaire, notamment chez le sujet âgé (FAVIER 1994)(40).

3.3.2.4 Conclusion :

Ainsi le statut en zinc du sujet âgé dépend de l'état de santé et des conditions de vie de celui-ci. Il varie également en fonction des apports en zinc mais interviennent également des facteurs endogènes tels que le vieillissement des organes, la diminution de l'absorption...

D'autre part, une baisse générale des apports en zinc est observée quelque soit la catégorie de personnes âgées, mais elle est plus fréquente chez le sujet institutionnalisé que chez celui qui vit à domicile et donc va augmenter le risque de déficience en zinc. D'où l'intérêt peut-être d'une supplémentation préventive en zinc.

3.3.3 Le cuivre

Aucune RDA n'a été établie pour le cuivre en raison des incertitudes sur les besoins chez l'homme. Seules des ESADDI ont été établies pour le cuivre aussi bien pour les adultes plus jeunes que pour les personnes âgées.(1,5-3 mg/j).

3.3.3.1 La consommation en cuivre du sujet âgé

3.3.3.1.1 Les résultats d'étude sur la consommation en cuivre

On a peu de données sur la consommation en cuivre du sujet âgé. Selon GOREN et al en 1993 (50), 66% des repas des personnes âgées à Washington contiennent moins que les quantités recommandées en cuivre . Plusieurs autres études, de BUNKER en 1987 (21) (Tableau XXIX), ABDULLA en 1989(2) (Tableau XXVIII) et JOHNSON en 1992 (61) (Tableau XXVII) ont rapporté des basses teneurs en cuivre dans l'alimentation des personnes âgées.

Tableau XXVII : Consommation du cuivre alimentaire et d'énergie d'après JOHNSON et al, 1992.

Age (y)	Copper intake mg/d		Energy intake* MJ/d		Copper density** mg Cu / MJ		Body weight Kg	
	M	W	M	W	M	W	M	W
20-29	1,3	0,9	10,75	6,38	0,13	0,15	74	67,3
30-39	1,3	1,0	10,06	7,21	0,13	0,14	85,7	71,9
40-49	1,3	1,1	9,94	7,44	0,13	0,15	84,1	66,3
50-59	1,3	1,1	10,25	7,00	0,13	0,16	91,6	76,6
60-69	1,3	1,0	8,37	5,94	0,13	0,18	81,7	66,9
70-83	1,3	1,2	8,84	6,86	0,15	0,17	78,7	67,2

* effet significatif du sexe, $p < 0,0001$

** effet significatif du sexe, $p < 0,0005$

Tableau XXVIII : La consommation moyenne en cuivre d'après ABDULLA et al, 1989.

Element	Groups		
	Children	Adults	Elderly
Cuivre ($\mu\text{mol/d}$)	23 +/- 7	21 +/- 6	20 +/- 5

La consommation en cuivre est plus basse chez les sujets âgés institutionnalisés que chez les sujets âgés en bonne santé autonome. Cela serait dû à une baisse de l'activité physique et à la maladie qui conduisent à des besoins énergétiques diminués chez les sujets âgés institutionnalisés (BUNKER et al 1984 (20), 1987 (21)). (Tableaux XXIX et XXX)

serait dû à une baisse de l'activité physique et à la maladie qui conduisent à des besoins énergétiques diminués chez les sujets âgés institutionnalisés (BUNKER et al 1984 (20), 1987 (21)). (Tableaux XXIX et XXX)

Tableau XXIX : La consommation alimentaire de cuivre chez des sujets âgés institutionnalisés d'après BUNKER et al, 1987.

	Cu intake** ($\mu\text{mol/d}$)
Males n=7	14,7 (16,1)* 11,9-18,2 8,5-29,0
Females n=13	12,7 (14,4) 10,2-15,8 6,9-44,7

*geometric mean (arithmetic mean)

95% confidence interval

observed range

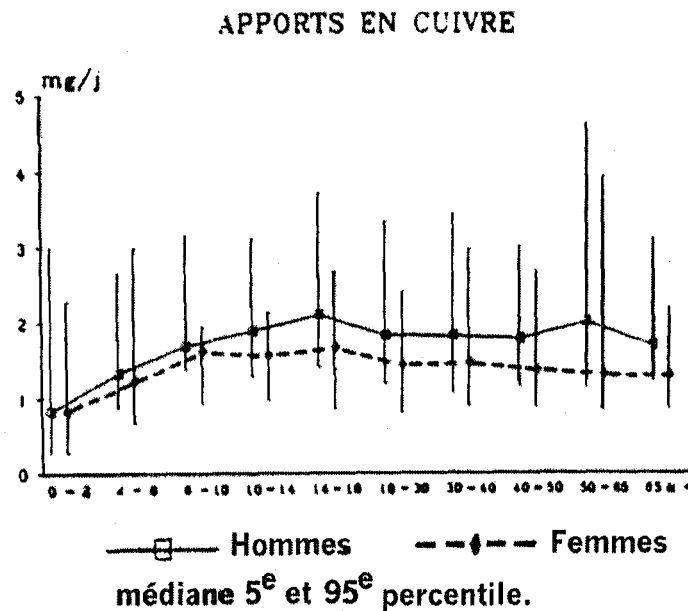
** $1 \mu\text{mol/l Cu / d} = 0,064 \text{ mg/d}$.

Tableau XXX : La consommation journalière en cuivre chez 24 sujets âgés en bonne santé d'après BUNKER, 1984.

	Cu intake ($\mu\text{mol/d}$)
Mean +/- SD	20,1 +/- 8,7
Range	10,1-47,8

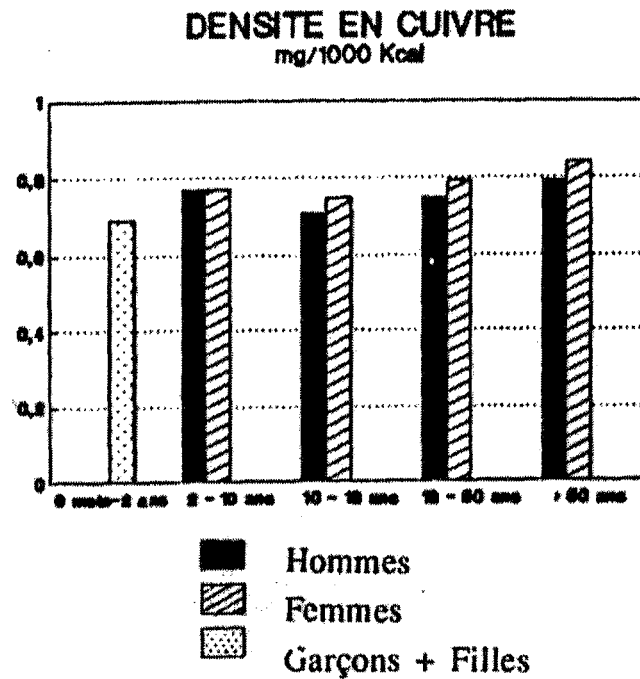
L'étude du Val de Marne en 1988 montre également une baisse des apports journaliers en cuivre chez les sujets âgés, qui sont en dessous de la plus basse limite des apports recommandés soit 1,5 mg /j. Par ailleurs cette baisse semble plus important chez les femmes que chez les hommes. La figure 13 répertorie ces résultats.

Figure 13 : Apports journaliers en cuivre (en fonction de l'âge et du sexe) (HERCBERG et al 1991).



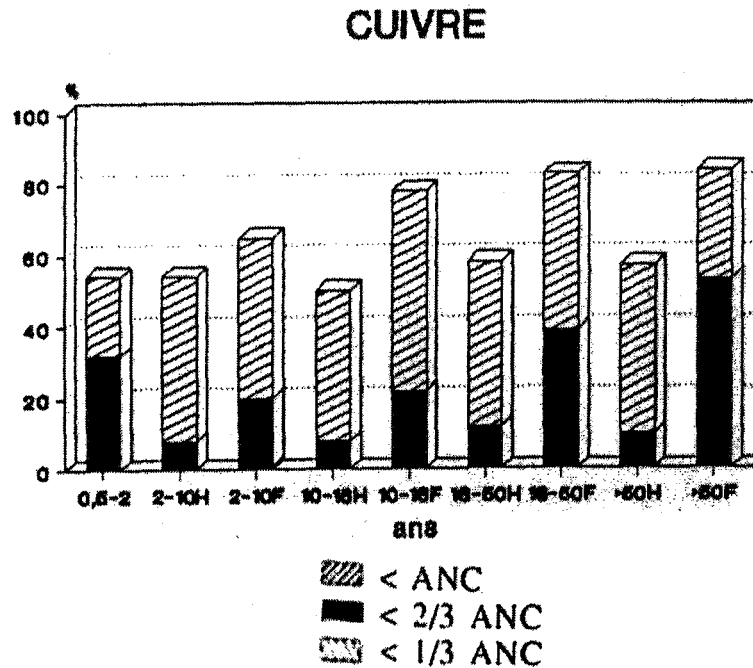
Par contre, la densité en cuivre de l'alimentation est plus élevée chez les sujets de plus de 50 ans, notamment chez les femmes. (figure 14)

Figure 14 : Densité en cuivre de l'alimentation par âge et par sexe. (HERCBERG et al 1991).



D'autre part la proportion de sujets ayant des apports alimentaires en cuivre en dessous des apports conseillés est plus importante chez les sujets de plus de 50 ans et notamment chez les femmes dont 50 % présentent des apports en cuivre en dessous des 2/3 des apports recommandés. (figure 15)

Figure 15 : Proportion de sujets ayant des apports alimentaires en cuivre en dessous des apports conseillés (HERCBERG et al 1991).



Il apparaît donc à travers ces différentes études que la consommation en cuivre diminue chez le sujet âgé, en effet les apports en cuivre sont en dessous des ESADDI (1,5-3 mg) (WOOD et al 1995)(122).

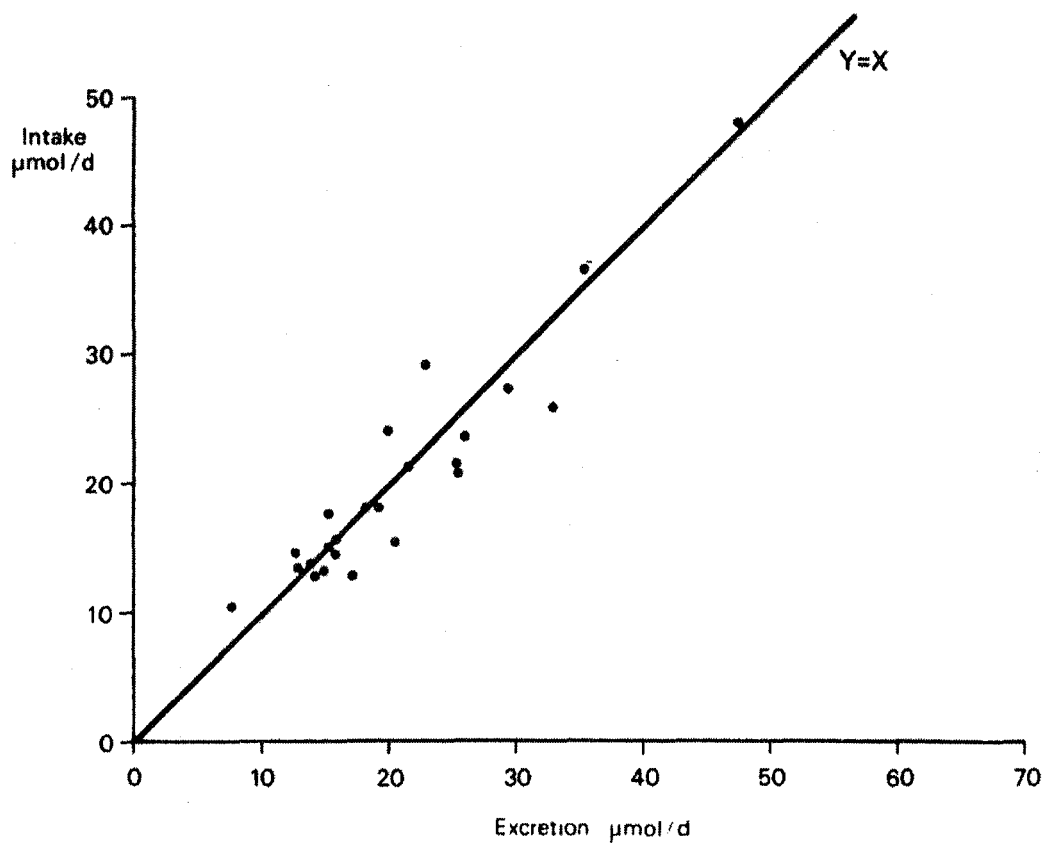
3.3.3.1.2 La biodisponibilité du cuivre

Les informations sur la biodisponibilité du cuivre sont rares dans les différentes sortes de nourriture. Mais il est connu que différents facteurs influencent la biodisponibilité du cuivre (fibres alimentaires, acide ascorbique, une consommation excessive de zinc) selon TURNLUND 1988 (114).

L'absorption intestinale du cuivre est inhibée par le zinc. Ce risque de déficience en cuivre est augmenté quand le rapport Zn / Cu est élevé selon SANDSTEAD 1995 (103).

BUNKER et al en 1984 (20) ont rapporté que les sujets âgés en bonne santé peuvent maintenir l'équilibre en cuivre avec une consommation moyenne journalière en cuivre de 1,28 mg. (figure 16)

Figure 16 : L'équilibre journalier en cuivre chez 24 sujets âgés en bonne santé (BUNKER et al 1984).



3.3.3.1.3 Les modifications d'absorption du cuivre avec l'âge

Selon TURNLUND et al en 1988 (115) et JOHNSON et al en 1992 (61) (Tableau XXXI), aucun changement n'a été observé dans l'absorption du cuivre avec l'âge.

Tableau XXXI : L'absorption du cuivre d'après JOHNSON, 1992.

Age (y)	Percent absorption *		Net copper absorption **	
	Men %	Women %	Men µg.kg body / wt.d	Women
20-29	69,2	74,1	12,8	11,1
30-39	62	72,6	9,8	11,6
40-49	62,3	66,1	10,7	10,3
50-59	66,2	72,9	9,6	10,4
60-69	67,8	73,8	10,8	11,6
70-83	78,6	72,8	13,1	12,7

* effet du sexe, $p = 0,08$.

** : calculé à partir de (% absorption du cuivre . consommation en cuivre) / poids.

Une étude d'AUGUST et al en 1989 (9) suggère que les personnes âgées de 71 +/- 6 ans augmentent leur efficacité d'absorption du cuivre quand elles consomment une alimentation pauvre en cuivre. Ceci n'est pas le cas chez les sujets jeunes.

3.3.3.1.4 Le turn-over cellulaire du cuivre

D'autre part, selon JOHNSON et al en 1992 (61) (Tableau XXXII), les hommes âgés ont un turnover cellulaire plus rapide que les adultes plus jeunes et que les femmes âgées. Chez l'homme la $\frac{1}{2}$ vie biologique du cuivre est de 24 jours entre 20-29 ans, de 16 jours entre 60-69 ans, et 13 jours entre 70-83 ans. Chez la femme cette $\frac{1}{2}$ vie biologique est de 19 jours aux trois âges précédents.

Tableau XXXII : La demi-vie biologique du cuivre d'après JOHNSON et al, 1992.

Age (y)	Biological half-life	
	Men day	Women day
20-29	23,8	18,7
30-39	25,3	21,3
40-49	32,8	18
50-59	24,3	19,7
60-69	15,6	18,9
70-83	13,1	19,3

3.3.3.2 Le statut en cuivre

Il est difficile de l'évaluer actuellement, comme pour de nombreux autres oligo-éléments. En effet, les résultats obtenus dans de nombreuses études sont contradictoires (WOOD et al 1995)(128).

Ainsi dans certaines études, notamment celle de LICASTRO et al en 1993 (74), les concentrations du cuivre sérique ou plasmatique augmentent avec l'âge (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII : Le taux de cuivre plasmatique chez des sujets jeunes et âgés d'après LICASTRO et al en 1993.

	Young controls	Old subjects	P
Plasma copper (µg/l)	853 +/- 5.9	1157 +/- 52	< 0.001

Des résultats similaires ont été rapportés, par l'étude de MASSIE et al en 1993 (78), chez la souris.

Cependant, JOHNSON et al en 1992 (61) ont rapporté une augmentation des concentrations du cuivre plasmatique uniquement jusqu'à l'âge de 60 ans et après une baisse. (Tableau XXXIV)

Tableau XXXIV : Les effets de l'âge et du sexe sur les marqueurs du statut en cuivre (JOHNSON et al, 1992).

Age (y) and sex*	Ceruloplasmin				SOD	Cytochrome C oxidase			⁶⁷ Cu-uptake %
	Plasma copper†	Enz‡	RID§	Enz/RID		Platelets		MNC	
	µmol/L	mg/L	mg/L			U/10 ⁶	U/mg protein	U/10 ²	
20, M (n = 10)	12.2	408	266	1.56	3239	2.75	0.761	0.328	19.3
20, F (n = 10)	15.9	503	330	1.53	2839	2.36	0.671	0.274	16.8
30, M (n = 10)	12.0	416	296	1.49	3081	2.94	0.834	0.314	15.7
30, F (n = 10)	15.5	516	314	1.66	3172	2.75	0.830	0.359	16.6
40, M (n = 10)	13.6	445	338	1.31	3014	3.59	0.520	0.389	17.7
40, F (n = 10)	16.7	506	350	1.49	2944	3.04	0.872	0.330	19.7
50, M (n = 9)	13.7	441	310	1.43	3170	3.89	1.121	0.345	16.9
50, F (n = 12)	17.2	517	370	1.45	3360	3.93	0.900	0.388	20.4
60, M (n = 8)	13.7	470	284	1.70	3134	4.92	1.532	0.430	19.0
60, F (n = 10)	17.9	559	354	1.60	3912	4.56	1.124	0.373	12.4
70, M (n = 7)	14.1	506	350	1.49	2894	4.51	1.268	0.448	16.4
70, F (n = 7)	16.6	470	368	1.29	2836	3.66	0.744	0.388	16.5
Root mean square error	2.3	90	60	0.33	652	1.36	0.372	0.081	6.1

* Data for only subjects who did not use oral contraceptives or hormones. Enz. measured enzymatically; RID, measured by radial immunodiffusion; SOD, superoxide dismutase; and MNC, mononuclear white cells.

† Sex effect, $P < 0.0001$; decade effect, $P < 0.05$.

‡ Sex effect, $P < 0.0004$.

§ Sex effect, $P < 0.0009$; decade effect, $P < 0.03$.

|| Decade effect: platelets $P < 0.0001$, MNC $P < 0.004$.

La concentration en cuivre de la salive et des cheveux diminue avec l'âge selon BALES et al en 1990 (10) (Tableau XXXV) et STURARO et al en 1994 (108).

Tableau XXXV : Moyennes de la teneur en cuivre de la salive en fonction de l'âge et du sexe d'après BALES et al, 1990.

Age and sexe	Copper Sediment (nmol/g)	
	Number of subjects	Median (Range)
All	205	
M		183 (8-543)
F		134 (8-560)
18-29 y	123	
M		195 (14-543)
F		151 (11-524)
30-64 y	50	
M		170 (8-526)
F		109 (8-560)
≥65 y	32	
M		36 (8-225)
F		112 (11-310)

Alors que le taux de cuivre plasmatique augmente progressivement chez les sujets âgés de plus de 65 ans (BALES et al 1990)(10).

Tableau XXXVI : Concentrations moyennes en cuivre dans le plasma et les cheveux d'après BALES et al, 1990.

Copper				
Age and sex	Number of subjects	Plasma ($\mu\text{mol/l}$) Median (Range)	Number of subjects	Hair ($\mu\text{mol/g}$) Median (Range)
All	265		180	
M		14,8 (9,1-23,6)		0,28 (0,05-0,90)
F		17,0 (8,3-28,8)		0,31 (0,05-1,37)
18-29 y	142		89	
M		14,2 (9,1-21,6)		0,28 (0,06-0,90)
F		15,4 (8,7-27,4)		0,35 (0,05-1,37)
30-64 y	75		59	
M		16,4 (11,2-23,6)		0,27 (0,06-0,80)
F		18,4 (11,2-27,5)		0,28 (0,06-0,99)
³ 65 y	48		32	
M		17,6 (12,1-20,8)		0,24 (0,08-0,33)
F		20,8 (8,3-28,8)		0,17 (0,05-0,74)

Dans une étude à Boston de HARTZ en 1992 (53), de nombreux résultats ont montré une baisse du cuivre sérique avec l'âge chez des femmes âgées de 60 à plus de 90 ans après correction des protéines sériques, des médicaments et autres facteurs, pouvant influencer le taux de cuivre sérique.

Les femmes à tous les âges ont cependant une concentration plasmatique en cuivre plus élevée que les hommes selon Johnson 1992 (61). (Tableau XXXVI)

Dans deux études de HARTZ et al en 1992 (53) et BUNKER et al en 1987 (21), les concentrations sanguines et plasmatiques du cuivre étaient plus basses chez les sujets âgés autonomes en bonne santé que chez les sujets âgés en institution malades. Ceci s'explique probablement par le fait que les personnes âgées en institution ont un taux de céruloplasmine plus élevé. Mais cela dépend aussi de l'indice de mesure utilisé. Si c'est de la concentration en cuivre dans les leucocytes dont on tient compte, alors dans ce cas la concentration en cuivre est plus basse chez les sujets institutionnalisés que chez ceux vivant à domicile (BUNKER et al 1987)(21). (Tableau XXXVII)

Tableau XXXVII : Le cuivre dans les fractions de sang , l'albumine et la céruloplasmine plasmatique des sujets âgés institutionnalisés comparés à des sujets âgés en bonne santé d'après BUNKER et al, 1987.

Copper					
	Plasma	Whole blood	Leukocytes	Albumin	Ceruloplasmin
	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	pmol/ 10 cells	g/l	mg/l
Housebound	22,1	19,4	8,7	41	384
Elderly	19,8-24,3	17,9-20,8	7,6-9,9	40-43	338-431
	8,6-32,6	11,1-24,1	5,3-14,4	33-48	142-592
Healthy	19,4	13,4	11,5	44	330
elderly	18,0-20,8	12,6-14,0	10,0-12,9	42-46	297-363
	12,4-26,9	10,3-16,3	7,4-21,8	37-53	210-540
p*	<0,01	<0,0005	<0,02	<0,02	<0,0005

*p value housebound compared with healthy.

1 $\mu\text{mol Cu/l}$ = 6,36 $\mu\text{g/dl}$, 1 pmol/l Cu cells = 63,6 pg/10 cells .

Selon une étude de SCHMÜCK et al en 1996 (104), le cuivre plasmatique est augmenté chez des sujets âgés hospitalisés comparés à des sujets plus jeunes en bonne santé. Aucun taux n'est en dessous de la plus basse limite de référence.

Par ailleurs, l'activité de la Cu-Zn superoxyde dismutase n'est pas altérée comparé aux valeurs de référence. L'activité enzymatique n'est pas corrélée aux concentrations plasmatiques du cuivre. (Tableau XXXVIII)

Tableau XXXVIII : Les concentrations plasmatiques en cuivre et les activités des enzymes chez 24 femmes âgées hospitalisées. (SCHMUCK et al 1996).

	Hospitalized elderly women a	Laboratory reference values b
Plasma copper ($\mu\text{mol/l}$)	20.2 +/- 3.5* (14.8-25.4)	17.8 +/- 4.4 (12.1-27.6)c
Erythrocyte SOD (U/g Hb)	1.10 +/- 0.16 (0.81-1.52)	1.12 +/- 0.13 (1.10-1.15)c

a : results presented as mean +/- SD (range), n = 24.

b : results presented as mean +/- SD (95% confidence interval). Obtained from healthy free-living women aged 35-60 years, n = 233.

c : n =100.

* Significantly different from reference value ($p < 0.01$).

Ainsi, le cuivre plasmatique, la céruloplasmine et le rapport Cu / Zn ont tendance à s'élever avec l'âge, et plus chez les sujets âgés institutionnalisés ou hospitalisés que ceux en bonne santé.

3.3.3.3 Conclusion

Le vieillissement semble ainsi ne pas affecter le statut en cuivre. L'équilibre du cuivre plasmatique peut être maintenu dans l'organisme malgré une consommation alimentaire en cuivre en dessous des quantités recommandées.

3.3.4 Le chrome

Le chrome agit comme cofacteur de l'insuline et est nécessaire au maintien du métabolisme des glucides et des lipides chez les animaux et probablement chez les humains.

Mais pour cause d'un manque de méthodes pointues pour évaluer le statut en chrome, il est difficile d'estimer les besoins en cet oligo-élément.

Une ESADDI a été établie pour cet élément : 50-200 µg/j.

3.3.4.1 La consommation en chrome

Plusieurs études menées chez les sujets âgés ont rapporté que la consommation en chrome était inférieure aux recommandations actuelles (BUNKER 1984 (19) 1989 (23), OFFENBACHER 1986)(90). (Tableau XXXIX)

Tableau XXXIX : Consommation en chrome chez les sujets âgés d'après BUNKER 1984 et OFFENBACHER, 1986.

Etudes	Nombre de sujet	Age (ans)	Consommation en chrome (µg/j)
BUNKER 1984	22	70-85	24,5
OFFENBACHER 1986	2	62-66	36.8



Il a été estimé qu'il fallait avoir une consommation énergétique de 3000 kcalories pour obtenir le minimum des quantités recommandées en chrome à savoir 50 µg / j (ANDERSON 1987)(4).

Or la consommation énergétique moyenne d'un homme âgé de 60 à plus de 90 ans est de 1871 kcalories selon une étude de Boston, alors que chez la femme elle est de 1468 kcalories. De plus la plupart des personnes participant aux études ont une consommation énergétique inférieure à 3000 kcalories /jour (HARTZ et al 1992)(53).

Ainsi, l'ingestion des quantités de chrome recommandées par l'alimentation est quasiment impossible vue la faible consommation énergétique chez le sujet âgé.

La supplémentation serait-elle une solution ?

3.3.4.2 Le statut en chrome du sujet âgé

OFFENBACHER et al en 1986 (90) ont rapporté que deux personnes âgées de 62 ans et 66 ans pouvaient maintenir une balance en chrome positive malgré une consommation en cet élément de seulement 37 µg/j, ce qui est en dessous de la plus basse limite des ESADDI. (Tableau XL)

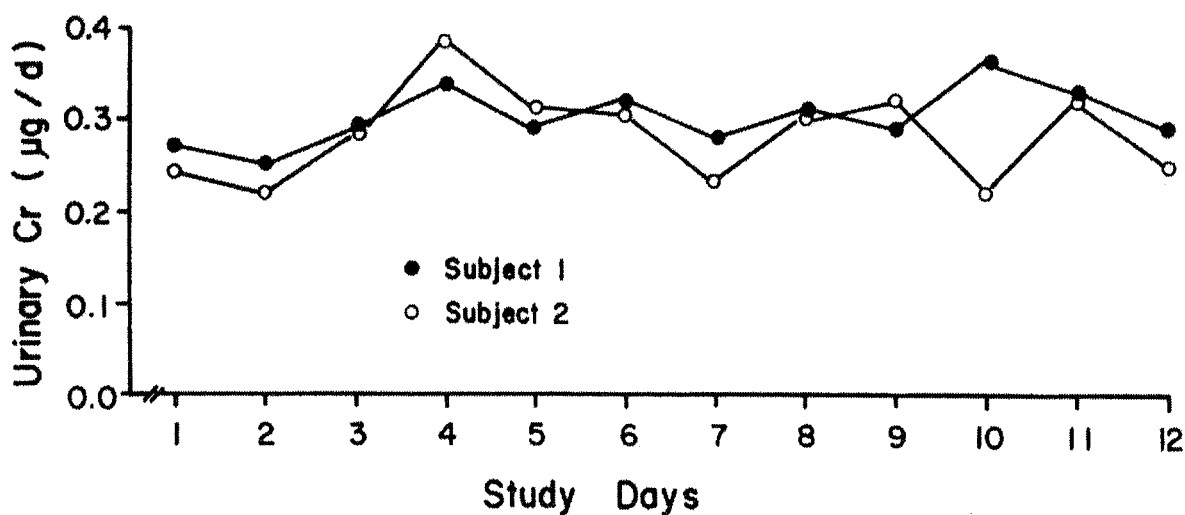
Tableau XL : L'équilibre et l'absorption net du chrome chez l'homme d'après OFFENBACHER et al, 1986.

	Subject 1	Subject 2
Chromium, $\mu\text{g}/\text{d}$		
Dietary*	36,9	36,7
Fecal*	36	36,2
Urinary**	0,3	0,28
Balance (net retention)	+0,6	+0,2
Net absorption	0,9	0,5
Chromium absorption, %		
Net (intake-fecal /intake)	2,4	1,4
Minimal (urinary /intake)	0,8	0,8

*Averages per day for two 6-day study periods.

**Averages for twelve 24-h collations

Figure 17 : Excrétion urinaire journalière de chrome pendant une consommation alimentaire de $37\mu\text{g}/\text{j}$ de chrome d'après OFFENBACHER et al, 1986.

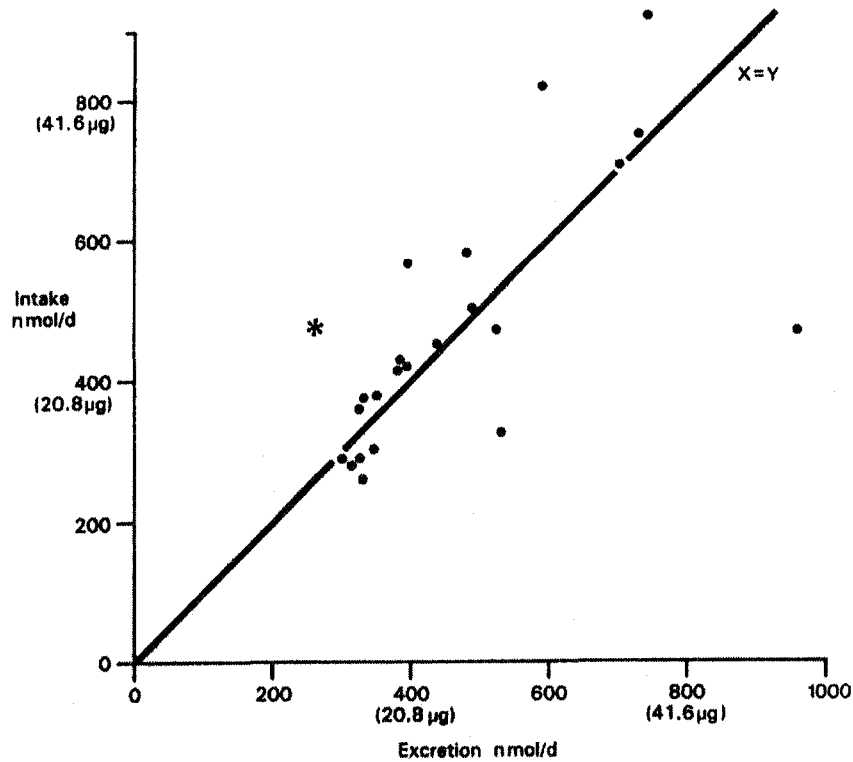


Ceci est en accord avec une étude antérieure faite chez des sujets âgés de 70-85 ans rapportée par BUNKER et al en 1984 (19). (Tableau XLI)

Tableau XLI : La consommation et l'excrétion du chrome chez 22 sujets âgés apparemment en bonne santé d'après BUNKER et al, 1984.

	Mean nmol/day ($\mu\text{g/day}$)	Range nmol/day ($\mu\text{g/day}$)
Intake	471 (24,5)	262-918 (13,6-47,7)
Urine excretion	8 (0,4)	4-16 (0,2-0,8)
Fecal excretion	460 (23,9)	254-920 (13,2-47,8)
Total excretion	468 (24,3)	260-929 (13,5-48,3)
Net absorption	11 (0,6)	-451-244 (-23,5-12,7)
Net retention	3 (0,2)	-460-233 (-23,9-12,1)

Figure 18 : L'équilibre journalier en chrome chez 23 sujets âgés d'après BUNKER et al, 1984.



Une autre étude de BUNKER et CLAYTON en 1989 (23) a mis en évidence que aussi bien les personnes vivant à domicile que celles en institution peuvent maintenir une balance en chrome positive avec une consommation en chrome en dessous de celle recommandée.

Une étude récente de DAVIES et al en 1997 (35) montre une baisse significative liée à l'âge du niveau de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Les niveaux de chrome ont diminué jusqu'à 49% dans les cheveux, 47% dans la sueur et de 42% dans le sérum chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Ces résultats sont répertoriés dans le tableau XLII et la figure 19.

Figure 19 : Le taux de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum en fonction de l'âge et du sexe d'après DAVIES et al, 1997.

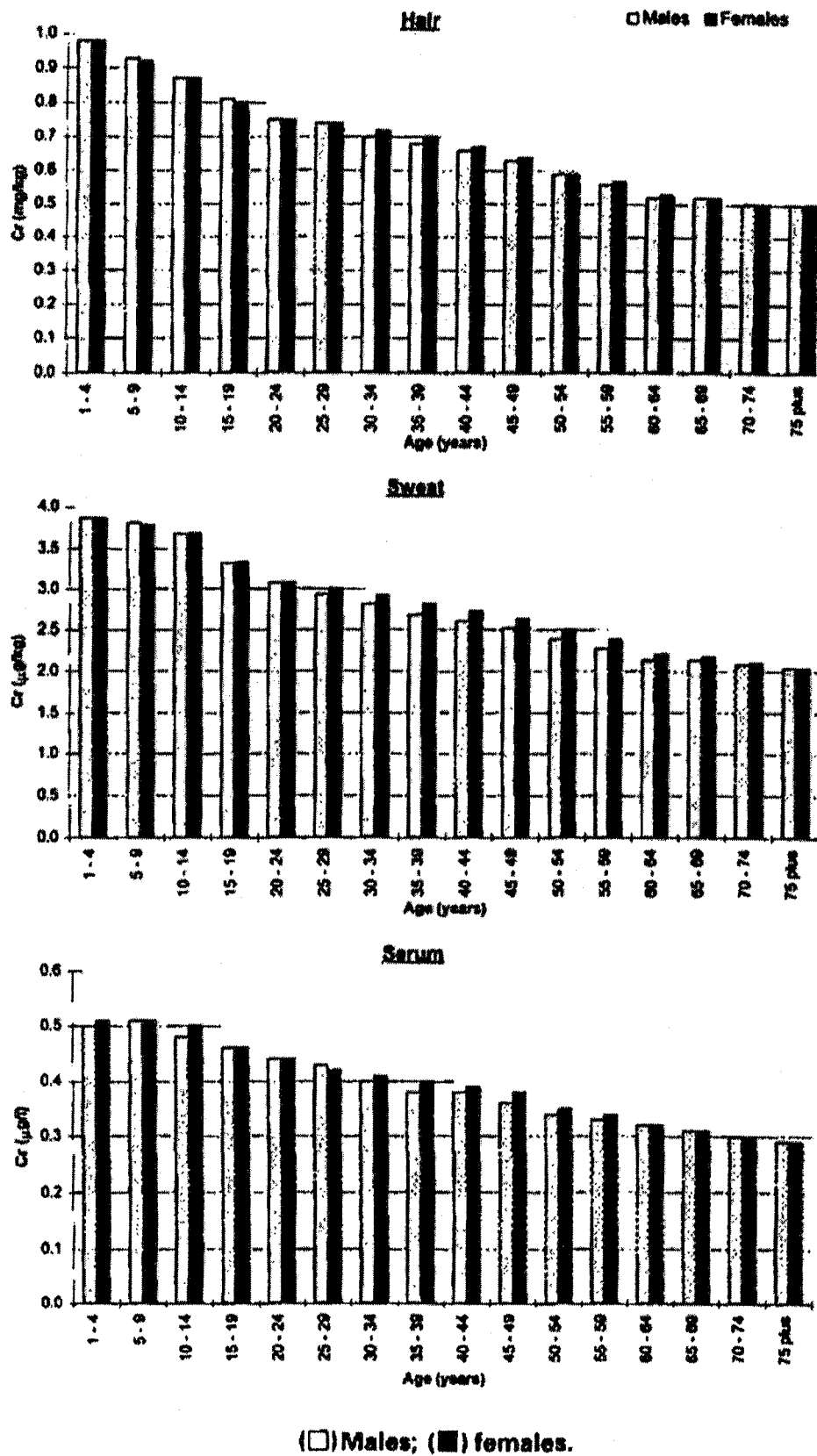


Tableau XLII : Les taux de chrome dans les cheveux, la sueur et le sérum en fonction de l'âge et du sexe (DAVIES et al, 1997).

Group	Age (yri)	Male		Female		P*	Male and Female	
		Cr Level (mean ± SD)	No. of Patients	Cr Level (mean ± SD)	No. of Patients		Cr Level (mean ± SD)	No. of Patients
Hair (mg/kg)								
1	1-4	0.98 ± 0.14	388	0.98 ± 0.14	165	NS	0.98 ± 0.14	553
2	5-9	0.93 ± 0.13	715	0.92 ± 0.12	309	NS	0.93 ± 0.13	1,024
3	10-14	0.87 ± 0.12	454	0.87 ± 0.11	281	NS	0.87 ± 0.12	735
4	15-19	0.81 ± 0.10	282	0.80 ± 0.10	406	NS	0.81 ± 0.10	688
5	20-24	0.75 ± 0.09	367	0.75 ± 0.10	625	NS	0.75 ± 0.10	992
6	25-29	0.74 ± 0.08	627	0.74 ± 0.09	1,309	<.001	0.74 ± 0.09	1,936
7	30-34	0.70 ± 0.10	1,175	0.72 ± 0.08	2,340	<.001	0.72 ± 0.08	3,515
8	35-39	0.68 ± 0.10	1,242	0.70 ± 0.08	2,292	<.001	0.69 ± 0.09	3,534
9	40-44	0.66 ± 0.10	1,034	0.67 ± 0.09	1,704	<.0001	0.67 ± 0.09	2,738
10	45-49	0.63 ± 0.11	598	0.64 ± 0.09	1,154	<.0001	0.64 ± 0.10	1,752
11	50-54	0.59 ± 0.10	470	0.59 ± 0.10	902	NS	0.59 ± 0.10	1,372
12	55-59	0.56 ± 0.10	372	0.57 ± 0.10	703	NS	0.57 ± 0.10	1,075
13	60-64	0.52 ± 0.10	318	0.53 ± 0.10	527	NS	0.52 ± 0.10	845
14	65-69	0.52 ± 0.11	229	0.52 ± 0.10	390	NS	0.52 ± 0.10	619
15	70-74	0.50 ± 0.10	122	0.50 ± 0.10	221	NS	0.50 ± 0.10	343
16	75 plus	0.50 ± 0.12	98	0.50 ± 0.10	194	NS	0.50 ± 0.10	292
Total			8,491		13,522			22,013
r(Cr/age)†			-.741		-.732			-.736
Sweat (µg/kg)								
1	1-4	3.87 ± 0.59	278	3.86 ± 0.54	146	NS	3.86 ± 0.58	424
2	5-9	3.81 ± 0.50	577	3.78 ± 0.52	293	NS	3.80 ± 0.51	870
3	10-14	3.68 ± 0.49	430	3.68 ± 0.48	336	NS	3.68 ± 0.48	766
4	15-19	3.32 ± 0.51	291	3.33 ± 0.47	437	NS	3.32 ± 0.49	728
5	20-24	3.07 ± 0.51	298	3.08 ± 0.47	718	<.05	3.08 ± 0.48	1,016
6	25-29	2.93 ± 0.46	405	3.00 ± 0.47	1,157	<.001	2.98 ± 0.47	1,562
7	30-34	2.81 ± 0.50	635	2.92 ± 0.44	1,520	<.001	2.89 ± 0.46	2,155
8	35-39	2.68 ± 0.51	689	2.81 ± 0.47	1,673	<.001	2.77 ± 0.48	2,362
9	40-44	2.60 ± 0.55	624	2.73 ± 0.48	1,500	<.001	2.69 ± 0.50	2,124
10	45-49	2.52 ± 0.52	478	2.63 ± 0.48	1,192	<.001	2.60 ± 0.50	1,670
11	50-54	2.39 ± 0.55	398	2.48 ± 0.53	890	<.001	2.45 ± 0.54	1,288
12	55-59	2.27 ± 0.56	321	2.39 ± 0.55	730	<.05	2.35 ± 0.56	1,051
13	60-64	2.13 ± 0.53	279	2.21 ± 0.54	488	NS	2.18 ± 0.54	767
14	65-69	2.13 ± 0.52	219	2.17 ± 0.53	366	NS	2.15 ± 0.53	585
15	70-74	2.08 ± 0.57	110	2.10 ± 0.53	203	NS	2.09 ± 0.54	313
16	75 plus	2.04 ± 0.57	98	2.04 ± 0.50	158	NS	2.04 ± 0.52	256
Total			6,130		11,807			17,937
r(Cr/age)†			-.762		-.615			-.657
Serum (µg/L)								
1	1-4	0.50 ± 0.10	33	0.51 ± 0.10	16	NS	0.51 ± 0.10	49
2	5-9	0.51 ± 0.11	158	0.51 ± 0.10	72	NS	0.51 ± 0.10	228
3	10-14	0.48 ± 0.10	190	0.50 ± 0.10	148	NS	0.49 ± 0.10	338
4	15-19	0.46 ± 0.09	150	0.46 ± 0.08	262	NS	0.46 ± 0.09	412
5	20-24	0.44 ± 0.07	197	0.44 ± 0.07	460	NS	0.44 ± 0.07	657
6	25-29	0.43 ± 0.07	254	0.42 ± 0.07	701	NS	0.42 ± 0.07	955
7	30-34	0.40 ± 0.07	382	0.41 ± 0.06	963	NS	0.41 ± 0.06	1,345
8	35-39	0.38 ± 0.07	461	0.40 ± 0.06	1,133	<.0001	0.40 ± 0.06	1,594
9	40-44	0.38 ± 0.07	446	0.39 ± 0.06	1,081	<.01	0.38 ± 0.06	1,527
10	45-49	0.36 ± 0.07	370	0.38 ± 0.06	900	<.0001	0.37 ± 0.06	1,270
11	50-54	0.34 ± 0.07	302	0.35 ± 0.06	631	<.01	0.35 ± 0.06	933
12	55-59	0.33 ± 0.07	255	0.34 ± 0.07	511	NS	0.33 ± 0.07	766
13	60-64	0.32 ± 0.07	243	0.32 ± 0.08	387	NS	0.32 ± 0.08	630
14	65-69	0.31 ± 0.06	164	0.31 ± 0.06	283	NS	0.31 ± 0.06	447
15	70-74	0.30 ± 0.07	110	0.30 ± 0.06	165	NS	0.30 ± 0.07	275
16	75 plus	0.29 ± 0.07	95	0.29 ± 0.06	194	NS	0.29 ± 0.06	289
Total			3,808		7,907			11,715
r(Cr/age)†			-.620		-.598			-.609

Abbreviation: NS, Not statistically significant ($P > .05$).

*Male/female difference in Cr level, Student's t test.

† $P < .0001$ for all values.

Au delà de 59 ans, les différences de niveaux de chrome entre les hommes et les femmes ne sont plus significatives.

Dans une enquête alimentaire au Royaume-Uni, il a été trouvé que les hommes avaient une consommation en hydrates de carbone raffinés plus élevée que la femme, ce qui expliquerait le plus bas niveau de chrome trouvé chez les hommes. Par ailleurs, les hormones chez les femmes pourraient contribuer au niveau élevé de chrome dans les tissus (DAVIES et al, 1997)(35).

Les personnes âgées ont des pertes en chrome augmentées, car pour redonner du goût à leur plat, ils ont tendance à avoir des repas trop riches en sucre courts. Or ceux-ci stimulent l'excrétion urinaire du chrome (CHAPPUIS 1991)(29). Ainsi cette perte urinaire en chrome associée à une diminution des apports caloriques augmentent les risques de déficience en chrome.

3.3.4.3 Les conséquences d'une déficience en chrome

Comme le chrome participe activement aux métabolismes des lipides et surtout des glucides, sa déficience aura des répercussions sur ces métabolismes.

Le vieillissement est associé à une élévation de la glycémie et de l'insulinémie, à une baisse de l'efficacité de l'insuline, à une élévation des

triglycérides et du cholestérol, à une diminution des HDL cholestérol et de la masse maigre.

Or tous ces changements sont observés en cas de déficience en chrome (ANDERSON 1987)(4). (Tableau XLIII)

Tableau XLIII : Signes et symptômes de la carence en chrome d'après ANDERSON, 1987 (CHAPPUIS 1991).

Fonction	Espèce
Diminution de la tolérance au glucose	homme, rat, souris, singe-écureuil, cochon d'inde
Augmentation de l'insuline circulante	homme, rat
Glycosurie	homme, rat
Hyperglycémie à jeûn	homme, rat, souris
Perte de poids	rat, souris, dinde
Baisse de longévité	rat, souris
Augmentation des plaques d'athérome	lapin, rat, souris
Augmentation du cholestérol sérique et triglycérides	homme, rat, souris
Neuropathie	homme
Encéphalopathie	homme
Réduction de surface des plaques dans l'intima de l'aorte	lapin
Lésions de la cornée	rat, singe-écureuil
Baisse de la fertilité et du nombre de spermatozoïdes	rat

La tolérance au glucose diminue avec l'âge parallèlement avec la concentration tissulaire en chrome (MERTZ 1990)(80).

3.3.4.4 Conclusion

Les apports alimentaires en chrome du sujet âgé ne sont pas suffisants, or ses besoins en chrome augmentent avec l'âge. En effet, leur statut en chrome diminue avec l'âge, ce qui aboutit à des désordres au niveau de l'organisme telles qu'une baisse de la tolérance au glucose pouvant entraîner un diabète ainsi que des complications cardio-vasculaires. Une supplémentation en chrome pourrait peut-être permettre de réguler ces désordres.

3.3.5 Le sélénium

Le rôle métabolique le plus important du sélénium dans l'organisme humain est d'être le cofacteur de la glutathion peroxydase (GSH-Px), enzyme, qui avec d'autres (catalase, superoxyde dismutase) protègent les cellules des dommages causés par les radicaux libres et les lipoperoxydes. Il lutte contre le vieillissement accéléré des cellules ; d'où la nécessité de sa présence surtout chez le sujet âgé (NEVE 1989)(86).

La RDA pour le sélénium aux Etats-Unis était la première établie en 1989. A cause d'un manque de données spécifiques sur les besoins en sélénium du sujet âgé, la même recommandation a été faite pour l'adulte de plus de 51 ans que pour l'adulte plus jeune, à savoir 70 µg/j pour l'homme et de 55 µg/j chez la femme. (Tableau V)

3.3.5.1 La consommation en sélénium du sujet âgé

3.3.5.1.1 Les résultats expérimentaux

En Europe, quelle que soit la tranche d'âge, la consommation en sélénium est en dessous des apports recommandés, nécessaire à une activité enzymatique optimale de la GSH-Px particulièrement chez le sujet âgé (NEVE 1989)(87).

ABDULLA et al en 1989 (2) n'ont trouvé aucune différence dans la consommation en sélénium chez les jeunes (20-55 ans) en comparaison avec les sujets âgés en bonne santé de plus de 65 ans.

L'étude de SCHMÜCK et al en 1996 (104) montre que la consommation journalière moyenne en sélénium (23 µg) chez les 24 femmes hospitalisées participant à l'étude est basse. Ceci est en relation avec une diminution du nombre de calories par jour et de la densité en nutriments. (Tableau XLIV)

Tableau XLIV : Les consommations moyennes alimentaires et les densités en nutriments pour 24 femmes âgées hospitalisées (SCHMUCK et al, 1996).

	Mean +/- SD	Range	RDA	AND b
Energy (MJ/d)	5.27 +/- 1.29	2.90-7.86	6.36 c	
Selenium (µg/d)	23.1 +/- 7.6	12.2-37.4	55	8.65
Selenium (µg/MJ)	4.42 +/- 1.06	2.44-6.27		

b : « Adequate Nutrient Density »

c : Minimal energy requirement for women > 51 years

En 1997, DUCROS et al (36) montre une consommation similaire en sélénium (32-35 μg / jour) chez 3 groupes de femmes (adultes jeunes, âgées autonomes et institutionnalisées) mais en dessous des apports recommandés de 55 $\mu\text{g}/\text{j}$.

Il est probable que la faible consommation de sélénium soit responsable d'une baisse du statut en sélénium trouvé chez le sujet âgé (NEVE 1989 (87), LOWIK 1992 (76)).

3.3.5.1.2 Les causes d'une baisse d'apport en sélénium

L'apport de sélénium dans l'alimentation peut varier en fonction de la localisation géographique et de la teneur du sol en sélénium. En effet, on observe une grande variabilité dans les apports alimentaires en sélénium dans les différents pays. Le tableau XLV donne un aperçu de cette disparité dans les apports, qui se reflète parfaitement au niveau des teneurs plasmatiques en sélénium. Certaines régions apparaissent particulièrement dépourvues de sélénium (Finlande, Nouvelle-Zélande, et certains pays d'Europe...) alors que d'autres ont des apports élevés (USA, Canada, Japon...) (CHAPPUIS 1991)(29).

Tableau XLV : Apports alimentaires en sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$) et concentration dans le sérum ($\mu\text{g}/\text{l}$) chez des adultes dans différents pays d'après CHAPPUIS, 1991.

Pays	Apports alimentaires (limites)	Concentration en Se (limites)
Chine	10	30
Nouvelle-Zélande	20-30	20-70
Finlande avant 1978	30-40	40-70
Italie	oct-40	30-90
Pologne	-	45-115
Allemagne	25-85	50-90
Danemark	-	50-110
France	40-55	50-110
Suède	25-45	55-115
Belgique	45-55	60-110
Grèce	-	50-140
Finlande après 1978	35-55	70-100
Hollande	-	70-120
Portugal	-	80-120
Royaume-Uni	60	85-135
USA	60-140	80-140
Norvège	-	110-140
Canada	80-180	80-200
Japon	100	-
Régions sélinifères	200	400

Bien que les apports en sélénium soient en dessous des apports recommandés quelle que soit la tranche d'âge, les personnes âgées sont tout de même des sujets plus à risque de carence en sélénium. En effet, on observe chez eux une baisse de la consommation énergétique avec une alimentation pauvre en protéines souvent d'origine animales. Or, ce sont

les aliments riches en protéines qui sont les meilleures sources de sélénium, à savoir les viandes, les poissons et autres produits de la mer. (figure 20) (OSTER et PRELLIWITZ,1989)(93).

Figure 20 : Apport alimentaire journalier en sélénium d'après Oster et Prellwitz, 1989 (CHAPPUIS 1991).

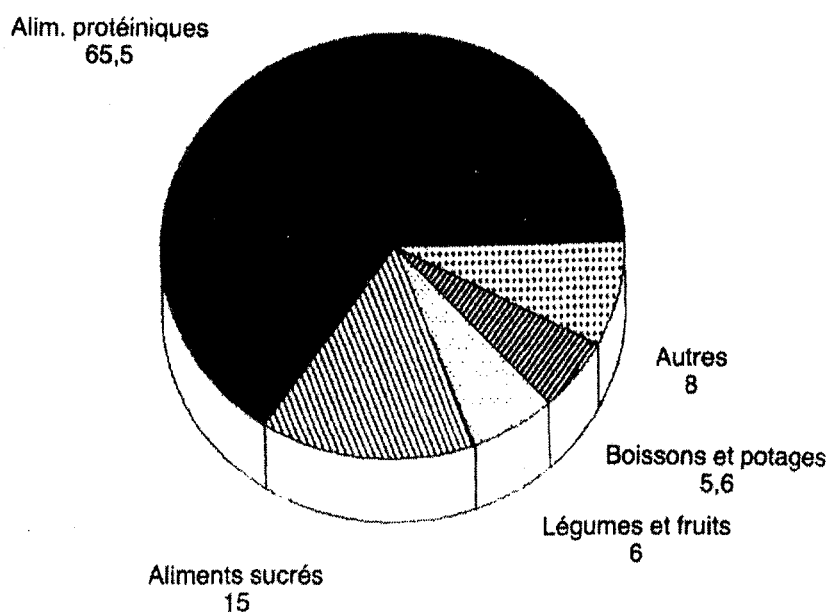
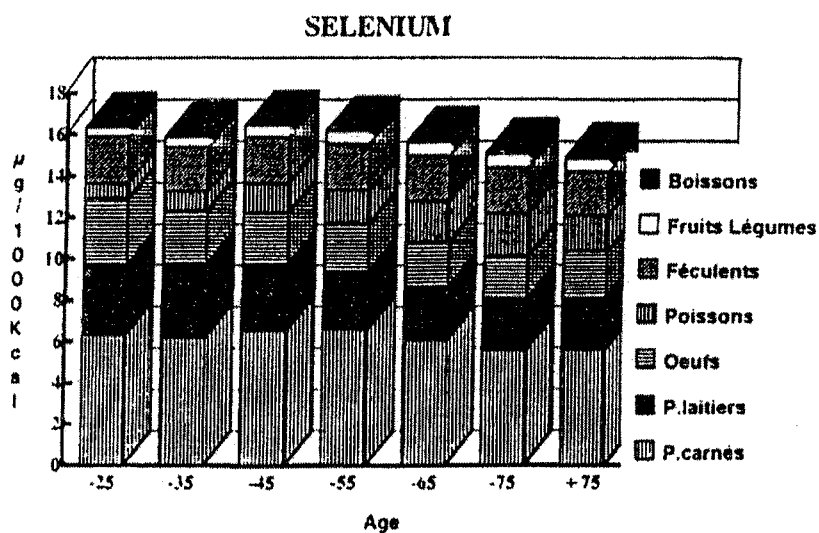


Figure 21 : Niveau et origine des oligo-éléments ingérés quotidiennement, rapportés à l'énergie, par personne et selon l'âge du chef de famille d'après CHAPPUIS 1991.



3.3.5.2 Le statut en sélénium du sujet âgé

Plusieurs études ont évalué le statut en sélénium du sujet âgé. Beaucoup ont montré des concentrations sériques ou plasmatiques en sélénium plus basses chez l'adulte âgé de plus de 60 ans que chez l'adulte plus jeune (BRATAKOS 1990 (17), NEVE 1989 (87)). La baisse est plus marquée entre 65 et 90 ans, comparés avec des sujets âgés de 50 à 65 ans selon BORTOLI en 1991 (15) et BERR en 1993 (11). (Tableau XLVI)

Tableau XLVI : Les moyennes d'âge et des taux de sélénium dans le plasma des groupes considérés (moyenne +/- standard déviation) d'après BORTOLI et al, 1991.

	Control group	70-90	>90
Number of subjects	25	33	34
Age	57.8 +/- 5.6	75.6 +/- 3.0	92.9 +/- 3.0
Se plasma (µg/l)	92.4 +/- 13.6	80.9 +/- 23.8 *	76.2 +/- 26.1 **

* = $p \leq 0.05$ vs. control ; ** = $p \leq 0.01$ vs. control.

Les résultats de l'étude de OLIVIERI et al en 1994 (92) (Tableau XLVII) montrent que dans une population bien nourrie dans des régions développées économiquement de l'Italie du nord, le vieillissement est associé à une diminution progressive à la fois de l'activité de la GSH-Px érythrocytaire et du sélénium sérique. Cette étude a été réalisée en Italie du nord, où les habitudes alimentaires sont similaires à celle des pays de l'Europe du nord. Dans cette étude, des différences significatives ont été démontrées pour le sélénium sérique et l'activité de la GSH-Px seulement entre les groupes d'âge extrêmes à savoir 20-39ans et > 75 ans.

Tableau XLVII : Sélénium sérique, antioxydants et production de malondialdéhyde érythrocytaire des sujets en fonction de leur âge d'après OLIVIERI et al, 1994.

	Group 1 20 - 39 years	Group 2 40 - 59 years	Group 3 60 - 75 years	Group 4 > 75 years
Serum selenium ($\mu\text{mol/L}$)	1,18 +/- 0,19	1,21 +/- 0,21	1,09 +/- 0,15	0,9 +/- 0,19** ****
RBC GSH-Px (IU/g Hb)	7,16 +/- 1,32	6,49 +/- 1,28	6,06 +/- 1,67**	5,74 +/- 1,65**
RBC SOD (IU/g Hb)	8188 +/- 1271	11087 +/- 977**	6144 +/- 1380** ***	7210 +/- 564** ****
RBC MDA ($\mu\text{mol/L RBC}$)	196 +/- 10	182 +/- 16**	178 +/- 28**	172 +/- 14**
RBC MDA:PUFA	5,17 +/- 0,32	4,93 +/- 0,41	4,80 +/- 0,80	4,88 +/- 0,44
Vitamin A ($\mu\text{mol/L}$)	3,26 +/- 0,77	3,30 +/- 0,57	3,22 +/- 0,91	2,86 +/- 0,76
Vitamin E ($\mu\text{mol/L}$)	41,1 +/- 7,1	42,1 +/- 6,2	42,4 +/- 6,3	43,1 +/- 5,5

* mean +/- SD. Hb, hemoglobin; GSH-Px, glutathione peroxidase; SOD, superoxide dismutase; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

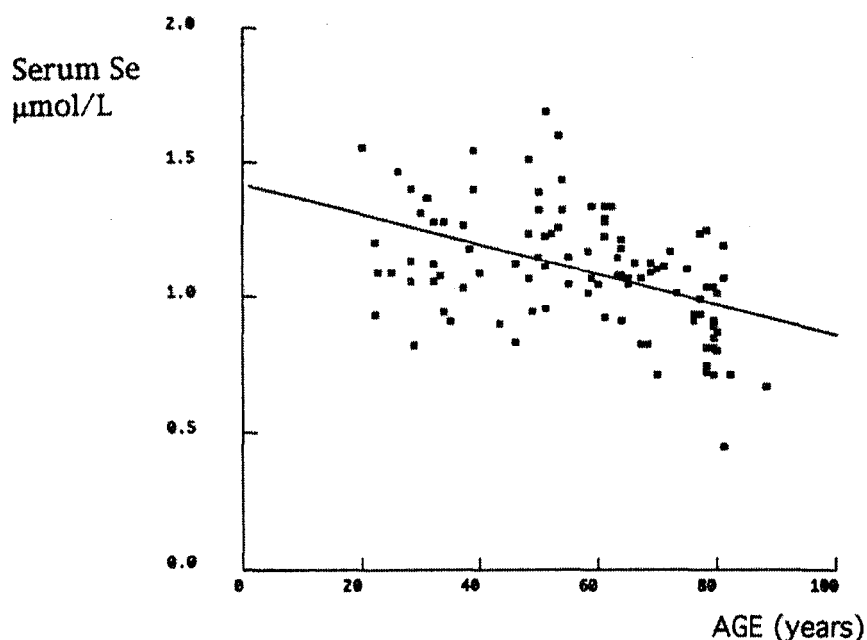
** Significantly different from group 1, $P < 0,05$ (Tukey's test, ANOVA).

*** Significantly different from group 2, $P < 0,05$ (Tukey's test, ANOVA).

**** Significantly different from group 3, $P < 0,05$ (Tukey's test, ANOVA).

Il a été montré également une corrélation inverse significative entre le statut en sélénium et le vieillissement. (figure 22)

Figure 22 : La corrélation inverse entre le sélénium sérique ($R = - 0.462$, $p = < 0.001$) et l'âge d'après OLIVIERI et al, 1994.



Dans l'étude EURONUT SENECA (71) réalisée chez des sujets âgés vivant à domicile, on a trouvé des taux de sélénium sériques diminués.

Par ailleurs, BUNKER et al en 1988 (22) ont rapporté que les sujets âgés en bonne santé autonomes de 70 à 85 ans vivant en Angleterre ont des concentrations plasmatiques en sélénium plus élevées que les personnes âgées en institution du même âge. Cette différence était attribuée à une consommation en sélénium plus basse chez les individus en institution (37,5 µg/j) que par rapport aux personnes autonomes (64,7 µg/j).

Ceci est en accord avec l'étude réalisée par DUCROS et al en 1997 (36), qui montre un taux plasmatique en sélénium proche des adultes jeunes, pour les sujets autonomes alors qu'il est plus bas chez les personnes institutionnalisées (tableau XLVIII).

Tableau XLVIII : Les données anthropométriques et le statut basal en sélénium des adultes jeunes, des femmes âgés autonomes et institutionnalisés d'après DUCROS et al, 1997.

(Valeurs moyennes avec leur erreurs standard pour neuf personnes par groupe)

Variable	Young adults		Free-living elderly		Institutionalized elderly	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Age (Years)	36	1	72*	2	73*	2
Weight (Kg)	56.6	2	67,3*	3,2	62,3	3,3
Height (m)	1.64	0.01	1,59*	0,02	1,54* **	0,01
BMI (kg/m ²)	21	0.7	26,7*	1,2	26,4*	1,3
Plasma Se (µg/l)	84.3	4.7	81,6	4,0	65,8* **	2,2
Plasma GSH-Px (U/l)	391	21	321	23	282*	29
Dietary Se intake (µg/d)	35.1	2.2	34,1	2,8	31,6	1,8

GSH-Px, glutathione peroxidase

★ Mean values were significantly different from those for young adults, P<0,05.

★★ Mean values were significantly different from those for free-living elderly, P<0,05 (height only :Student's test).

D'autre part dans cette même étude, dans chacun des trois groupes, deux pools de sélénium ont été déterminés (Qa et Qb). La taille du premier pool et la somme des deux pools étaient plus basses chez les femmes âgées institutionnalisées que dans les deux autres groupes. Si la taille du pool était exprimée par kg de poids, la différence devenait significative entre les deux groupes de sujets âgés et le groupe de jeunes adultes pour les deux pools.

Cette plus basse taille de pool peut être liée à un déclin des fonctions physiologiques associé au vieillissement qui est accentué par l'institutionnalisation. Différentes hypothèses peuvent expliquer un statut en sélénium plus bas chez les sujets âgés institutionnalisés : une absorption intestinale réduite et une capture hépatique réduite améliorées par la prise de médicaments et /ou une diminution du flux sanguin aux organes liée à une baisse de l'activité physique (la plupart des sujets institutionnalisés restent immobiles ou passent juste de leur lit à leur chaise) (DUCROS et al, 1997)(36).

Figure 23 : Le concept du modèle pharmacocinétique à deux compartiments d'après DUCROS et al, 1997.

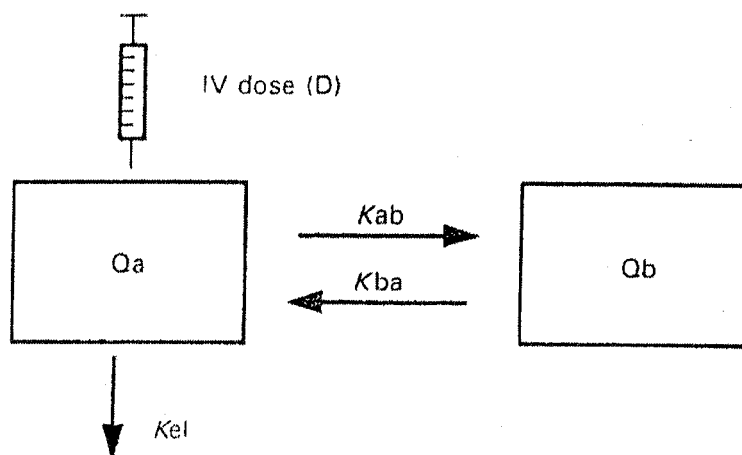


Tableau XLIX : Les tailles des pools échangeables de sélénium obtenus après une dose intraveineuse de ^{74}Se chez les adultes jeunes, les femmes âgées autonomes et institutionnalisées (Valeurs moyennes avec leurs erreurs standard pour neuf sujets par groupe) d'après DUCROS et al, 1997.

Pool	Young adults		Free-living elderly		Institutionalized elderly	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Qa (μg)	835	39	825	67	619* c	20
Qb (μg)	2473	233	2267	266	1767	61
Qa/kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	14,9	0,8	12,3*	0,8	10,2*	0,6
Qb/kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	44,1	4,4	33,4*	3,1	29,1*	2,0
Qa + Qb (μg)	3308	240	3093	311	2386* c	72

* Mean values were significantly different from those for young adults, $p < 0,05$.

c Mean values were significantly different from those for free-living elderly, $p < 0,05$.

La demi-vie des pools était clairement augmentée chez les sujets âgés institutionnalisés et en particulier pour le second pool. La fonction des enzymes microsomiales hépatiques responsables de la biotransformation peut être diminuée non pas seulement par âge mais aussi par la thérapie dans ce groupe. La constante d'élimination K_{el} était significativement plus basse chez les femmes âgées institutionnalisées.

(Tableau L)

Tableau L : Les demi-vies et les constantes obtenues après une dose intraveineuse de ^{74}Se chez des adultes jeunes, des femmes âgées autonomes ou institutionnalisées d'après DUCROS et al, 1997.

Constants	Young adults		Free-living elderly		Institutionalized elderly	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
$t_{1/2} A$ (h)	27,6	1,5	30,2	1,6	34,9*	2,7
$t_{1/2} B$ (h)	720,1	39,5	695,4	50,4	879,0*a	54,7
K_{el} (/ h)	0,0040	0,0002	0,0038	0,0002	0,0030*a	0,0001
K_{ab} (/ h)	0,0161	0,0011	0,0143	0,0010	0,0130	0,010
K_{ba} (/ h)	0,0066	0,0006	0,0064	0,0003	0,0056	0,0005

* Mean values were significantly different from those for young adults, $p < 0,05$.

a Mean values were significantly different from those for free-living elderly, $p < 0,05$.

Il ressort ainsi de ces deux études, que d'être malade ou institutionnalisé est un critère plus important que l'âge lui-même en ce qui concerne l'altération du statut en sélénium (FERRY 1996)(42).

Une autre étude de SCHMÜCK et al en 1996 (104) a montré un taux plasmatique en sélénium très diminué chez des femmes hospitalisées âgées de 76 à 99 ans comparé à des valeurs de référence obtenues à partir de sujets jeunes en bonne santé. (Tableau LI)

Tableau LI : La concentration plasmatique en sélénium et les activités enzymatiques chez 24 femmes âgées hospitalisées d'après SCHMUCK et al, 1996.

	Hospitalized elderly women	Laboratory references values
Plasma selenium ($\mu\text{mol/l}$)	0,67 +/- 0,15* (0,36-0,91)	1,12 +/- 0,18 (1,09-1,14)
Plasma GSH-Px (U/l)	262 +/- 45 (172-368)	335 +/- 51 (328-341)
Erythrocyte GSH-Px (U/g Hb)	32,6 +/- 6,3 * (19,0-43,9)	45,5 +/- 9,1 (43,8-47,3)

* Significantly different from reference value ($p < 0,01$; t-test)

De même, l'étude de MONGET et al en 1996 (82) montre que sur les 756 sujets âgés hospitalisés à long terme, 58,8 % ont des valeurs de sélénium sérique inférieures à $0,75\mu\text{mol/l}$, ce qui indique un risque de déficience. (Tableaux LII et LIII)

Tableau LII : Le statut en sélénium (moyenne +/- écart type) d'après MONGET et al, 1996.

	Men (n= 193)	Women (n= 563)
Age (years)	81.3 +/- 7.7	84.3 +/- 7.6
Selenium (μmol/l)	0.73 +/- 0.18	0.71 +/- 0.21

Tableau LIII : Le pourcentage de sujets avec des indicateurs biochimiques en dessous des points limites d'après MONGET et al,1996.

	Men (n = 193)	Women (n = 563)
Selenium < 0.75 μmol/l	52.4	61

En effet, le sujet hospitalisé est soumis à un stress oxydant accru et aggravé par une baisse des défenses antioxydantes. Une plus grande fragilité à l'hémolyse des globules rouges et une augmentation de la peroxydation lipidique ont été mises en évidence chez les sujets hospitalisés (CONGY 1995)(31).

Parallèlement à la baisse du sélénium sérique, on a une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire et plasmatique (OLIVIERI 94 (92), SCHMUCK 96 (104), DUCROS 97 (36)).

Or comme la glutathion peroxydase a une fonction antioxydante, une plus basse GSH-Px plasmatique chez les sujets institutionnalisés peut entraîner un plus grand risque de dommages oxydatifs par les lipopéroxydes et en

particulier des maladies telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires ; d'où l'importance d'évaluer le statut en sélénium chez ces sujets (DUCROS 1997 (36)).

Des changements liés à l'âge dans l'absorption et le métabolisme du sélénium n'ont pas été décrits (WOOD et al, 1995)(122).

Le tableau LIV montre les conséquences d'une déficience en sélénium.

Tableau LIV : Maladies ou états nutritionnels chez l'homme associés avec de faibles concentrations plasmatiques en sélénium d'après CHAPPUIS 1991.

Apport alimentaire diminué ou modifié

régions séléniprives : Chine, Nouvelle-Zélande, Finlande, Danemark
prématurés et enfants, vieillards
végétariens
malnutrition, alimentaire hypocalorique, aliments modifiés

nutrition parentérale et entérale

Désordres du système digestif et des organes annexes

intestin court, maladie de Crohn, maladie coeliaque, mucoviscidose, cirrhose,
alcoolisme, insuffisance rénale, hémodialyse, cholestase intrahépatique de la grossesse

Désordres musculaires

dystrophie musculaire, dystrophie myotonique
cardiomyopathie, maladie de Keshan

Maladies neurologiques

lipofuscinose sclérose en plaques, trisomie 21, vieillissement

Maladies inflammatoires

polyarthrite rhumatoïde, SIDA

Cancer

Maladies cardiovasculaires

Traitements médicamenteux

corticoïdes

3.3.5.3 Conclusion

Il ressort ainsi des études réalisées sur le statut en sélénium du sujet âgé, que celui-ci est la personne la plus à risque d'une déficience en sélénium malgré une consommation en sélénium en dessous des RDA (55-70 µg/j) pour l'ensemble de la population. On observe que les sujets institutionnalisés ou hospitalisés présentent une déficience en sélénium encore plus marquée. Ce risque de déficience est important à prendre en compte, car il peut engendrer un vieillissement accéléré et favoriser ainsi l'apparition de cancers et de maladies cardio-vasculaires. Une supplémentation en sélénium ne pourrait-elle pas être envisagée pour prévenir ces effets délétères ?

3.4 Conclusion

Au travers des différentes études répertoriées dans cette 2ème partie, il ressort que les apports nutritionnels en zinc, cuivre, sélénium et chrome sont en dessous des apports recommandés chez le sujet âgé et de manière plus marquée encore chez ceux qui sont institutionnalisés ou hospitalisés. Ceci aboutit à une baisse du statut en ces oligo-éléments, du moins pour le zinc, le sélénium et le chrome. Cette baisse a des répercussion sur le fonctionnement de l'organisme au niveau de l'immunité, de la défense antioxydante, du métabolisme glucidique, lipidique... et accélère donc le

vieillessement. Une supplémentation en ces oligo-éléments déficients aurait-elle des effets bénéfiques sur ce phénomène ?

C'est ce qui va être développé dans la partie suivante.

**LA SUPPLEMENTATION EN
OLIGO-ELEMENTS**

4 La supplémentation en oligo-éléments

Connaissant le statut et la consommation en oligo-éléments du sujet âgé et ayant déterminé les carences possible en ces oligo-éléments, une supplémentation en ces micronutriments serait-elle nécessaire et efficace pour pallier à ces déficits ?

Quels sont les moyens, autre que l'alimentation, pour la mettre en œuvre ?

De nombreuses études sur la supplémentation en oligo-éléments chez les personnes âgées ont été réalisées et vont montrer ses effets sur l'état général de la personne âgée.

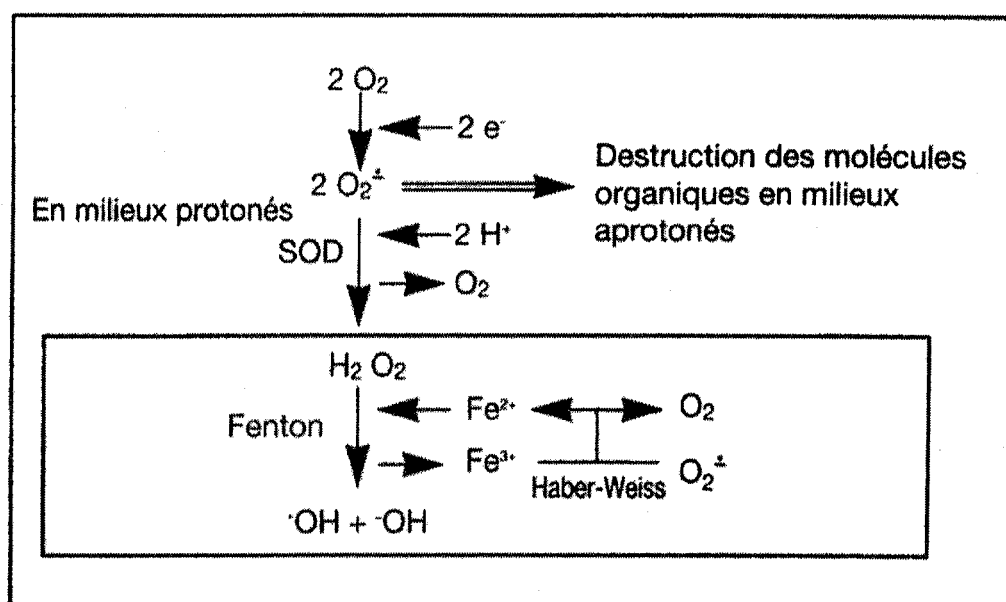
4.1 L'effet d'une supplémentation en fer

La consommation en fer du sujet âgé en bonne santé est apparue comme étant adéquate, souvent supérieure ou égale aux 10 mg / j recommandés (Tableau V) au travers de différentes études.

4.1.1 Le rôle pro-oxydant du fer

D'autre part en considérant le rôle pro-oxydant du fer libre dans la réaction de Fenton et le cycle d'Heiber-Weiss (figure 24), générateurs du radical hydroxyl OH^\bullet une supplémentation en fer ne serait pas seulement inutile mais potentiellement dangereuse. En effet, un excès de fer pourrait induire une accélération du vieillissement, par augmentation de la production de radicaux libres.

Figure 24 : Formation des formes actives de l'oxygène d'après JOURDAN et al, 1995.



4.1.2 Les conséquences d'un excès de fer

Cela augmenterait donc le risque de maladies cardiovasculaires et de cancers. En effet, l'étude de SALONEN en 1992 (102) a montré chez des sujets finnois la relation entre des réserves en fer élevées et le risque d'infarctus du myocarde. En 1994, ASCHERIO et al (8) ont montré que le risque de maladies cardiovasculaires était également relié à des apports trop élevés en fer. Par ailleurs, l'étude de NELSON et al en 1994 (85) a décrit un rôle de l'excès de fer dans la carcinogénèse. Il est d'autant plus facile d'avoir un excès de fer dans l'organisme, car il existe un grand nombre de substances pouvant améliorer l'absorption du fer, comme l'acide ascorbique. En effet, l'étude de CRAWFORD en 1995 (34) montre qu'une combinaison d'acide ascorbique et d'acide citrique serait responsable d'une

augmentation délétère de la charge en fer. Les sujets institutionnalisés ou hospitalisés, qui ont souvent des pathologies chroniques, sont plus concernés par les problèmes d'anémie. Dans ces cas-là, une supplémentation sera sans doute nécessaire.

4.2 La supplémentation en zinc

Les apports en zinc sont proches de ceux de l'adulte jeune, lorsque le sujet âgé vit à domicile, mais sont insuffisants pour la personne âgée en institution (voir paragraphe 3.3.2.1). En effet, de nombreuses maladies ou traitements favorisent un déséquilibre de la balance en zinc (Tableau XIX). Quant au statut en zinc du sujet âgé en bonne santé, il est relativement peu perturbé. Il devient déficitaire lorsque la personne vit en institution et encore plus chez le sujet âgé hospitalisé. C'est surtout dans ces cas-là qu'une supplémentation serait nécessaire pour prévenir voire corriger ce déficit en zinc.

Des études ont été réalisées à ce sujet et ont montré les effets d'une supplémentation sur le statut en zinc, l'immunité et la formation de radicaux libres.

4.2.1 L'effet d'une supplémentation en zinc sur le statut du sujet âgé

4.2.1.1 Les résultats expérimentaux

L'étude de BOUKAIBA et al en 1993 (16), montre qu'une supplémentation en zinc de 20 mg/j durant 16 semaines chez des sujets âgés institutionnalisés entraîne une augmentation approximative de 20% de la concentration sérique du zinc après cette supplémentation.

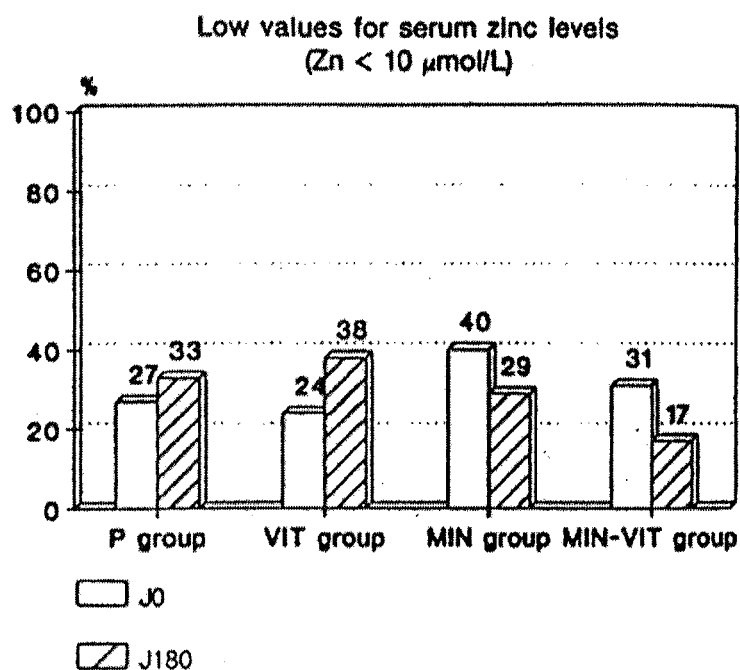
De même selon PRASAD en 1993 (98), une supplémentation avec 30mg de zinc chez des sujets âgés déficients permet une correction de cette carence en zinc.

Dans l'étude de GALAN et al 1994 (45), une évaluation du statut en zinc est réalisée avant et après une supplémentation avec 20 mg de sulfate de zinc associés à d'autres micronutriments (sélénium 100µg, βcarotène 6 mg, vitamine C (Vit C) 120mg et vitamine E (Vit E) 15mg) chez des sujets hospitalisés à long terme. Avant la supplémentation, un niveau de zinc sérique bas (< 10 µmol/l) est trouvé chez 31 % des sujets participants à l'étude. Après 6 mois de supplémentation, le niveau de zinc sérique n'a pas été significativement influencé. Ceci est montré par le tableau LV et la figure 25 :

Tableau LV : Statut en zinc (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois (D180) de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.

	Units		P	VIT	MIN	MIN-VIT
Zinc	$\mu\text{mol/l}$	D0	10.99+/-1.91	10.90+/-1.82	10.64+/-2.15	11.17+/-2.37
		D180	10.82+/-1.92	10.97+/-2.13	10.8+/-2.17	11.88+/-2.71

Figure 25 : La fréquence des basses valeurs sériques pour le zinc avant et après six mois de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.



Par contre dans l'étude réalisée par les même auteurs en 1997, les résultats obtenus sont différents. En effet, dans l'étude consistant en une supplémentation de 756 sujets âgés hospitalisés à long terme avec 20 mg de

sulfate de zinc associé à la même quantité de micronutriments qu'en 1994, on observe une augmentation de la concentration de zinc sérique après six mois de supplémentation dans le groupe supplémenté en oligo-éléments et en oligo-éléments et vitamines. Les résultats sont rapportés dans le tableau

LVI :

Tableau LVI : Statut en oligo-éléments avant (D0) et après six mois (D180) et douze mois (D360) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.

		D0	D180	D360
Zinc μmol/l	PLA	10.63+/-1.84	10.43+/-1.99	10.56+/-1.82
	VIT	10.81+/-1.97	10.62+/-2.13	10.73+/-1.70
	TE	10.68+/-1.93	10.92+/-2.09 b**	11.11+/-1.85
	VIT-TE	10.85+/-2.19	11.12+/-2.22 b**	11.30+/-1.89

b : significant trace element effect

*** : p<0.01*

Quand à l'étude de BOGDEN et al en 1990 (13), réalisée chez des sujets autonomes en bonne santé vivant à domicile supplémentés pendant un an, a rapporté une augmentation de la concentration sérique de zinc dans le groupe recevant 100 mg/j de zinc mais aucun changement dans le groupe recevant 15 mg/j. (Tableau LVII)

Tableau LVII :Le zinc plasmatique ($\mu\text{mol/l}$) après un an de supplémentation d'après BOGDEN et al, 1990.

Group	Initial	3 months	6 months	12 months	16 months
Placebo	13.3+/-0.4	13.1+/-0.4	13.8+/-0.5	13.6+/-0.4	12.6+/-0.4
15 mg zinc	12.9+/-0.5	13.5+/-0.5	13.3+/-0.4	13.3+/-0.4	12.4+/-0.2
100 mg zinc	13.1+/-0.5	16.6+/-0.9	17.2+/-1.0	16.8+/-0.6	12.8+/-0.5

CHANDRA a montré en 1992 (28) dans son étude réalisée chez des sujets âgés autonomes de plus de 65 ans une baisse significative du pourcentage d'individus ayant une déficience en zinc après une supplémentation pendant un an avec 14 mg de zinc associé à d'autres micronutriments. Les résultats sont présentés dans le tableau LVIII :

Tableau LVIII : Données démographiques et statut nutritionnel en zinc d'après CHANDRA, 1992.

Variable	Placebo group		Supplement group		Difference between S0 and S12 (p)
	0 mo (P0)	12 mo (P12)	0 mo (S0)	12 mo (S12)	
No of subjects	48	41	48	45	...
Mean age (yr)	74	...	75
(range)	(68-84)		(66-86)		
M/F	21/27	17/24	20/28	18/27	...
Nutrient deficiency (%) Zinc	14.6	14.6	16.7	4.4	0.046

L'étude de GIRODON et al en 1997 (48) montre également un taux sérique de zinc bas <10 µmol/l avant la supplémentation en zinc chez 68 % des 81 sujets âgés institutionnalisés participant à l'étude. Après 6 mois de supplémentation avec 20 mg de sulfate de zinc associé à 100 µg de sélénium, 6 mg de βcarotène, 15mg de Vit E et 120mg de Vit C, le taux sérique de zinc chez les groupes de patients supplémentés en oligo-éléments et en oligo-éléments et vitamines augmente. Par contre, après deux ans de supplémentation, on ne retrouve plus aucune différence significative entre les 4 groupes. (Tableau LIX) Cela pourrait être dû à une variation du niveau de protéines sériques, car une grande partie du zinc est liée à ces protéines. Malheureusement, le nombre de protéines sériques n'a pas été estimé à la fin de la supplémentation.

Tableau LIX : Statut en zinc avant (D0), après six mois (D180), un an (D365) et deux ans (D 730) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

		P Mean +/- SD	T Mean +/- SD	V Mean +/- SD	VT Mean +/- SD
Zinc µmol/l	D0	10.0+/-1.48	10.25+/-1.61	9.74+/-1.87	10.39+/-1.55
	D180	9.53+/-2.24	11.52+/-2.90 a	9.82+/-2.32	10.40+/-1.68 a
	D365	9.63+/-1.76	11.06+/-1.70 a	9.29+/-1.60	11.21+/-1.85 a
	D730	9.90+/-1.40	10.60+/-1.30	9.70+/-1.20	10.70+/-0.80

P : placebo

T : trace elements

V : vitamins

VT : vitamins and trace elements

a : trace element effect

4.2.1.2 Le risque de doses excessives de zinc

Les différentes études réalisées ont utilisé des doses de zinc allant de 14 à 100mg pour voir l'effet de ces suppléments sur le statut en zinc chez les sujets âgés. Ces doses permettent une augmentation du taux plasmatique de zinc dans l'organisme. Selon que les individus soient en bonne santé, institutionnalisés ou hospitalisés, les doses seront différentes.

Cependant, les doses élevées de zinc au delà de 30 mg /j sont inutiles et peuvent même avoir des effets indésirables à savoir une modification du rapport zinc / cuivre, d'où une déficience en cuivre, une diminution des HDL cholestérol (SANDSTEAD HH 1995)(103). D'autre part CHANDRA en 1984 (27) montre également une modification du métabolisme lipidique (diminution des HDL cholestérol) (Tableau LXII), ainsi qu'une baisse des réponses immunes (diminution de la stimulation des lymphocytes en réponse à la phytohemagglutinine, de la phagocytose des bactéries...) (Tableau LX, LXI et figure 26) après une supplémentation excessive de zinc (150 mg deux fois par jour pendant six semaines).

Tableau LX : Les niveaux de zinc plasmatique et les fonctions des leucocytes polymorphonucléaires d'après CHANDRA, 1984.

Time of sample	Plasma Zinc, (µg / dl)	Chemotactic Migration PNMs per 10HPF	Ingestion of bacteria, No./100 PMNs	Bactericidal Capacity, % Viable Bacteria
Baseline	83,0+/-9,2 §	632 +/-101 §	493+/-47 §	3,1+/-1,1 #
During zinc administration, wk				
2	101,1+/-12,7 #	585+/-99 #	386+/-51 α	3,9+/-1,4 #
4	181,5+/-21,1 §	355+/-86 §	272+/-36 §	4,6+/-1,9 #
6	199,7+/-18,5 §	292+/-57 §	251+/-40 §	3,8+/-2,1 #
Follow-up after cessation of zinc supplement, wk				
2	167,4+/-20,3 §	401+/-71 §	198+/-43 §	4,5+/-2,3 #
10	90,3+/-10,0 §	576+/-114 §	459+/-56 §	2,7+/-1,2 #

§ $p < 0,01$ for differences between baseline or follow-up figures and values obtained during zinc administration.

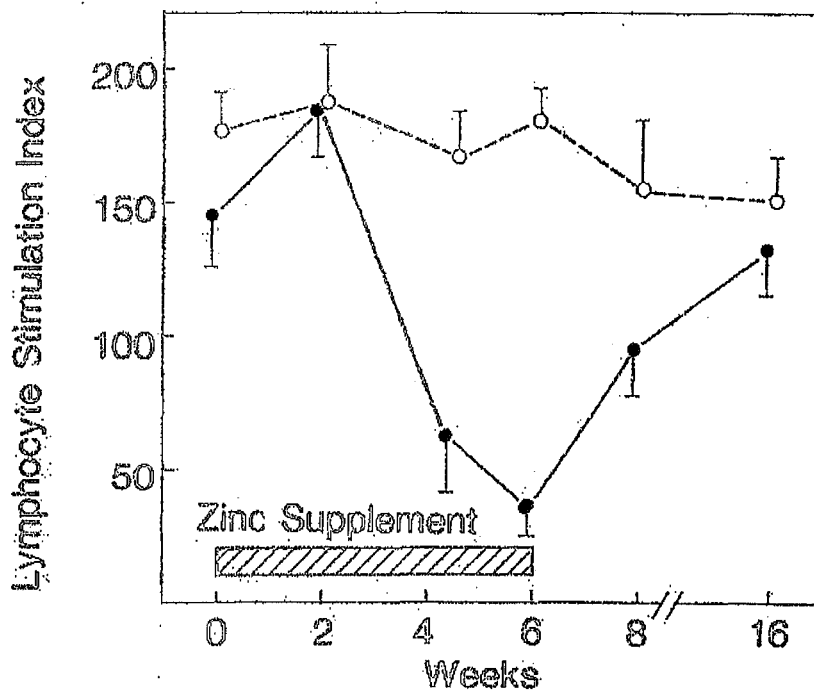
α $0,5 < p < 0,1$

NS, $p > 0,1$

Tableau LXI : Nombre de lymphocytes d'après CHANDRA, 1984.

Time of sample	Total lymphocyte Count per cu mm
Baseline	3652+/-350
During zinc administration, wk	
4	3981+/-412
6	3419+/-367
Follow-up 10 wk after cessation of zinc supplement	3875+/-571

Figure 26 : La stimulation des lymphocytes en réponse à la phytohemagglutinine d'après CHANDRA, 1984.



●-●-● : zinc supplemented group

o-o-o : non-supplemented group

Tableau LXII : Concentrations sériques des lipides et des lipoprotéines d'après CHANDRA, 1984.

Time sample	Total	Low-Density		High-Density	LDL/HDL ratio
	Cholesterol, mg/dL	Triglycerides mg/dL	Lipoproteins (LDLs) mg/dL	Lipoproteins (HDLs) mg/dL	
Baseline	171+/-21	115+/-29	110+/-14	42+/-5	2,6
During zinc administration wk					
4	175+/-19	109+/-27	121+/-17	34+/-6 §	3,4
6	166+/-18	122+/-30	127+/-19 #	29+/-4 α	4,2
Follow-up 10 wk after cessation					
of zinc supplement	162+/-20	118+/-25	107+/-16	43+/-6	2,5

§ $p < 0,01$

$p < 0,05$

α $p < 0,001$

D'autre part, des doses élevées de zinc entraînent un goût amer et métallique avec éventuellement des troubles gastriques. (CHAPPUIS, 1991)(29)

4.2.2 L'effet d'une supplémentation en zinc sur l'immunité

Le déficit en zinc a pour principale conséquence une baisse de la défense immunitaire, source de surinfections. D'autre part le vieillissement est associé à des réponses immunes diminuées. Ainsi chez la personne âgée, surtout si elle est en institution et hospitalisée, le risque de déficience en zinc et le vieillissement sont deux facteurs favorisant la baisse des réponses immunes et donc les infections. Plusieurs études ont été réalisées afin de connaître l'effet d'une supplémentation en zinc sur l'immunité. Beaucoup d'entre elles ne montre pas l'effet spécifique du zinc mais celui du zinc associé à d'autres micronutriments.

4.2.2.1 Les résultats expérimentaux de la supplémentation avec le zinc seul

PRASAD en 1993 (98) a réalisé une étude sur 118 sujets âgés en bonne santé. 13 avaient une déficience en zinc et ont été supplémentés avec 30 mg de zinc. Il a ainsi montré une augmentation de l'activité de la thymuline sérique, de la production d'IL1 et de la lymphocyte ecto-5- nucléosidase significative après la supplémentation. D'autre part, une amélioration de la

réponse au test cutané avec des antigènes et de la capacité gustative était observée après cette supplémentation.

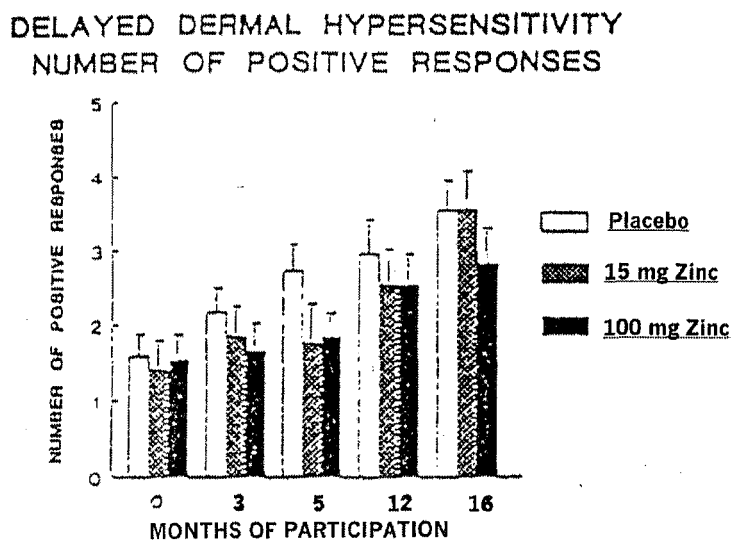
De même l'étude de BOUKAIBA et al en 1993 (16), indique une restauration partielle mais significative de l'activité de la thymuline sérique, après une supplémentation avec 20 mg de zinc.

Quant à BOGDEN et al en 1995 (14) réalisant une étude sur une population de sujet âgé de 60-89 ans qui était assignée à 3 groupes de traitement : 15 mg de Zn ; 100mg de Zn et placebo ont montré dans les 2 groupes avec le Zn, des réponses aux tests cutanés améliorées après 12 mois de supplémentation mais moins que dans le groupe placebo.

Après 12 mois de supplémentation, celle-ci est supprimée. A 16 mois, les réponses aux tests cutanés des sujets recevant 15 mg/j de Zn commencent à rattraper celles du groupe placebo.

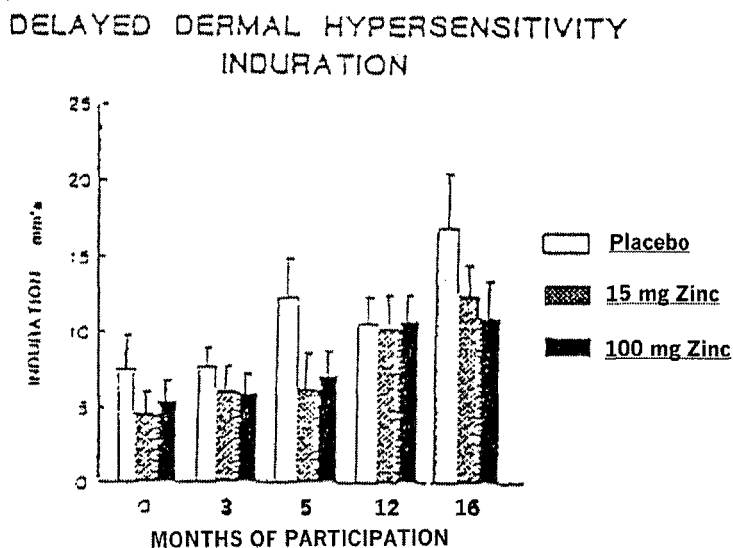
L'effet sur l'hypersensibilité retardée est plus faible chez le groupe de sujets recevant 100mg/j de zinc.

Figure 27 : Moyenne (+/- écart type) du nombre de réponses positives du test cutané à un panel de 7 antigènes d'après BOGDEN et al, 1995.



Mean (\pm SE) number of positive skin test responses to a panel of seven skin test antigens. $n = 17-24$ for all values. The increase in the number of positive responses with time is significantly ($p < 0.01$) greater in the placebo group than in the groups treated with 15 mg and 100 mg zinc per day. Reprinted with permission from Bogden et al.³

Figure 28 : Moyenne (+/- écart type) des réponses positives de l'induration totale à un panel de 7 antigènes d'après BOGDEN et al, 1995



Mean (\pm SE) of total induration of positive responses to a panel of seven skin test antigens. $n = 17-24$ for all values. The increase in the total induration of positive responses with time is significantly ($p < 0.01$) greater in the group treated with placebo than in the groups treated with 15 mg and 100 mg zinc per day. Reprinted with permission from Bogden et al.³

4.2.2.2 *L'effet du zinc associé à d'autres micronutriments sur l'immunité*

D'autre part, l'étude de GALAN et al en 1997 (46), à la suite d'une supplémentation avec 20mg de zinc associés à d'autres micronutriments, montre un niveau d'Interleukine-1 (IL1) en réponse aux LPS significativement plus élevé après 6 mois dans le groupe vitamine et le groupe vitamines / oligo-éléments. (Tableau LXIII)

Tableau LXIII : Les effets de la supplémentation sur la production d'IL1 stimulée ou non par un agent mitogène d'après GALAN et al, 1997.

		Placebo n = 33	VIT group n = 34	TE group n = 35	VIT-TE group n = 32
IL1US (pg/ml)	D0	252 (26-2441)	247 (14-4447)	127 (7-2369)	132 (6-6807)
	D180	221 (26-1920)	351 (69-1772)	257 (32-2101)	198 (23-1737)
IL1 MS (pg/ml)	D0	2059 (395-10721)	2922 (507-16814)	2490 (487-12708)	3134 (1436-6904)
	D180	3262 (1901-5597)	4146 a (2298-7480)	3134 (1702-5767)	3828 a (2344-6247)

a : p<0.05 (significant vitamin effect)

US : unstimulated proliferation

MS : proliferation after LPS stimulation.

Ceci est associé à une baisse du sous-groupe de lymphocytes CD2 et une augmentation significative du sous-groupe de lymphocytes CD19 dans le groupe recevant les oligo-éléments. (Tableau LXIV)

Tableau LXIV : Le pourcentage de sous-groupe de lymphocytes (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois (D180) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.

		Placebo n = 33	VIT group n = 34	TE group n = 35	VIT-TE group n = 32
CD19+	D0	9.19+/-6.02	9.40+/-7.04	10.52+/-5.03	11.94+/-10.61
	D180	8.31+/-3.59	9.31+/-5.96	11.82+/-9.27 b	12.07+/-9.80
CD2+	D0	83.52+/-6.80	82.79+/-8.14	80.82+/-6.54	81.12+/-9.87
	D180	83.27+/-4.85	82.97+/-7.47	79.70+/-9.73 b	80.57+/-9.94 b

b : $p < 0.05$ (significant trace element effect)

Dans l'étude de GIRODON et al en 1997 (47), les sujets recevant les oligo-éléments seuls (20mg de Zn, 100µg de Se) ou associés aux vitamines (120mg de Vit C, 15mg de Vit E, 6mg de β-carotène) pendant une période de 2 ans ont significativement moins d'infections respiratoires et urogénitales que ceux sans supplémentation en oligo-éléments.

Ceci ne montre pas l'effet bénéfique spécifique du zinc sur l'immunité mais celui du zinc associés à d'autres micronutriments. (Tableau LXV)

Tableau LXV : Les évènements infectieux dans quatre groupes, la première et la seconde année de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

	P	T	V	VT
N	20	20	20	21
Number of infections				
First year	16	7	10	14
Second year	19	5	14	9
Total	35	12	24	23
Mean	1.75	0.60 a	1.20	1.09 a
SD	1.48	0.99	1.43	1.09

P : placebo

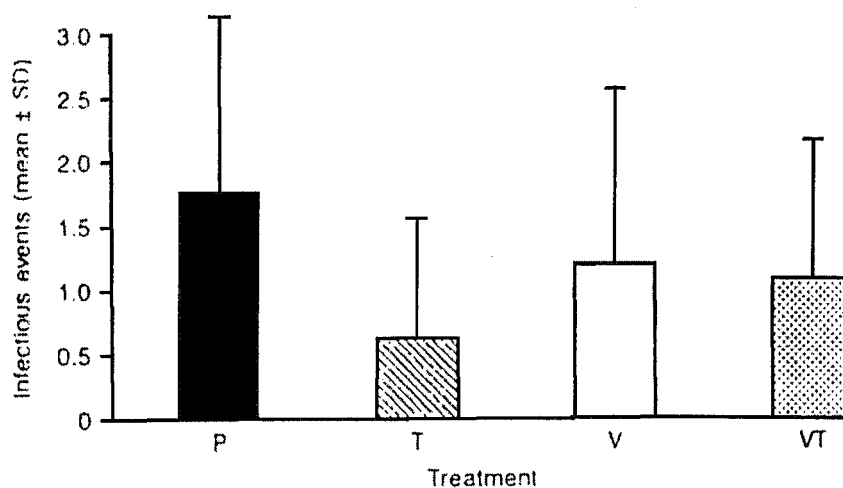
T : trace elements

V : vitamins

VT : vitamins and trace elements

a : trace element effect (*T*+*VT* vs. *P*+*T*)

Figure 29 : L'incidence des infections dans les quatre groupes d'après GIRODON et al, 1997.



FORTES et al en 1998 (44) ont réalisé une étude sur 178 sujets âgés pour déterminer l'effet d'une supplémentation en vitamine A ou Zn ou les 2 sur la réponse immune à médiation cellulaire. Le zinc est utilisé sous forme de sulfate à la dose de 25 mg et la vitamine A sous forme de palmitate rétinol à la dose de 800µg. Cette supplémentation a un effet positif sur le sous groupe de lymphocytes CD4 + DR+ cellules T et lymphocytes T cytotoxiques. (Tableau LXVI)

Tableau LXVI : Effet d'une supplémentation en zinc et en vitamine A sur les variables immunes. Valeurs avant traitement et changements après traitement d'après FORTES et al, 1998.

Variable	Non-Zinc treated groups (n= 61)		Zinc -treated groups (n=57)		P value
	Mean	95% CI	Mean	95%CI	
Leucocytes (cells/µl)					
Baseline	5952.5	5528,6 ; 6376,4	6417.4	5950,1 ; 6884,6	0.331
Difference	146.2	-140,6 ; 433,1	355.6	32,7 ; 678,6	
Lymphocytes (cells/µl)					
Baseline	1849.6	1696,2 ; 2002,9	2077.9	1887,2 ; 2268,6	0.202
Difference	-49,8	-130,8 ; 31,2	39.6	-75,9 ; 155,3	
T-cells subsets (cells/µl)					
CD3+					
Baseline	1144	1031,0 ; 1269,4	1241.4	1087,1 ; 1417,7	0.061
Difference	-88,3	-170,8 ; -5,7	30.1	-64,2 ; 124,4	
CD4+					
Baseline	678.2	607,5 ; 748,8	747.3	654,5 ; 840,1	0.211
Difference	-98,2	-147,7 ; -48,7	-49,3	-114,5 ; 16,0	
CD4+DR+					
Baseline	74	61,8 ; 88,4	72.4	60,7 ; 86,4	0.016
Difference	2.3	-9,0 ; 13,5	21.5	10,6 ; 32,4	
CD8+					
Baseline	600.8	508,9 ; 692,6	697.3	593,2 ; 801,4	0.252
Difference	-54,9	-131,0 ; 21,1	16.2	-88,1 ; 120,6	
CD8+DR+					
Baseline	118.1	94,6 ; 147,4	137.6	107,3 ; 176,4	0.281
Difference	-0,8	-1,09 ; -0,59	-0,7	-0,88 ; -0,44	
CD4/CD8 ratio					
Baseline	1.2	1,02 ; 1,41	1.13	0,97 ; 1,31	0.542
Difference	-0,10	-0,20 ; 0,00	-0,05	-0,19 ; 0,10	
Cytotoxic T-Lymphocytes					
Baseline	80.9	66,2 ; 99,0	72.6	53,0 ; 99,5	0.005
Difference	6.5	-18,9 ; 31,9	67.8	33,0 ; 102,7	
NK (celles/µl)					
Baseline	222.8	187,9 ; 264,2	255.3	207,0 ; 314,9	0.522
Difference	10.9	-23,7 ; 45,5	29.7	-21,3 ; 80,8	

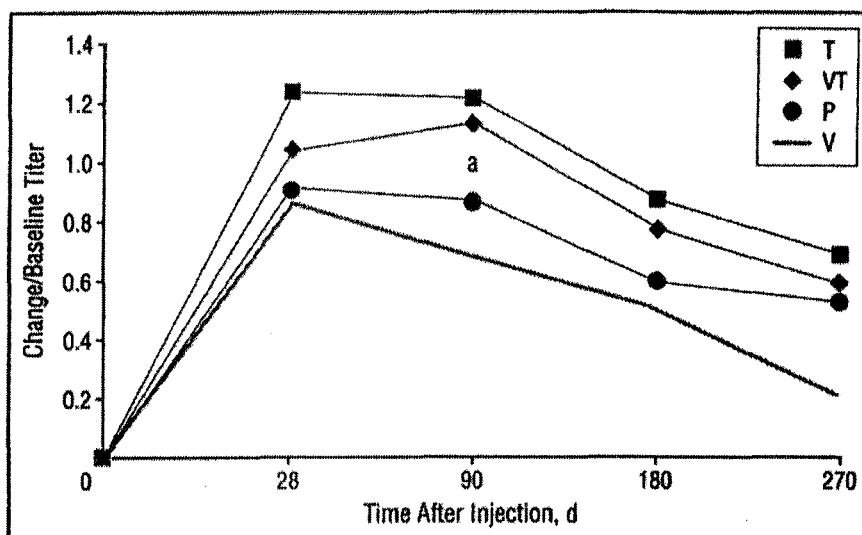
Une nouvelle étude de GIRODON et al en 1999 (49), réalisée sur 725 sujets âgés institutionnalisés de plus de 65 ans de 25 centres de gériatrie, montre un titre d'anticorps après le vaccin de la grippe plus élevé dans le groupe ayant reçu les oligo-éléments seuls ou associés avec des vitamines. En effet d'après la figure 30 et le tableau LXVII, au bout du 28^{ème} et du 90^{ème} jour, un nombre plus élevé de patients sont protégés sérologiquement dans le groupe supplémenté en oligo-éléments seuls (41%) ou associés aux vitamines (30%) versus 27.7% pour le groupe placebo et 12,1% pour le groupe avec les vitamines seules.

Tableau LXVII : La séroprotection des patients après le vaccin de la grippe d'après GIRODON et al, 1999.

Seroprotected patients (A/Beijing/32/92/(H3N2)) ;%				
Supplement	Day 28	Day 90	Day 180	Day 270
P	27.7	31.4	25.7	21.8
T	44.1*	43.2*	36.1	29.4
V	12.1	11.7	8.8	6.0
VT	30.0*	33.3*	16.1	6.4

* trace element effect ($p < 0.05$)

Figure 30 : Le changement des titres d'anticorps par rapport aux titres de base d'après GIRODON et al, 1999.



Par ailleurs, le nombre de patients sans infection respiratoire pendant l'étude était plus élevé dans le groupe recevant les oligo-éléments seuls. Par contre, la supplémentation ne semble pas avoir d'effet sur les infections urogénitales. Ceci est montré dans le tableau LXVIII.

Tableau LXVIII : La distribution des infections urogénitales et respiratoires d'après GIRODON et al, 1999.

	Patients , NO.(%)			
	P	T	V	VT
Respiratory infections, NO				
0	100 (54.9)	118 (64.8)	104 (57.7)	110 (60.7)
1	44 (24.1)	35 (19.2)	50 (27.7)	39 (21.5)
2	22 (12.0)	19 (10.4)	19 (10.5)	15 (8.3)
≥ 3	16 (8.8)	10 (5.5)	7 (3.9)	17 (9.4)
Urogenital infections, NO				
0	146 (80.2)	150 (82.4)	154 (85.5)	139 (76.8)
1	24 (13.2)	19 (10.4)	12 (6.6)	32 (17.7)
2	9 (4.9)	11 (6.0)	11 (6.1)	6 (3.3)
≥ 3	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)

Cet étude ne montre pas l'effet spécifique du zinc sur l'immunité mais l'effet bénéfique de l'association de 2 oligo-éléments, le zinc et le sélénium à des doses modérées.

Ainsi des doses modérées de zinc (20-30 mg) semblent avoir des effets bénéfiques sur la réponse immunitaire chez le sujet âgé.

4.2.3 L'effet d'une supplémentation en zinc sur les radicaux libres.

Le vieillissement est associé à une formation de radicaux libres et une baisse des fonctions anti-oxydantes. En effet, les systèmes anti-oxydants sont pour une partie constitués d'enzymes tel que la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase. Ces deux enzymes, qui sont le plus impliqués dans la défense de l'organisme contre les radicaux libres, nécessitent pour leur fonctionnement la présence de cofacteurs tel que le zinc, le cuivre, le sélénium. (figure 5)

Or, la personne âgée, le plus souvent institutionnalisée ou hospitalisée, présente des déficits en ces oligo-éléments. Ainsi, ces enzymes voient leur effet antioxydant diminué et la protection de l'organisme contre les radicaux libres également. C'est pourquoi des études ont été réalisées pour voir l'effet d'une supplémentation en zinc sur la production de ces radicaux libres, responsables de la peroxydation lipidique.

4.2.3.1 Les résultats expérimentaux

L'étude de FORTES et al en 1997 (43), qui a recruté des personnes venant de maisons de retraite en Italie, a montré un effet positif du zinc sur la peroxydation lipidique. Ceci serait expliqué par la protection des groupes sulfhydryl par le zinc contre l'oxydation et l'effet piègeur de Zn-SOD sur les radicaux hydroxyl et anion superoxyde. (Tableau LXIX)

Tableau LXIX : L'effet d'une supplémentation en zinc sur les peroxydes lipidiques du plasma (TBARS). Les valeurs avant le traitement et le changement sur les peroxydes lipidiques du plasma (après – avant le traitement) ; intervalle de confiance à 95 % d'après FORTES et al 1997.

Variable	Non zinc treated groups (Placebo + vit A groups)		Zinc treated groups (zinc +vit A and zinc)		P value
	mean	95% CI	mean	95% CI	
Lipid peroxides (nmol/l)					
Baseline	1.98	(1.86 ;2.10)	2.00	(1.89 ;2.10)	0.77
Difference	0.08	(-0.07 ;0.24)	-0.10	(-0.25 ;0.05)	0.09

Le tableau LXX montre que l'effet estimé du zinc sur les substances réactives de l'acide thiobarbiturique (TBARS) est de -0,18. Dans cette étude, la supplémentation par 25 mg de zinc est associée avec une baisse des peroxydes lipidiques mesurés par les TBARS.

Tableau LXX : Les résultats des modèles de régression linéaire évaluant l'effet de la supplémentation par le zinc et la vitamine A sur les peroxydes lipidiques du plasma (TBARS) d'après FORTES et al, 1997.

Model variables	Effect of zinc TBARS (nmol/l)		
	β a	(95% CI)	p-value
1. Supplement	-0.18	(-0.04 ;0.03)	0.09
2. Model 1+TBA-RS levels	-0.16	(-1.93 ;1.61)	0.07
3. Model 2 + sex, smoking habits, vit A levels	-0.19	(-0.37 ;-0.002)	0.05

4.2.3.2 L'effet du zinc associé à d'autres micronutriments

Par contre, l'étude de RICHARD et al en 1996 (99) ne montre aucune corrélation entre le zinc plasmatique et la CuZn-SOD ou entre chacune de ces variables et la peroxydation lipidique. Cet important oligo-élément, dont le déficit peut être impliqué dans la perte de l'activité de plus de 200 enzymes, n'est pas apparu comme étant fortement lié aux dommages peroxydatifs. Cependant les doses utilisées dans cette étude n'ont pas restauré les concentrations plasmatiques normales de zinc après un an de supplémentation. D'autre part, il n'est pas exclu que le TBA-test ne soit pas suffisamment sensible pour détecter de légers changements dans la concentration de la peroxydation produite lors du vieillissement et de la supplémentation en oligo-éléments.

Figure 31 : L'effet de doses nutritionnelles d'un mélange d'antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la CuZn superoxyde dismutase érythrocytaire d'après RICHARD et al 1996.

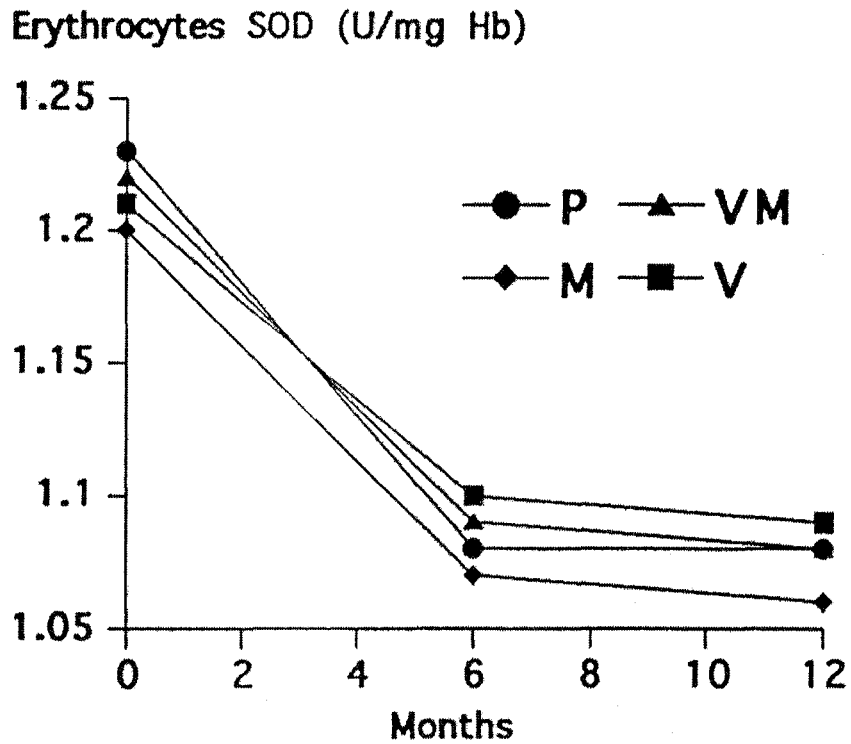
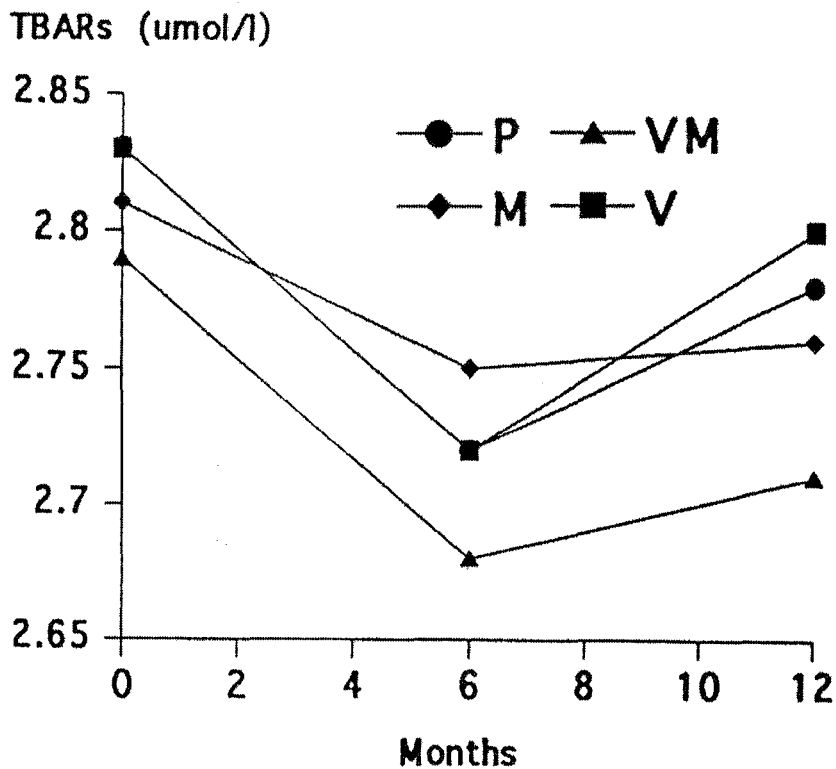


Figure 32 : L'effet de doses nutritionnelles d'un mélange d'antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la peroxydation lipidique plasmatique d'après RICHARD et al 1996.



De même, l'étude de GALAN et al en 1997 (46) n'a montré aucune efficacité de la supplémentation en antioxydants sur la peroxydation lipidique et sur l'activité de la CuZn-SOD. (Tableau LXXI)

Tableau LXXI : Le métabolisme des radicaux libres avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D365) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.

		D0	D180	D365
SOD (U/mg Hb)	PLA	1.23+/-0.20	1.08+/-0.16	1.08+/-0.14
	VIT	1.21+/-0.20	1.10+/-0.15	1.09+/-0.12
	TE	1.20+/-0.18	1.07+/-0.16	1.06+/-0.13
	VIT-TE	1.22+/-0.19	1.09+/-0.15	1.08+/-0.14
TBARS(μ mol/l)	PLA	2.83+/-0.48	2.72+/-0.39	2.78+/-0.44
	VIT	2.83+/-0.48	2.72+/-0.41	2.80+/-0.51
	TE	2.81+/-0.45	2.75+/-0.62	2.76+/-0.45
	VIT-TE	2.79+/-0.47	2.68+/-0.42	2.71+/-0.48

SOD : superoxyde dismutase

TBARS : thiobarbituric acid reactant

PLA : placebo group (n = 189)

VIT : vitamins group (n = 189)

TE : trace element group (n = 189)

VIT-TE : vitamins and trace element group (n = 189)

a : significant vitamin effect

b : significant trace element effect

*** : $p < 0.001$

Egalement, GIRODON et al en 1997 (48), n'ont trouvé aucune modification pour le glutathion réduit et oxydé, l'activité de la SOD et les concentrations des peroxydes lipidiques mesurés par les TBARS. (Tableau LXXII)

Tableau LXXII : Les indicateurs du stress oxydant et des enzymes antioxydantes avant et après 2 ans de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

		P	M	V	MV
E-SOD (IU/g Hb)	D0	1.34+/-0.19	1.28+/-0.14	1.35+/-0.18	1.35+/-0.14
	D180	1.09+/-0.11	1.10+/-0.18	1.11+/-0.10	1.15+/-0.11
	D365	1.12+/-0.10	1.12+/-0.11	1.23+/-0.10	1.13+/-0.12
	D730	1.05+/-0.11	1.03+/-0.13	1.08+/-0.11	1.10+/-0.10
TBARS (μ mol/l)	D0	2.61+/-0.44	2.58+/-0.37	2.64+/-0.30	2.57+/-0.33
	D180	2.91+/-0.50	2.88+/-0.41	2.74+/-0.55	2.73+/-0.39
	D365	2.40+/-0.22	2.41+/-0.27	2.45+/-0.33	2.27+/-0.23
	D730	3.15+/-0.31	3.02+/-0.37	3.13+/-0.38	3.07+/-0.35

4.2.4 Synthèse des résultats

Tableau LXXIII : Tableau récapitulatif des résultats d'études sur les effets d'une supplémentation en zinc.

Etudes	Supplémentation	Zinc plasmatique	Immunité	TBARS
Bogden 1990	100 mg de zinc	Augmenté	N.S	
Bogden 1994	15 mg de zinc + autres oligo-éléments		↑ réponse au test de sensibilité cutanée	
Boukaiba 1993	20 mg de zinc	Augmenté	Restauration de l'activité de la thymuline sérique	
Prasad 1993	30 mg de zinc	Augmenté	↑ IL1 et thymuline sérique	
Galan 1997	20 mg de zinc + autres micronutriments	Augmenté	↑ IL1 et sous-groupe de lymphocytes CD19 ↓ sous-groupe lymphocytes CD2	Aucune efficacité sur la péroxydation lipidique
Girodon 1997	20 mg zinc + autres micronutriments	Augmenté	Moins d'infections respiratoires et urogénitales	Aucune efficacité sur la péroxydation lipidique
Girodon 1999	20 mg zinc + autres micronutriments	Augmenté	↑ anticorps après vaccination contre la grippe Moins d'infections respiratoires	
Fortes 1997	25 mg zinc + vitamine A			↓ TBARS
Fortes 1998	25 mg zinc + vitamine A		↑ CD4+DR+cellules T ↑ lymphocytes T cytotoxique	

4.2.5 Conclusion

Ainsi avec une supplémentation de zinc allant de 15 à 100 mg / j, on observe une rapide augmentation du statut en zinc chez le sujet âgé. Cependant seules des doses de zinc modérées (20-30mg/j) sont nécessaires pour obtenir des effets bénéfiques sur la fonction immune à médiation cellulaire du sujet âgé (augmentation de la thymuline sérique, de la production d'IL1...) mais ces effets apparaissent plus tardivement que l'augmentation du statut.

En ce qui concerne l'effet du zinc sur la peroxydation lipidique, beaucoup d'incertitudes persistent et de nombreuses études ne trouvent aucune corrélation entre la supplémentation en zinc et la peroxydation lipidique.

Plus récemment, des suppléments associant plusieurs nutriments ont permis d'observer des effets positifs sans que la part du zinc puisse être faite, mais soulignant l'importance de la complémentarité d'action vitamines et oligo-éléments (GIRODON 1997, GALAN 1997, RICHARD 1996).

Enfin, les hautes doses de zinc sont inutiles, car elles peuvent engendrer une baisse des HDL cholestérol, un déséquilibre du rapport Cu/Zn avec une baisse de l'activité de la SOD et de l'effet antioxydant, ainsi qu'une baisse de la réponse immune.

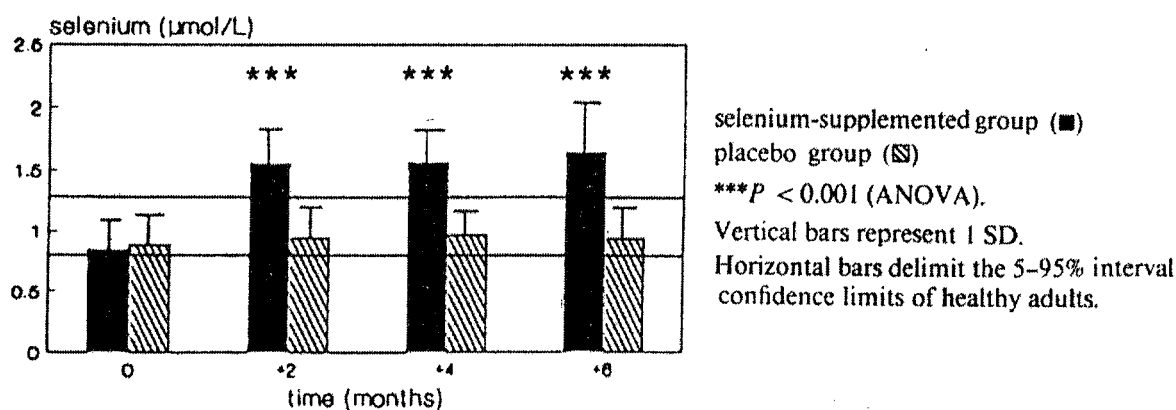
4.3 La supplémentation en sélénium

On sait que les apports en sélénium du sujet âgé sain sont insuffisants et que l'hospitalisation aggrave cette situation, entraînant un très grand risque de pathologies oxydatives et de déficit immunitaire (voir paragraphe 3.3.5). De nombreuses études ont été réalisées pour voir l'effet d'une supplémentation en sélénium sur le statut en sélénium de l'organisme du sujet âgé et sur les conséquences de son déficit.

4.3.1 L'effet de la supplémentation sur le statut en sélénium

En 1991, PERETZ et al (96) ont réalisé une étude sur 22 sujets âgés institutionnalisés en les supplémentant pendant 6 mois avec 100 µg de Se par jour provenant d'une levure enrichie en sélénium ou avec un placebo. Après 2 mois de supplémentation, il est observé une augmentation de la concentration plasmatique chez les sujets supplémentés. Le taux plasmatique est passé de 0.84 +/- 0.26 à 1.55 +/- 0.33 µmol/l. Puis les valeurs atteignent un plateau après ces 2 mois soit 1.55 +/- 0.33 µmol/l à 4 mois et 1.65 +/- 0.44 µmol/l à 6 mois. (figure 33)

Figure 33 : L'effet sur la concentration en sélénium plasmatique chez le groupe supplémenté et le groupe placebo d'après PERETZ et al, 1991.



La même année, BORTOLI et al (15) ont étudié l'effet d'une supplémentation avec 66µg / j de Se inorganique et 20 mg de Vit E pendant 30 jours chez 20 femmes âgées de plus de 65 ans parmi un groupe de 92 femmes âgées. Ils ont observé également une augmentation significative et rapide du taux de sélénium plasmatique.

Les résultats sont répertoriés dans le tableau LXXIV :

Tableau LXXIV : L'influence d'une supplémentation en sélénium (0,15,30 et 30 jours après la fin) sur le sélénium plasmatique (valeurs moyennes +/- déviation standard) d'après BORTOLI et al, 1991.

Day	Selenium (µg / l)
0	73.2 +/- 15.9
15	86.9 +/- 14.1*
30	95.7 +/- 21.8 *
60	78.5 +/- 8.9 *

* : $p \leq 0.01$

Par contre, l'étude de CHANDRA et al en 1992 (28) montre qu'une supplémentation de 20 µg de Se associé à d'autres micronutriments n'entraîne aucun changement significatif sur le pourcentage d'individu ayant une déficience en sélénium. (Tableau LXXV)

Tableau LXXV : Données démographiques et statut nutritionnel en sélénium d'après CHANDRA, 1992.

Variable	Placebo group		Supplement group		Difference between S0 and S12 (p)
	0 mo (P0)	12 mo (P12)	0 mo (S0)	12 mo (S12)	
No of subjects	48	41	48	45	...
Mean age (year) (range)	74 (68-84)	...	75 (66-86)
M/F	21/27	17/24	20/28	18/27	...
Nutrient deficiency (%) Selenium	2.1	2.4	0	2.2	NS

NS : not significant , $p > 0.05$.

D'autre part, il semblerait qu'une supplémentation avec 125 µg de Se organique entraînerait une augmentation plus importante de la concentration plasmatique de Se (100% à 120%) qu'une supplémentation avec 125 µg de Se inorganique (augmentation de 30%) selon LASSEN et al 1994 (68).

Par ailleurs, l'étude de GALAN et al en 1994 (45), réalisée chez 134 sujets âgés hospitalisés à long terme, montre que le pourcentage de sujets avec un

niveau bas de sélénium plasmatique diminue après la supplémentation en minéraux seule (100µg de Se et 20 mg de Zn) ou associée avec des vitamines (6 mg de βcarotène, 120 mg de Vit C et 15 mg de Vit E) de 69% à 6% pour le groupe supplémenté en minéraux et de 78% à 22% dans le groupe supplémenté en minéraux et vitamines. Le tableau LXXVI et la figure 34 qui suivent montrent ces résultats :

Tableau LXXVI : Le statut en sélénium (moyenne +/- écart type) avant (D0) et après six mois (D180) de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.

	Unit		P	VIT	MIN	VIT-MIN
Selenium	µmol/l	D0	0.75+/-1.18	0.80+/-0.21	0.77+/-0.24	0.73+/-0.22
		D180	0.81+/-0.25	0.88+/-0.39	1.21+/-0.26 b	1.12+/-0.25 b

b: $p < 0.05$ (significant mineral effect)

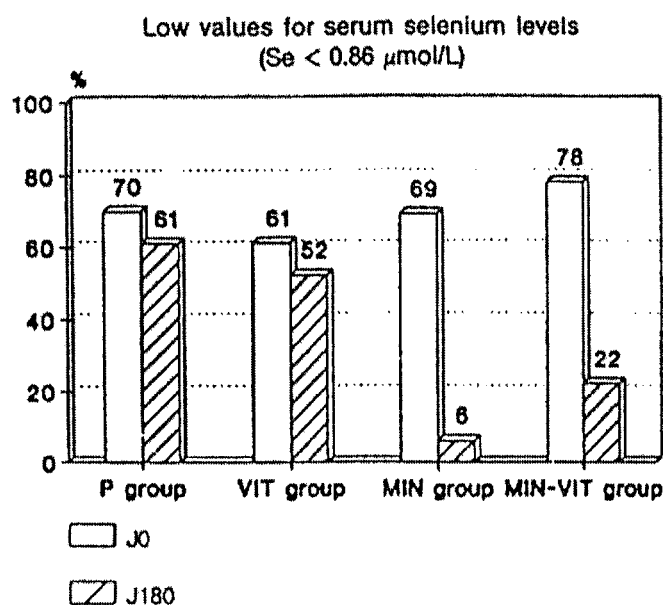
MIN : groupe minéraux

P: groupe placebo

VIT-MIN : groupe vitamine – minéraux.

VIT : groupe vitamin

Figure 34 : La fréquence des valeurs sériques basses pour le sélénium avant et après six mois de supplémentation d'après GALAN et al, 1994.



Une deuxième étude de GALAN et al en 1997 (46) chez des patients hospitalisés à long terme confirme qu'une supplémentation de 100µg de Se associé aux même micronutriments qu'en 1994 entraîne une augmentation significative après 6 mois de supplémentation de la concentration plasmatique en sélénium seulement chez les groupes de patients recevant des oligo-éléments (100µg de Se et 20 mg de Zn). Les résultats sont répertoriés dans le tableau LXXVII.

Tableau LXXVII : Le statut en sélénium avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D360) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.

		D0	D180	D360
Selenium	PLA	0.71+/-0.25	0.74+/-0.27	0.75+/-0.25
µmol/l	VIT	0.72+/-0.18	0.75+/-0.24	0.78+/-0.28
	TE	0.72+/-0.19	1.17+/-0.2b***	1.19+/-0.24b***
	VIT-TE	0.71+/-0.19	1.10+/-0.24b***	1.14+/-0.23b***

b : significant trace element effect

TE : groupe recevant des oligo-éléments

**** : $p < 10^{-3}$*

VIT-TE : groupe recevant oligo-éléments et vitamines

PLA : groupe placebo

VIT : groupe recevant des vitamines

GIRODON et al en 1997 (47) ont montré chez des sujets en institution avant la supplémentation un taux sérique de sélénium bas ($< 0.86 \mu\text{mol/l}$) chez 68 % des 81 sujets âgés participant à l'étude. (Tableau LXXVIII)

Tableau LXXVIII : Sujets avec des valeurs plasmatiques basses en sélénium avant (D0) et après 6 mois (D180) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

Nutrient concentration cutoff value	P		T		V		VT	
	D0	D180	D0	D180	D0	D180	D0	D180
Selenium <0.86µmol/l	14	15	13	2	15	13	13	2

P : placebo

V : vitamins

T : trace element

VT : vitamins and trace element

Après 6 mois de supplémentation avec 100 µg de Se associé à d'autres micronutriments, le pourcentage de sujets âgés étudiés avec un taux de Se bas a diminué de 65 % à 10 % pour le groupe supplémentation uniquement avec des oligo-éléments (100µg de Se et 20 mg de Zn) et de 62 % à 10 % pour le groupe supplémentation en oligo-éléments et vitamines (6 mg de βcarotène, 120 mg de Vit C et 15 mg de Vit E).

Une moyenne des statuts en sélénium est donnée dans le tableau LXXIX :

Tableau LXXIX : Statut en sélénium avant (D0), après 6 mois (D180) 1 an (D365) et 2 ans (D730) de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

		P mean+/-SD	T mean+/-SD	V mean+/-SD	VT mean+/-SD
Selenium µmol/l	D0	0.75+/-0.17	0.76+/-0.15	0.72+/-0.18	0.76+/-0.23
	D180	0.76+/-0.18	1.19+/-0.21a	0.79+/-0.14	1.14+/-0.21a
	D365	0.79+/-0.16	1.17+/-0.15a	0.75+/-0.16	1.14+/-0.25 a
	D730	0.72+/-0.19	1.08+/-0.17a	0.75+/-0.13	1.11+/-0.29a

P : placebo

VT : vitamins and trace elements

T : trace elements

a : trace element effect (T+VT vs. P+V)

V : vitamins

Ainsi la plupart des études ont montré qu'après une supplémentation avec 100 µg de sélénium, le statut en sélénium du plasma était nettement amélioré chez les sujets âgés.

Mais qu'en est-il de la fonction immune et de la peroxydation lipidique ?

4.3.2 L'effet de la supplémentation en sélénium sur le métabolisme des radicaux libres

Le sélénium joue un rôle important dans la protection des cellules contre le vieillissement accéléré. Cette propriété est principalement due à son effet antioxydant en étant un oligo-élément constitutif du site actif de la GSH-Px (ROUSSEL, FERRY 1996)(41).

De nombreuses études montrent une corrélation entre l'activité de la GSH-Px et le statut plasmatique en sélénium chez le sujet âgé, mais aucune modification des TBARS, marqueurs de la peroxydation lipidique, n'est observée.

4.3.2.1 Les résultats expérimentaux sur l'effet du sélénium seul

Dans l'étude de BORTOLI et al en 1991 (15), où 20 femmes âgées sur 92 sont supplémentées en Se (66µg) et vitamine E (20 mg), une légère augmentation de l'activité de la GSH-Px chez les sujets sous traitement est statistiquement significative à partir de 15 jours de supplémentation et beaucoup plus élevée qu'à Jo, 30 jours après la fin de la supplémentation.

D'autre part, le niveau plasmatique de Malondialdehyde (MDA) montre des changements insignifiants durant la période de supplémentation, mais 30 jours après la fin de celle-ci, le niveau est beaucoup plus bas qu'à J0. Ce qui confirme que le sélénium a un effet positif sur la peroxydation lipidique. (Tableau LXXX)

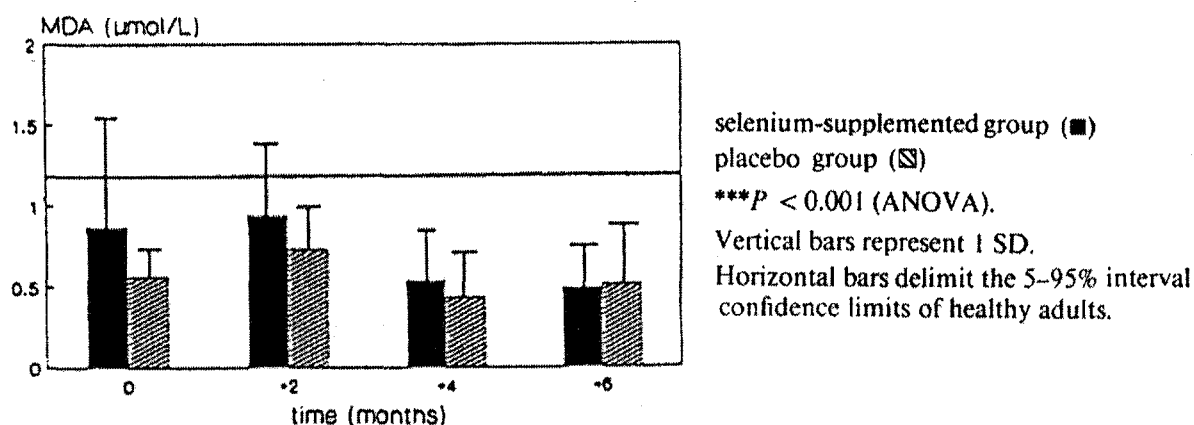
Tableau LXXX : L'influence de la supplémentation en sélénium (0, 15, 30 et 30 jours après la fin) sur e-GSH-Px et M.D.A d'après BORTOLI et al 1991.

Day	e-GSH-Px (UI/gHB)	M.D.A (μ mol/l)
0	35.9+/-7.2	4.3+/-0.6
15	38.0+/-6.8**	4.2+/-0.6
30	42.7+/-9.2	3.8+/-0.5
60	41.4+/-3.5	3.3+/-0.3**

** : $p \leq 0.05$

Par contre, l'étude de PERETZ et al en 1991 (96) ne montre pas d'effet significatif de la supplémentation en sélénium sur le niveau plasmatique du Malondialdehyde. (figure 35) En effet, après 4 mois de supplémentation avec 100 μ g de Se / j , les concentrations étaient plus basses que les valeurs initiales mais à la fin de l'étude, les valeurs moyennes de malondialdehyde dans le groupe de sujets supplémentés atteignent des valeurs similaires à celles du groupe placebo.

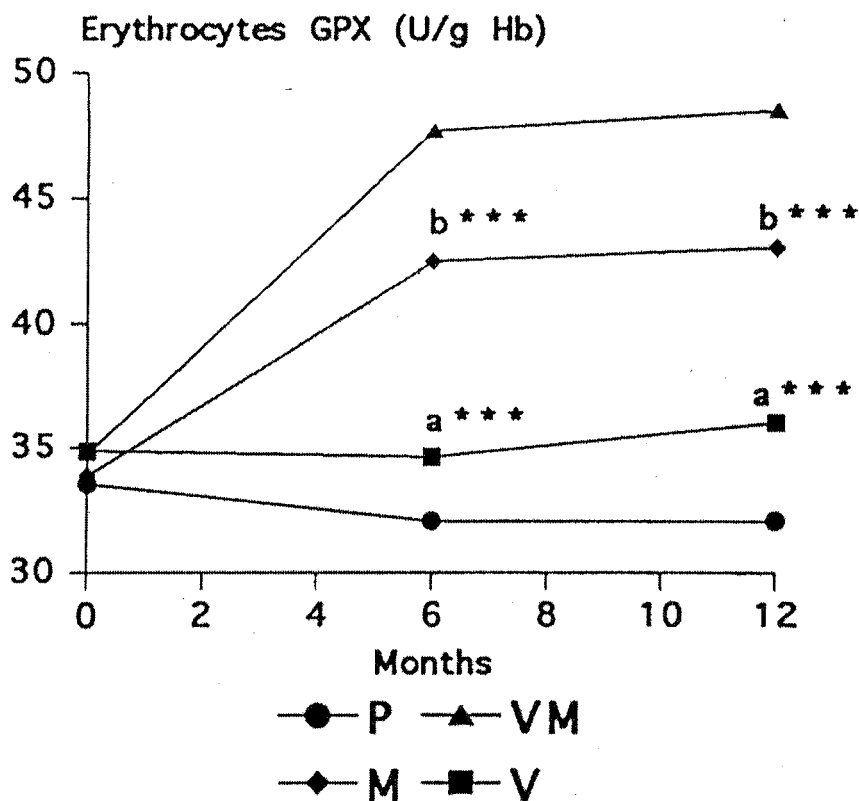
Figure 35 : L'effet sur la concentration en malondialdéhyde dans le groupe supplémenté en sélénium et le groupe placebo d'après PERETZ et al, 1991.



4.3.2.2 L'effet du sélénium associé à d'autres micronutriments

L'étude de RICHARD et al 1996 (99), dont le but était d'investiguer les effets à des doses nutritionnelles et non pharmacologiques de vitamines antioxydantes et / ou d'oligo-éléments, a montré une augmentation de l'activité de la GSH-Px après 6 mois de supplémentation avec 100 μg de Se associé à 20 mg de Zn, 6 mg de β -carotène, 120 mg de Vit C et 15 mg de Vit E chez les sujets recevant les oligo-éléments seuls ou les oligo-éléments et les vitamines. (figure 36)

Figure 36 : L'effet de doses nutritionnelles d'un mélange antioxydants (vitamines, minéraux ou les deux) sur la glutathion peroxydase érythrocytaire d'après RICHARD et al, 1996.



D'autre part, la figure 32 montre une diminution des TBARS au bout des 6 mois de supplémentation, mais aucun changement significatif au delà de la période de traitement.

GALAN et al 1997 (46) ont abouti aux même résultats, à savoir une augmentation de l'activité de la GSH-Px mais aucun effet sur la production des TBARS, qui sont montrés par le tableau LXXXI.

Tableau LXXXI : Le métabolisme des radicaux libres avant (D0) et après 6 mois (D180) et 12 mois (D365) de supplémentation d'après GALAN et al, 1997.

		D0	D180	D365
GSH-Px (U/g Hb)	PLA	33.51+/-10.29	32.03+/-9.85	32.04+/-10.16
	VIT	34.87+/-10.41	34.61+/-10.00 a***	36.05+/-12.09 a***
	TE	33.86+/-10.28	42.49+/-10.94 b***	43.05+/-11.43 b***
	VIT-TE	34.77+/-10.40	47.69+/-13.04ab***	48.56+/-12.64ab***
TBARS(μ mol/l)	PLA	2.83+/-0.48	2.72+/-0.39	2.78+/-0.44
	VIT	2.83+/-0.48	2.72+/-0.41	2.80+/-0.51
	TE	2.81+/-0.45	2.75+/-0.62	2.76+/-0.45
	VIT-TE	2.79+/-0.47	2.68+/-0.42	2.71+/-0.48

GSH-Px : glutathione peroxydase

TBARS : thiobarbituric acid reactant

PLA : placebo group (n = 189)

VIT : vitamins group (n = 189)

TE : trace element group (n = 189)

VIT-TE : vitamins and trace element group
(n = 189)

a : significant vitamin effect

b : significant trace element effect

*** : $p < 0.001$

L'étude de GIRODON et al en 1997 (48) est en accord avec les deux études précédentes de RICHARD 1996 et GALAN 1997. Les données qui permettent de constater cela sont répertoriées dans le tableau LXXXII :

Tableau LXXXII : Les indicateurs du stress oxydant et des enzymes antioxydants avant et après 2 ans de supplémentation d'après GIRODON et al, 1997.

		P	M	V	MV
E-GSH-Px (IU/g Hb)	D0	35.89+/-7.92	33.90+/-8.25	36.51+/-12.67	34.86+/-8.23
	D180	35.07+/-6.22	42.25+/-9.10 a	33.89+/-11.11	45.56+/-10.86 a
	D365	36.52+/-7.82	43.91+/-10.75 a	37.89+/-14.21	48.75+/-12.89 a
	D730	37.40+/-8.50	46.60+/-12.10 a	42.50+/-14.30	52.20+/-2.60 a
TBARS (μ mol/l)	D0	2.61+/-0.44	2.58+/-0.37	2.64+/-0.30	2.57+/-0.33
	D180	2.91+/-0.50	2.88+/-0.41	2.74+/-0.55	2.73+/-0.39
	D365	2.40+/-0.22	2.41+/-0.27	2.45+/-0.33	2.27+/-0.23
	D730	3.15+/-0.31	3.02+/-0.37	3.13+/-0.38	3.07+/-0.35

E-GSH-Px : erythrocyte glutathione peroxidase

TBARS : thiobarbituric acid reactive substances

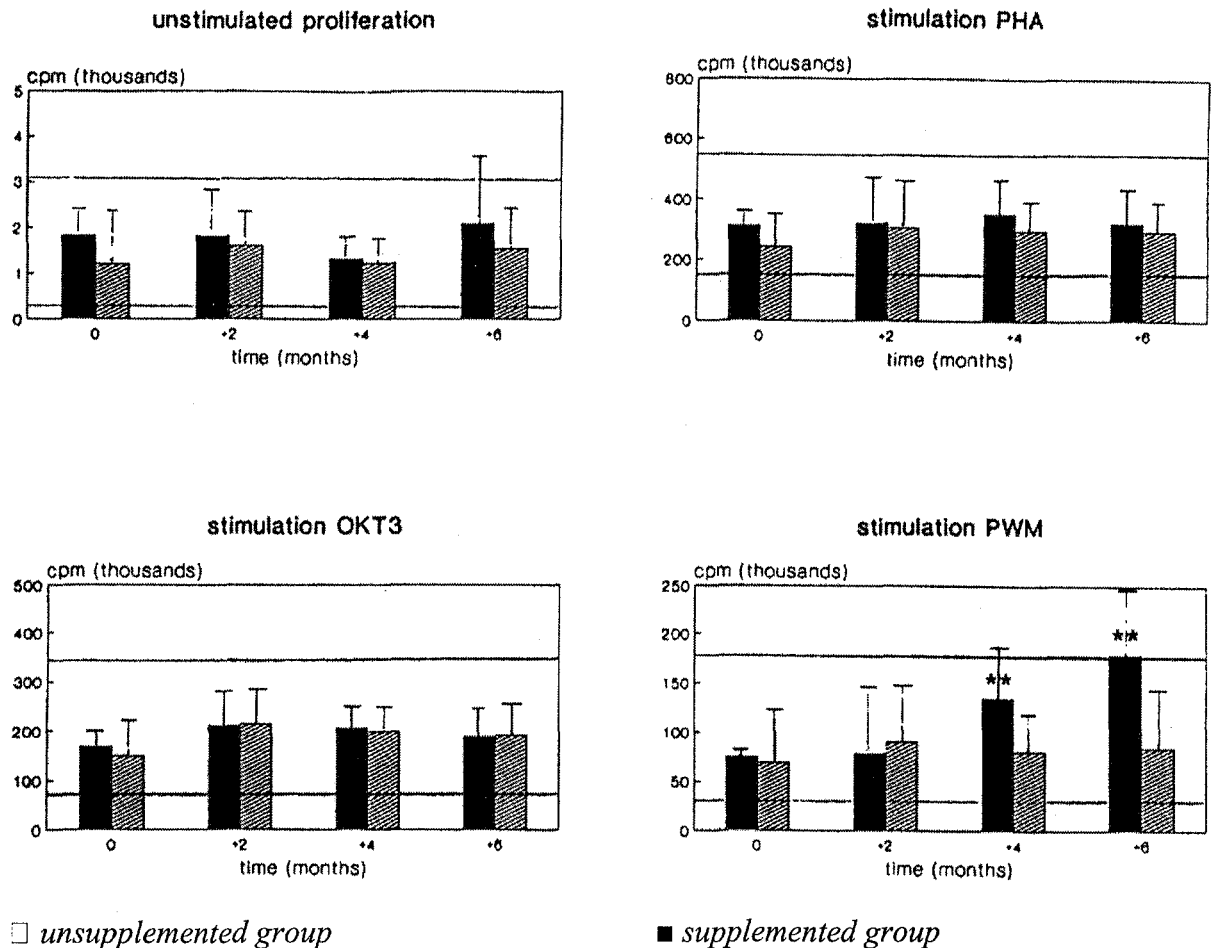
a : significant effect

4.3.3 L'effet de la supplémentation en sélénium sur l'immunité

4.3.3.1 L'effet du sélénium seul

L'étude de PERETZ et al en 1991 (96) montre un effet positif de la supplémentation en sélénium sur la prolifération des lymphocytes en réponse à un facteur mitogène le Pokeweed Mitogen (PWM), en effet après 4 mois de supplémentation une augmentation de 79 % de la prolifération est observé et 138 % après 6 mois. (figure 37)

Figure 37 : L'effet de la supplémentation en sélénium sur la prolifération des lymphocytes stimulée ou non par des agents mitogènes [phytohemagglutinine (PHA), OKT3, Pokeweed mitogen (PWM)] d'après PERETZ et al, 1991.



L'étude de GIRODON et al en 1997 (47) a montré que les sujets supplémentés seulement avec 100 µg de Se et 20 mg de Zn ou associée avec 6 mg de β-carotène, 120 mg de Vit C et 15 mg de Vit E avaient significativement moins d'événements infectieux. Ces résultats sont répertoriés dans le tableau LXV et la figure 29.

Et également, GALAN et al en 1997 (46) au travers de leur étude, ont montré après 6 mois et 12 mois de supplémentation avec 100µg de Se

associé à 20 mg de Zn, 120mg de Vit C, 6mg de β -carotène et 15 mg de Vit E, un niveau de IL1 en réponse au LPS significativement plus élevé dans les groupes de personnes recevant vitamines et oligo-élément ou vitamines seules. (Tableau LXIII)

D'autre part, après 6 mois de supplémentation, il est observé un plus bas pourcentage de sous-groupe CD2+ et une augmentation significative du sous-groupe CD19. (Tableau LXIV)

4.3.4 Récapitulatif des résultats

Tableau LXXXIII : Tableau récapitulatif des résultats expérimentaux sur l'effet de la supplémentation en sélénium.

Etudes	Supplémentation	Selenium plasma	GPx érythrocytaire	TBARS	Immunité
Peretz 1991	100 µg de Se	augmenté	augmenté	N.S	↑ prolifération lympho en réponse au PWM
Bortoli 1991	66 µg Se + Vit E	augmenté	augmenté	↓	
Lassen 1994	125µg Se organique ou inorganique	augmenté	augmenté		
Galan 1994	100µg Se + autres micronutriments	augmenté			
Galan 1997	100µg Se + autres micronutriments	augmenté	augmenté	N.S	↑ IL1
Girodon 1997	100µg Se + autres micronutriments	augmenté	augmenté	N.S	Moins d'événements infectieux
Richard 1996	100µg Se + autres micronutriments	augmenté	augmenté	N.S	

4.3.5 Conclusion

Ainsi une supplémentation en sélénium à des doses nutritionnelles, sous forme organique et inorganique, de 66 µg à 125 µg chez des sujets âgés déficitaires a un effet bénéfique sur le statut en sélénium et par conséquent sur l'activité de la GSH-Px et sur l'immunité. Cela permet donc de protéger les sujets âgés déficitaires ou subdéficitaires en sélénium contre les attaques radicalaires, et donc de ralentir le vieillissement.

4.4 La supplémentation en chrome

Le chrome est un élément essentiel pour l'équilibre du métabolisme des lipides et des glucides. Un déficit en chrome se traduit notamment par une intolérance au glucose. La plupart des pays développés ne contiennent pas l'apport optimal en chrome. Ceci est d'autant plus vrai pour les personnes âgées dont l'apport calorique diminue avec l'âge. Les besoins en chrome du sujet âgé ne sont pas vraiment définis, ils sont pour l'instant extrapolés à partir de ceux de l'adulte jeune. Bien que OFFENBACHER (1986)(90) et BUNKER (1989)(23) montrent une balance positive en chrome avec 37 µg/j, l'intolérance au glucose s'aggrave pour une consommation en chrome inférieure à 20 µg/j (ANDERSON 1991)(5).

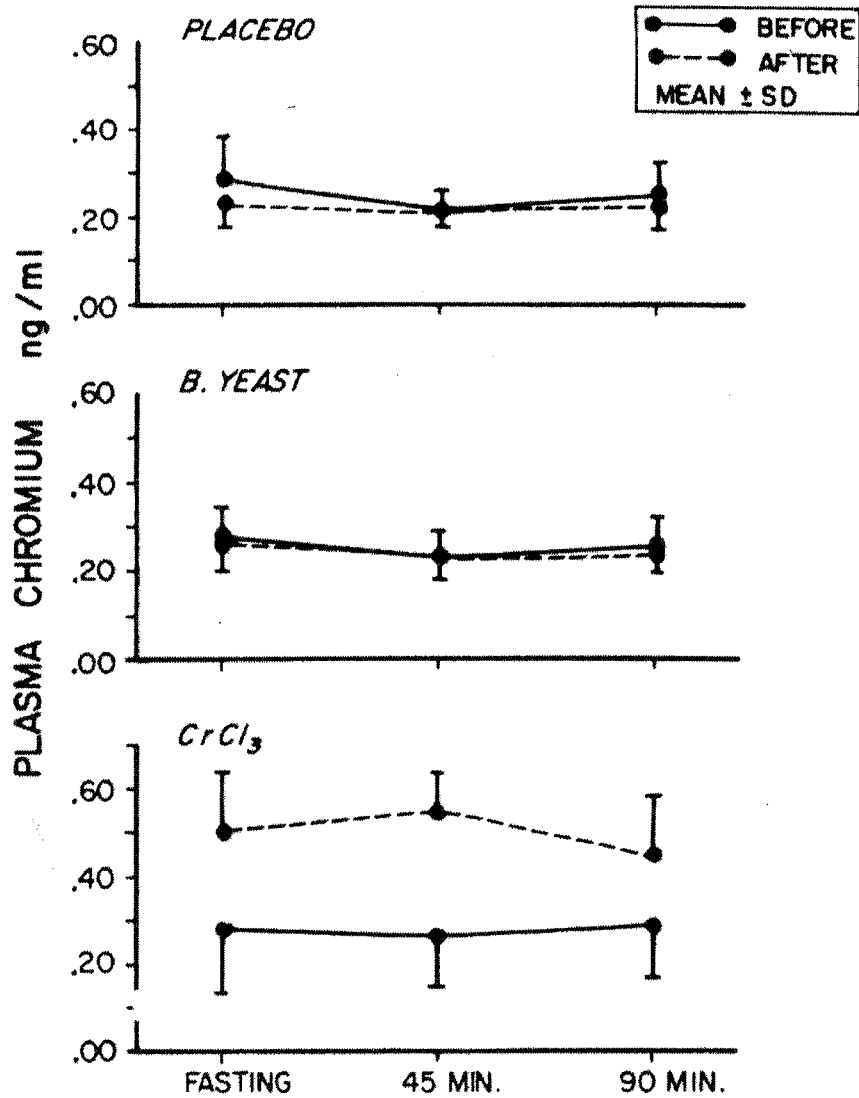
Une supplémentation en chrome, autre que par l'alimentation peut être une solution pour diminuer ce risque de déficit en chrome chez le sujet âgé.

Plusieurs études indiquent que la tolérance au glucose est améliorée et le niveau de lipides diminué chez les sujets âgés après une supplémentation avec de la levure de bière enrichie en chrome ou du chrome inorganique. D'autres études rapportent des résultats équivalents ou aucun changement. L'interprétation de ces résultats est entravée par le manque de marqueurs pour identifier la déficience en chrome chez les personnes, mais aussi par l'interaction de problème de santé publique, les médications, les institutionnalisations et les habitudes alimentaires (OFFENBACHER 1992)(91).

4.4.1 Le statut en chrome après une supplémentation

Le taux de chrome plasmatique augmente significativement après une supplémentation avec du Cr³⁺ sous forme de CrCl₃ ($p < 0.001$) mais pas chez les personnes supplémentées avec de la levure de bière (OFFENBACHER et al 1985)(89). (figure 38)

Figure 38 : Le chrome plasmatique avant et après une supplémentation, mesuré en réponse à une charge de 75 g de glucose d'après OFFENBACHER et al, 1985.



4.4.2 L'effet d'une supplémentation en chrome sur le métabolisme glucidique

Selon OFFENBACHER et PI-SUNYER en 1980(88), une supplémentation de 24 sujets âgés diabétiques et non diabétiques provenant de maisons de

retraite pendant 8 semaines avec 9g de levure de bière enrichie en chrome entraîne une amélioration de la tolérance au glucose et une baisse de la sécrétion d'insuline.

De même POTTER et al en 1985 (97) ont montré une amélioration de la tolérance au glucose, une augmentation de l'utilisation du glucose, ainsi qu'une sensibilité des cellules β de Langherans au glucose augmentée après une supplémentation avec du CrCl_3 pendant 12 semaines chez 5 sujets âgés ayant une intolérance au glucose. Alors que la sensibilité des tissus à l'insuline, l'affinité pour les récepteurs et la liaison totale de l'insuline restent inchangées.

Par contre, une étude de OFFENBACHER en 1985 (89), réalisée chez des sujets âgés en bonne santé, bien nourris supplémentés pendant 10 semaines soit par 5 g de levure de bière, soit par 200 μg de Cr^{3+} sous forme de CrCl_3 soit un placebo n'indique aucun changement significatif de la tolérance au glucose, de l'insuline. (Tableau LXXXIV)

Tableau LXXXIV : Les taux de glucose, d'insuline et lipides dans le plasma avant et après une supplémentation d'après OFFENBACHER 1985.

Group	N	OGTT glucose			OGTT insulin			Cholesterol 0 min	Triglycérides 0 min
		0 min	45 min	90 min	0 min	45 min	90 min		
Brewers yeast	8	95+/-12	156+/-50	127+/-48	17+/-6	128+/-52	117+/-57	184+/-38	97+/-21
		95+/-10	164+/-44	129+/-52	18+/-11	115+/-48	108+/-38	183+/-32	108+/-26
Chromic chloride	8	94+/-12	178+/-25	146+/-41	22+/-16	144+/-40	142+/-46	179+/-17	125+/-52
		100+/-16	178+/-43	152+/-52	22+/-16	122+/-46	147+/-73	166+/-20	142+/-59
Placebo	7	97+/-6	180+/-23	155+/-56	15+/-5	103+/-61	101+/-42	180+/-15	101+/-19

D'autre part, il semblerait qu'une supplémentation avec 160 µg de Cr³⁺ provenant d'une levure enrichie en chrome ou avec un placebo chez des sujets âgés présentant une intolérance au glucose stable ne permet pas une amélioration de la tolérance au glucose (UUSITUPA et al 1992)(117).

Par ailleurs, l'association du chrome avec de l'acide nicotinique lors d'une supplémentation favoriserait l'effet du chrome sur la tolérance au glucose (URBERG et ZEMMEL 1987)(116).

4.4.3 L'effet d'une supplémentation en chrome sur le métabolisme lipidique

La plupart des études réalisées ne montrent aucun changement significatif en ce qui concerne le niveau de cholestérol, LDL, HDL plasmatique après une supplémentation en chrome. (OFFENBACHER et al, 1985; POTTER et al, 1985; UUSITUPA et al, 1992). (Tableau LXXXIV)

Par contre, l'étude de OFFENBACHER et al en 1980, montre une baisse significative du cholestérol total et des lipides, après une supplémentation avec de la levure de bière enrichie en chrome. La baisse du cholestérol est surtout marquée chez les patients hypercholestérolémiques. Le cholestérol est significativement plus bas chez les patients non diabétiques que chez les diabétiques.

4.4.4 Tableau récapitulatif des résultats expérimentaux

L'article de ANDERSON en 1998 (7) répertorie les différentes études réalisées pour connaître l'effet d'une supplémentation en chrome chez des sujets sans diabète.

Tableau LXXXV : Les études de supplémentation en chrome chez les sujets sans diabète d'après ANDERSON, 1998.

Authors	Subjects	Form($\mu\text{g/day}$)	Duration (week)	Significant Cr effects
Levine et al, 1968	10 Elderly	CrCl ₃ (150)	12 à 16	Improved glucose tolerance
Offenbacher et Pi-Sunyer 1980	8 Elderly	Yeast Cr (11)	8	Improved glucose tolerance Decreased cholesterol
Offenbacher et al, 1985	8 Elderly	CrCl ₃ (200)	10	No effects: subjects were nutrition oriented and consumed intakes at or above RDA for 8 indicators nutrients
Potter et al, 1985	5 Elderly	CrCl ₃ (200)	5	Increased B-cells sensitivity using euglycemic clamp
Martinez et al, 1985	85 Elderly women	CrCl ₃ (200)	10	Decreased plasma glucose of 80 Subjects w/12 minute glucose >5,56 mmol/l not on medication. No effects in women on medication
Urberg and Zimmel, 1987	16 Elderly	CrCl ₃ (200)+100mg niacin	4	Decreased fasting glucose Improved glucose tolerance
Uusitupa et al, 1992	26 Elderly	Yeast Cr (160)	24	No effects

4.4.5 Conclusion

Ainsi la réponse à une supplémentation en chrome dépend de la quantité et de la forme utilisées, le degré d'intolérance au glucose et la durée de l'étude. Les sujets ayant une intolérance au glucose mais n'étant pas diabétique répondent à une dose journalière de 200 µg de chrome. Les sujets avec une bonne tolérance au glucose ne répondent pas à une supplémentation quelque soit la forme de chrome. Tandis que les patients diabétiques nécessiteront une dose de chrome supérieure à 200 µg / j (ANDERSON 1998)(7).

4.5 L'effet d'une supplémentation en cuivre

Bien que les apports en cuivre soient largement en dessous des ESADDI chez le sujet âgé (WOOD 1995)(122)(voir au paragraphe 3.3.3.1), très peu d'essais de supplémentation en cuivre ont été réalisés jusqu'à présent, or plus de 50 % des femmes de plus de 60 ans ont des apports inférieurs aux 2/3 des recommandations (Etude du VAL DE MARNE 1988). Malgré le risque cardio-vasculaire associé au déficit en cuivre (KLEVAY LM 1990 (66), 1992 (67)), la supplémentation en cuivre est très controversée, du fait de son rôle à la fois antioxydant en étant un élément constitutif de SOD et pro-oxydant. En effet, les ions Cu²⁺ sont pro-oxydants lorsque les réserves en cuivre de l'organisme sont trop importantes, alors qu'au sein de la Cu-

Zn SOD et de la céruloplasmine (protéine de transport du cuivre), il participe activement à la défense antioxydante de l'organisme, l'incidence des pathologies oxydatives étant grande au cours du vieillissement (ROUSSEL 1995)(100b).

Ainsi des études supplémentaires seraient peut-être nécessaires pour mettre en évidence l'effet bénéfique / risque d'une supplémentation en cuivre chez les sujets âgés déficients en cet oligo-élément.

4.6 L'oligothérapie à l'officine

Ainsi en répertoriant les résultats des études vu antérieurement, on peut établir un tableau avec les propositions de supplémentation en oligo-éléments chez le sujet âgé.

Tableau LXXXVI : Les supplémentations en oligo-éléments chez le sujet âgé

	◆ sujet bien portant	◆ plus de 75 ans ◆ institutionnalisé ◆ hospitalisé ◆ pathologies chroniques
Fer	Pas de supplémentation	En fonction de l'anémie
Zinc	10 mg/j	20-30 mg/j
Selenium	50-70 µg/j	70-100 µg/j
Chrome	50-100 µg/j	100-200 µg/j

Il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques dans le domaine de la nutrition en officine, mais toutes ne contiennent pas les doses adéquates en oligo-éléments pour permettre la meilleure supplémentation possible en fonction des besoins chez les sujets âgés. C'est ainsi, que le tableau précédemment établi va permettre de comparer et de sélectionner les spécialités les plus adaptées aux besoins. Par ailleurs, la plupart des spécialités ne renferment pas qu'un seul oligo-élément, mais très souvent un mélange d'oligo-éléments et de vitamines, ce qui permet d'avoir des effets complémentaires.

Plusieurs compléments nutritionnels sont disponibles en pharmacie avec des indications différents mais toujours dans l'optique d'un vieillissement harmonieux. On a ceux qui agissent contre les radicaux libres et donc contre les pathologies oxydatives comme Betaselen®, Selenium ACE®, Lecithone senior®, Opti-Selen®, contre les effets indésirables de la ménopause Azinc M®, Oligobs M® ou encore contre les états de fatigue physique ou intellectuelle comme Azinc complexe®, Supradyne vital 50+®. Ci-après sont répertoriées les compositions de différentes spécialités disponibles en officine.

bétasélen

COMPOSITION : POUR UNE GELULE

Ascorbate de sodium	225,00 mg
quantité correspondant à acide ascorbique	200,00 mg
Acétate d'alpha-tocophérol	200,00 mg
Suspension huileuse de bêta-carotène à 30 pour cent	30,00 mg
quantité correspondant à bêta-carotène	9,00 mg
Pidolate de zinc	25,00 mg
quantité correspondant à zinc	5,00 mg
Sélénite de sodium	0,22 mg
quantité correspondant à sélénium	100 microgrammes

excipients : glycérides hémissynthétiques solides, huile de maïs.

Ce médicament est une association de vitamines et d'oligo-éléments.

Laboratoires ARKOPHARMA
Zone Industrielle - BP 28 - 06511 CARROS Cedex

INDICATION THERAPEUTIQUE :

Ce médicament est indiqué dans le traitement des états de fatigue passagers.

ATTENTION :

En raison d'un effet légèrement stimulant de la vitamine C, il est préférable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée. Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse ou de l'allaitement de toujours demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser un médicament.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. 1 gélule le matin et 1 gélule le midi à avaler avec un verre d'eau au cours des repas.

Traitement limité à des cures de 1 mois à renouveler selon l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS :

Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants : Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25° C. et à l'abri de l'humidité.

 **Arkopharma**
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES
06511 CARROS - Tél. 04 93 29 11 28

03507046 NIID

OPTI-SELEN®

MODE D'UTILISATION : Prendre une capsule par jour avec un verre d'eau, de préférence lors d'un repas. Pour un plus grand bénéfice, il est conseillé de renouveler la cure.

SYNERGIE ANTIOXYDANTE

OPTI-SELEN est une association d'actifs antioxydants d'origine vitaminique, minérale et végétale. Ces substances contribuent à lutter efficacement contre les effets néfastes des radicaux libres qui entraînent, en particulier, le vieillissement cellulaire et cutané.

Le sélénium, le zinc, le bêta-carotène, les vitamines C et E, mais aussi les citroflavonoïdes, agissent en synergie pour neutraliser les radicaux libres en excès et assurer la protection des membranes cellulaires et cutanées.

OPTI-SELEN est un complément alimentaire qui aide à renforcer les défenses naturelles de l'organisme et à retarder les effets du vieillissement.

Une capsule d'OPTI-SELEN apporte :

Sélénium	75 mcg
Zinc	15 mg
Vitamine C	60 mg
Vitamine E	10 mg
Bêta-carotène naturel	4,8 mg
Citroflavonoïdes	36 mg

(flavonoïdes naturels extraits du citron)
Cette formulation spécifique couvre ainsi 100% des apports nutritionnels autorisés en vitamines et minéraux.

INGRÉDIENTS : huile de soja, levure sélénée, vitamine C, citroflavonoïdes, sulfate de zinc, bêta-carotène naturel, vitamine E, lécithine de soja; tunique : gélatine, glycérine.
30 capsules de 593 mg.

Poids net : 17,8 g.

CIP n°732 874.9

DIRECTIONS : Take one softgel daily at mealtime with a glass of water. Its is advised to renew the course regularly throughout the year.

ANTIOXYDANT COMPLEX

OPTI-SELEN is a complex formula of antioxidant botanical extracts, vitamins and minerals. These ingredients help to fight against the free radicals damaging effects that promote aging of the skin and cells.

Selenium, betacarotene, vitamins C and E, as well as citroflavonoids, act together to neutralize excess free radicals and protect the cells' and skin's membrane.

OPTI-SELEN helps to reinforce the body natural defences and to delay the effects of aging.

This formula covers 100 % of the European Authorized Daily Allowance.

INGRÉDIENTS : soya oil, selenium yeast, vitamin C, citroflavonoids, zinc sulfate, natural betacarotene, vitamin E, soya lecithin.

30 softgels of 593 mg each.

Net weight : 17,8 g.

CA 100 JUL 2000

 **PLANTES & MÉDECINES**
LE PAYBAT - F-46000 CARROS - TEL. (33) 05 95 23 57 00

Selenium-ACE®

COMPOSITION

Levure saccharomyces cerevisiae..... 150 mg
 correspondant à :
Sélénium Organique 75 mcg
 Vitamine A 1000 U.I
 Vitamine C 60 mg
 Vitamine E 15 U.I
 Excipient q.s.p un comprimé

Ne pas prendre d'autres
 compléments alimentaires
 renfermant du sélénium

Mode d'emploi :

1 comprimé par jour.

Boite de 30 comprimés

A conserver au sec

LABORATOIRES RICHELET 15 rue La Perouse 75116 PARIS

LECITHONE SENIOR®

ANALYSE NUTRITIONNELLE / NUTRITIONAL VALUE	pour 2 capsules for 2 soft capsules	pour 100 g for 100 g
Valeur énergétique / Energy Value	11 kcal 47 kJ	651 kcal 2700 kJ
Protéines / Proteins	0,37 g	21,1 g
Glucides / Carbohydrates	0,40 g	22,6 g
Lipides dont / Lipids including :	0,93 g	52,9 g
Acides gras saturés / Saturated fatty acids	315 mg	18000 mg
Acide eicosapentaénoïque (EPA) / Eicosapentaenoic acid	140 mg	8025 mg
Acide docosahexaénoïque (DHA) / Docosahexaenoic acid	73 mg	4180 mg
Ovophospholipides / Ovophospholipids	84 mg	4800 mg
Citroflavonoïdes / Citroflavonoids	80 mg	4571 mg
<u>Sélénium / Selenium</u>	50 µg	2857 µg
β-carotène / β-carotene	2 mg	114 mg
Vitamine E / Vitamin E	(100 % des AJR / RDS)* 10 mg	571 mg
Vitamine C / Vitamin C	(50 % des AJR / RDS)* 30 mg	1714 mg

* Pourcentage des Apports Journaliers Recommandés (AJR) pour 2 capsules / Percentage of Recommended Daily Supply (RDS) for 2 soft capsules.

LECITHONE Senior n'est pas un médicament mais un complément alimentaire conforme au décret du 14 octobre 1997.

OLIGOBS M®

INGREDIENTS : hydroxyde de magnésium, cellulose microcristalline, lactose, levure de sélénium, vitamine C, trisilicate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, vitamine E, sulfate de zinc, vitamine B₅, stéarate de magnésium végétal, oxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, gomme laque, B carotène, vitamine B₆, glycérine, vitamine B₂, polydextrose, cire de carnauba, talc, vitamine B₉, vitamine B₈.

ANALYSE		pour 100 g	par comprimé	% AJR par comprimé
MINÉRAUX	magnésium	17 g	100 mg	33,3 %
	<u>zinc</u>	1,7 g	<u>10 mg</u>	66,7 %
	<u>sélénium</u>	9,8 mg	<u>75 µg</u>	100 %
VITAMINES	B ₂	209 mg	1,6 mg	100 %
	B ₅	786 mg	6 mg	100 %
	B ₆	262 mg	2 mg	100 %
	B ₈	19 mg	0,15 mg	100 %
	B ₉	26 mg	0,2 mg	100 %
	E	1,3 g	10 mg	100 %
	C	7,8 g	60 mg	100 %
	B carotène	235 mg	1,8 mg	38 %

ANALYSE NUTRITIONNELLE moyenne pour 100 g
(soit 131 comprimés de 760 mg) : Valeur énergétique 264 kCal (1 102 kJ)
Protides : 7,1 % - Lipides : 2,8 % - Glucides : 52,5 %

MODE D'EMPLOI : 1 comprimé par jour.

SUPRADYNE VITAL 50+®

Composition	% AJR (*)	Par comprimé	Pour 100 g	Composition	% AJR (*)	Par comprimé	Pour 100 g
Vitamines				Minéraux (sous forme de sels)			
Vitamine A (rétinol)	50 %	400 mcg	32,3 mg	Calcium	20 %	160 mg	12,9 g
Vitamine B1 (thiamine)	100 %	1,4 mg	112,9 mg	Magnésium	40 %	120 mg	9,7 g
Vitamine B2 (riboflavine)	100 %	1,6 mg	129,0 mg	Chrome	50 %	50 mcg	4,0 mg
Vitamine B6 (pyridoxine)	100 %	2 mg	161,3 mg	<u>Cuivre</u>	40 %	<u>1,0 mcg</u>	80,6 mcg
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	100 %	1,0 mcg	80,6 mg	Iode	40 %	60 mcg	4,8 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	100 %	60 mg	4838,7 mg	Fer	40 %	5,6 mg	451,6 mg
Vitamine E (alpha-tocophérol)	100 %	10 mg	806,4 mg	Manganèse	56 %	1,4 mg	112,9 mg
Vitamine H (biotine)	50 %	75 mcg	6,0 mg	Molybdène	33 %	60 mcg	4,8 mg
Acide folique	100 %	0,2 mg	16,1 mg	<u>Zinc</u>	40 %	<u>6 mg</u>	483,9 mg
Vitamine PP (nicotinamide)	100 %	18 mg	1451,2 mg	Autres			
Acide pantothérique	100 %	6 mg	483,8 mg	Ginseng (extrait standardisé)	-	50 mg	4,0 g

(*AJR : Apport Journalier Recommandé)

Pour un comp. : Energie 3,2 kJ / 0,8 kcal - Glucides : 0,23 g Protides : 0 g Lipides : 0 g

Autres composants : lactose, mannitol, polyvinylpyrrolidone, carboxyméthylcellulose sodique, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, talc, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, chlorophylline cuivrique.

AZINC Complexe

COMPOSITION Par gélule de 400 mg :

Bêta-Carotène :	3,1 mg
Vitamine E (acétate d' α -tocophérol) :	8,8 mg
Vitamine C (acide ascorbique enrobé) :	30,0 mg
Vitamine B1 (mononitrate de thiamine) :	0,6 mg
Vitamine B2 (riboflavine) :	0,8 mg
Vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine) :	0,8 mg
Vitamine B12 (cyanocobalamine) :	1,5 μ g
Vitamine B8 (biotine) :	50 μ g
Acide folique (vitamine B9) :	0,2 mg
Acide pantothénique (vitamine B5) (pantothénate de calcium) :	2,3 mg
Vitamine PP (nicotinamide) :	9,0 mg
Calcium (hydrogénophosphate de calcium, pantothénate de calcium) :	10,7 mg
Cuivre (sulfate de cuivre) :	1,0 mg
Chrome (oxotrate de chrome) :	25 μ g
Fer (gluconate de fer) :	4,9 mg
Magnésium (carbonate de magnésium) :	19,2 mg
Manganèse (carbonate de manganèse) :	1,9 mg
Phosphore (hydrogénophosphate de calcium) :	8,0 mg
Sélénium (sélénite de sodium) :	25 μ g
Zinc (oxyde de zinc) :	7,6 mg

GERIMAX®

INGREDIENTS: par comprimé pour 100 g			
Magnésium	200 mg	16,3 g	Vitamine B1 1,5 mg
Extrait de Ginseng	85 mg	6,9 g	Vitamine A 3330 UI
Vitamine C	60 mg	4,9 g	Acide Folique 0,1 mg
Vitamine PP	19 mg	1,5 g	Vitamine B12 3 μ g
Fer	18 mg	1,5 g	Excipients : Saccharose, talc, amidon de maïs,
Zinc	15 mg	1,2 g	glucose, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone,
Vitamine E	10 mg	813,0 mg	oxyde de fer, hydroxypropylméthylcellulose, gomme
Acide Pantothénique	6 mg	487,8 mg	arabique, PEG 10 000, gomme laque, protéine de
Vitamine B6	2,2 mg	178,9 mg	maïs, dioxyde de silicone, huile de coco, cire de
Vitamine B2	1,7 mg	138,2 mg	carnauba, cire d'abeille.
			Formule garantie sans ingrédients d'origine animale.

CONCLUSIONS

5 Conclusions

La personne âgée est un sujet à risque de déficience en oligo-éléments (zinc, sélénium, cuivre, chrome). En effet, au travers des différentes études répertoriées dans ce travail, les apports en ces micronutriments sont inférieurs aux apports recommandés, à l'exception du fer pour lequel les apports semblent suffisants du moins chez le sujet âgé en bonne santé autonome. Cette baisse d'apport semble liée à différents facteurs physiologiques, environnementaux et individuels. Elle peut aboutir à un déséquilibre du statut en oligo-éléments et donc à un dysfonctionnement de l'organisme. Ainsi, pour un vieillissement plus harmonieux, une supplémentation à des doses nutritionnelles en zinc, sélénium et chrome semble nécessaire surtout chez le sujet institutionnalisé et hospitalisé. Des effets positifs sur l'immunité (zinc, sélénium), les radicaux libres (zinc, sélénium), le métabolisme glucidique et lipidique (chrome) ont été démontré par différentes études. Pour le fer, une supplémentation chez le sujet sain ne se justifie pas et peut même avoir des effets délétères. Quant à la supplémentation en cuivre, elle est très controversée.

Une opportunité s'ouvre pour le pharmacien, de jouer son rôle d'acteur de la santé par la prévention des carences en oligo-éléments et des pathologies du grand âge chez les sujets en bonne santé et autonome. En effet, il

dispose à l'officine d'un grand nombre de spécialités renfermant vitamines et oligo-éléments à des doses adéquates pour cette prévention.

THESE SOUTENUE PAR : Melle MANGIONE Stéphanie

TITRE : La supplémentation en oligo-éléments chez le sujet âgé en fonction des apports et du statut.

CONCLUSIONS :

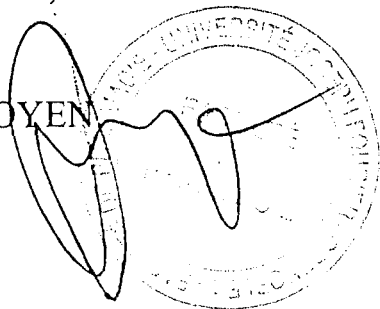
La personne âgée est un sujet à risque de déficience en oligo-éléments (zinc, sélénium, cuivre, chrome). En effet, au travers des différentes études répertoriées dans ce travail, les apports en ces micronutriments sont inférieurs aux apports recommandés, à l'exception du fer pour lequel les apports semblent suffisants du moins chez le sujet âgé en bonne santé autonome. Cette baisse d'apport semble liée à différents facteurs physiologiques, environnementaux et individuels. Elle peut aboutir à un déséquilibre du statut en oligo-éléments et donc à un dysfonctionnement de l'organisme. Ainsi, pour un vieillissement plus harmonieux, une supplémentation à des doses nutritionnelles en zinc, sélénium et chrome semble nécessaire surtout chez le sujet institutionnalisé et hospitalisé. Des effets positifs sur l'immunité (zinc, sélénium), les radicaux libres (zinc, sélénium), le métabolisme glucidique et lipidique (chrome) ont été démontré par différentes études. Pour le fer, une supplémentation chez le sujet sain ne se justifie pas et peut même avoir des effets délétères. Quant à la supplémentation en cuivre, elle est très controversée.

Une opportunité s'ouvre pour le pharmacien, de jouer son rôle d'acteur de la santé par la prévention des carences en oligo-éléments et des pathologies du grand âge chez les sujets en bonne santé et autonome. En effet, il dispose à l'officine d'un grand nombre de spécialités renfermant vitamines et oligo-éléments à des doses adéquates pour cette prévention.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR A.M. ROUSSEL

A handwritten signature in cursive script, likely belonging to the thesis president, is written above a horizontal line.

Bibliographie

1. AAMODT RL., RUMBLE WF., HENKIN RI.
Zinc absorption in human.
In : Nutritional bioavailability of zinc.
INGLEET E, édité par American Chemical Society, Washington, 1983, 61-82.
2. ABDULLA M., BEHBEHANI A., DASHTI A.
Dietary intake and bioavaibility of trace elements.
Biol. Trace Elem. Res., 1989, **21**, 173-178.
3. AMORIM CRUZ JA., MOREIRAS O., BRZOZOWSKA A.
Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans.
Eur. J. Clin. Nutr., 1996, **50** suppl.2, S77-S85.
4. ANDERSON RA. Chromium. In : MERTZ W, ed.
Trace elements in human and animal nutrition.
Vol. 1 New York : Academic Press, Inc, 1987, 225-244.
5. ANDERSON RA., POLANSKY MM., BRYDEN NA., CANARY JJ.
Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low chromium diets.
Am. J. Clin. Nutr., 1991, **54**(5), 909-916.
6. ANDERSON RA.
In : Essential and Toxic Trace elements in human Health and Diseases ,
A.S. Prasad ed, Wiley Liss inc., N.Y., 1993, 221-234.
7. ANDERSON RA.
Chromium, glucose intolerance and diabetes.
J. Am. Coll. Nutr. 1998, **17**(6), 548-555.
8. ASCHERIO A., WILLETT WC., RIMM EB., GIOVANNUCCI EL.,
STAMPFER M.
Dietary iron intake and risk of coronary disease among men.
Circulation, 1994, **89**, 969-974.

9. AUGUST D., JANGHORBANI M., YOUNG VR.
Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotope methods in young adult and elderly subjects.
Am. J. Clin. Nutr., 1989, **50**, 1457-1463.
10. BALES CW., FREELAND-GRAVES JH., ASKEY S., BEHMARDI F., POBOCIK RS., FICKEL JJ., GREENLEE P.
Zinc, magnesium, copper, protein concentrations in human saliva : age- and sex- related differences.
Am. J. Clin. Nutr., 1990, **51**, 1462-1469.
11. BERR C., NICOLE A., GODIN J., et al.
Selenium and oxygen metabolizing enzymes in elderly community residents : a pilot epidemiologic study.
J. Am. Geriatr. Soc., 1993, **41**, 143-148.
12. BOGDEN JD., OLESKE JM., MUNVES EM. et al.
Zinc and immunocompetence in the elderly : baseline data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects.
Am. J. Clin. Nutr., 1987, **46** (1) 101-109.
13. BOGDEN JD., OLESKE JM., LAVENHAR MA., MUNVES EM., KEMP FW., BRUENING KS., HOLDING KJ., DENNY TN., GUARINO MA., HOLLAND BK.
Effects of one year of supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly.
J. Am. Coll. Nutr., 1990, **9**(3), 214-225.
14. BOGDEN JD.
Studies on Micronutrient Supplements and Immunity in Older People.
Nutrition reviews, 1995, **53**(4), S59-S65.
15. BORTOLI A., FAZZIN G., MARCHIORI M., MELLO F., BRUGIOLO R., MARTELLI F.
Selenium status and effect of selenium supplementation in a group of elderly women.
J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 1991, **5**, 19-21.
16. BOUKAIBA N., FLAMENT C., ACHER S., CHAPPIUS P., PIAU A., FUSSELIER M., DARDENNE M., LEMONNIER D.
A physiological amount of zinc supplementation effects on nutritional, lipid and thymic status in an elderly population.
Am. J. Clin. Nutr., 1993, **57**, 566-572.

17. BRATAKOS MS., KANAKI HC., VASILIOU-WAITE A., IOANNOU PV.

Nutritional selenium status of healthy Greeks.
Sci. Total Environ, 1990, **91**, 161-176.

18. BRAY TM., BETTGER W.

The physiological role of zinc as an antioxidant.
Free Rad. Biol. Med., 1990, **8**, 281-291.

19. BUNKER VW., LAWSON MS., DELVES HT., CLAYTON BE.

The uptake and excretion of chromium by the elderly.
Am. J. Clin. Nutr., 1984, **39**, 792-802.

20. BUNKER VW., HINKS LJ., LAWSON NS., CLAYTON BE.

Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leukocytes concentrations.
Am. J. Clin. Nutr., 1984, **40**, 1096-1102.

21. BUNKER VW., HINKS IJ., STANSFIELD MF., LAWSON MS., CLAYTON BE.

Metabolic balance studies for zinc and copper in housebound elderly people and the relationship between zinc balance and leukocyte zinc concentration.

Am. J. Clin. Nutr., 1987, **46**, 353-359.

22. BUNKER VW., LAWSON MS., STANSFIELD MF., CLAYTON BE.

Selenium balance studies in apparently healthy and housebound elderly people eating self selected-diets.

Br. J. Nutr., 1988, **59**, 171-180.

23. BUNKER VW., CLAYTON BE.

Research review : studies in the nutrition of elderly people with particular reference to essential trace elements.

Age Ageing 1989, **18**, 422-429.

24. CAMPBELL D., BUNKER VW., THOMAS AJ., CLAYTON BE.

Selenium and vitamin E status of healthy institutionalized elderly subjects : an analysis of plasma, erythrocytes and platelets.

Br. J. Nutr. 1989, **62**, 221-227.

25. CAMUS Y.
Les théories biologiques du vieillissement.
In : Le vieillissement, un processus permanent de transformation, ed.
Revue E.P.S, Paris, 1997, 47-50.
26. CASALE G., BONORA C., MIGLIAVACCA A., ZURITA IE.,
de NICOLA P.
Serum ferritin and ageing.
Age Ageing, 1981, **10**, 119-122.
27. CHANDRA RK.
Excessive intake of zinc impairs immune responses.
JAMA, 1984, **252**, 1443-1446.
28. CHANDRA RK.
Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses
and infection in elderly subjects.
Lancet, 1992, **340**, 1124-1127.
29. CHAPPUIS P.
Les oligo-éléments en médecine et biologie.
EMI, LAVOISIER TEC & DOC, Paris, 1991.
30. CHAPPUIS P, FAVIER A.
Les oligo-éléments en nutrition et en thérapeutique.
EMI, LAVOISIER TEC & DOC, Paris, 1995.
31. CONGY F., BONNEFONT-ROUSSELOT D., DEVER S.,
DELATTRE J., EMERIT I.
Oxidative stress in the elderly.
Press. Med., 1995, **24**, 115-118.
32. CONSTANS T .
Besoins nutritionnels de la personne âgée
Nutrition et alimentation de la personne âgée , mars 1998.
33. COOK JD., FINCH CA., SMITH N.
Evaluation of the iron status of a population.
Blood, 1976, **48**, 449-455.

34. CRAWFORD RD.
Proposed role for a combinaison of citric acid and ascorbic acid in the production of dietary iron overload : a fundamental cause of disease.
Biochem. Mol. Med., 1995, **54** (1), 1-11.
35. DAVIES S., HOWARD J., HUNNISETT A., HOWARD M.
Age-related decreases in chromium levels in 55665 hair, sweat, and serum samples from 40872 patients – Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus.
Metabolism, 1997, **46**(5), 469-473.
36. DUCROS V., FAURE P., FERRY M., COUZY F., BIAJOUX I., FAVIER A.
The size exchangeable pools of selenium in elderly women and their relation to institutionalization.
Br. J. Nutr., 1997, **78**, 379-396.
37. EURONUT SENECA investigators.
Intake of vitamins and minerals
Eur. J. Clin. Nutr., 1991, **45** (3), 121-138.
38. FAURE P, ROUSSEL AM, FAVIER AE.
Age et nutrition, 1996, **7**, 10-15.
39. FAVIER A.
Les carences en oligo-éléments sont-elles dangereuses pour la santé ?
Informations diététiques 1992.
40. FAVIER A.
Zinc et vieillissement.
Age et nutrition, 1994, **5**(1), 48-59.
41. FERRY M., ROUSSEL AM.
Trace elements and aging.
In : Therapeutic Uses of Trace Elements edited by Nève et al.
Plenum Press, N.Y, 1996.
42. FERRY M., ALIX E., BROCKER P., CONSTANS T., LESOURD B., VELLAS B.
Nutrition de la personne âgée, ed. Berger-levrault, Paris, 1996.
43. FORTES C., AGABITI N., FANO V., PACIFICI R., FORASTIERE F., VIRGILI F., ZUCCARO P., PERRUCCI CA., EBRAHIM S.
Zinc supplementation and plasma lipid peroxides in an elderly population.
Eur. J. Clin. Nutr., 1997, **51**, 97-101.

44. FORTES C., FORASTIERE F., AGABITI N., FANO V., PACIFICI R., VIRGILI F., PIRAS G., BARTOLONI C., TRICERRI A., ZUCCARO P., EBRAHIM S., PERUCCI C.

The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population.

JAGS, 1998, **46**, 19-26.

45. GALAN P., PREZIOSI P., RICHARD MJ., MONGET AL., ARNAUD J., LESOURD B., FAVIER A., GIRODON F., LAISNEY C., BOURGEOIS CF., KELLER H., HERCBERG S.

Biological and immunological effects of trace-element and /or vitamin supplementation in the elderly.

In : FAVIER A., NEVE J., FAURE P., eds, Trace Elements and Free Radicals in Oxidative Diseases, AOCS press, Champaign, Illinois, 1994, 197-222.

46. GALAN P., PREZIOSI P., MONGET AL., RICHARD MJ., ARNAUD J., LESOURD B., GIRODON F., MUNOZ ALFEREZ MJ., BOURGEOIS C., KELLER H., FAVIER A., HERCBERG S., and the Geriatric Network MIN.VIT.AOX.

Effects of trace element and / or vitamin supplementation on vitamin and mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly long term-hospitalized subjects.

Internat. J. Vit. Nutr. Res., 1997, **67**, 450-460.

47. GIRODON F., LOMBARD M., GALAN P., BRUNET-LECOMTE P., MONGET AL, ARNAUD J, PREZIOSI P, HERCBERG S.

Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalized elderly subjects : A controlled trial.

Ann. Nutr. Metab., 1997, **41**, 98-107.

48. GIRODON F., BLACHE D., MONGET AL., LOMBARD M., BRUNET-LECOMTE P., ARNAUD J., RICHARD MJ., GALAN P.

Effect of a two years supplementation with low doses of antioxidant vitamins and /or minerals in elderly subjects on levels of nutrients and antioxidant defense parameters.

J. Am. Coll. Nutr., 1997, **16**(4), 357-365.

49. GIRODON F., GALAN P., MONGET AL., BOUTRON-RUAULT MC., BRUNET-LECOMTE P., PREZIOSI P., ARNAUD J., MANUGUERRA JC., HERCBERG S., and the MIN.VIT. AOX geriatric network.
Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients.
Arch. Intern. Med., 1999, **159**, 748-754.
50. GOREN S., SILVERSTEIN LJ., GONZALES N.
A survey of food service managers of Washington state boarding homes for the elderly.
J. Nutr. Elder 1993, **12**, 27-42.
51. GUIGOZ Y.
Nutrition of the elderly : the point of view of the food industry communication
Congrès Nutrition and Aging, Washington, 1992.
52. GUIGOZ Y.
Fact and research in Gerontology, 1994, suppl. 2 : Nutrition 113-143.
53. HARTZ SC., ROSENBERG IH., RUSSELL RM., ed. Nutrition in the elderly.
The Boston Nutritional Status Survey.
London : Smith-Gordon & co Ltd, 1992.
54. HERCBERG S., GALAN P., ROUDIER M.
Le statut en fer du sujet âgé.
In : Colloque international : L'alimentation des personnes âgées.
1985, 127.
55. HERCBERG S., PREZIOSI P., GALAN P., DEHEEGER M., PAPOZ L., DUPIN H.
Apports nutritionnels d'un échantillon représentatif de la population du Val de Marne :
III.Les apports en minéraux et vitamines.
Rev. Epid. et Santé publ., 1991, **39**, 245-261.
56. HERCBERG S., GALAN P., PRUAL A., PREZIOSI P.
Epidémiologie de la déficience en fer et de l'anémie ferriprive dans a population française.
Ann. Biol. Clin., 1998, **56**, 49-52.

57. JACOBS AM., OWEN GM.
The effect of age on iron absorption.
J. Gerontol., 1969, **24**, 95-96.
58. JACOBS P., BOTHWELL T., CHARLTON RW.
Role of hydrochloric acid in iron absorption.
J. Appl. Physiol., 1964, **19**, 187-188.
59. JADOT G.
Antioxydants et vieillissement, eds John Libbers Eurotext, Paris, 1994.
60. JOHNSON MA., FISCHER JG., BOWMAN BA., GUNTER EW.
Iron nutriture in elderly individuals.
FASEB J., 1994, **8**, 609-21.
61. JOHNSON PE., MILNE DB., LYKKEN GI.
Effects of age and sex on copper absorption, biological half life, and status in humans.
Am. J. Clin. Nutr. 1992, **56**, 917-925.
62. JOHNSON RM., SMICIKCAS-WRIGHT H., SOUCY IM., RIZZO JA.
Nutrient intake of nursing home residents receiving pureed foods or regular diet.
JAGS, 1995, **43**, 344-348.
63. JOURDAN A., JOUZIER E., IMBAULT P., DOUTREMEPUICH C.
Radicaux libres et thrombose.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1995, **44** (2), 91-97.
64. KASSARJIAN Z., RUSSELL RM.
Hypochlorhydria : a factor in nutrition.
Ann. Rev. Nutr., 1989, **9**, 271-285.
65. KIRKEBY OJ., FOSSUM S., RISOE C.
Anaemia in elderly patients.
Scand. J. Prim. Health Care, 1991, **9**, 167-171.
66. KLEVAY LM.
Ischemic heart disease toward a unified theory.
In : Role of copper in lipid metabolism, Lei et Carr eds, 1990, 233-267,
CRS press, Boca Raton, FL.

67. KLEVAY LM.
Serum copper and the risk of acute myocardial infarction : a prospective population study in men in eastern finland.
Am. J. Epidemiol., 1992, **135**, 832-834.
68. LASSEN KO., HORDER M.
Selenium status and the effect of organic and inorganic selenium supplementation in a group of elderly people in Denmark.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1994, **54**(8), 585-590.
69. LEHMAN AB.
Review : Undernutrition in elderly people.
Age Ageing, 1989, **18**, 339-353.
70. LESOURD B., ALIX E., FARE M., FIGORD B.
La revue de Gériatrie, 1992, **17**, 537-542.
71. LESOURD B., FERRY M, SCHLIENGER JL.
In Des années à savourer, Ch. Rapin ed., Payot, Lausanne, 1993.
72. LESOURD B., DECARLI B., DIRREN H.
SENECA investigators
Longitudinal changes in iron and protein status of elderly Europeans.
Eur. J. Clin. Nutr., 1996, **50**, (2): S16-S24.
73. LEYLAND MJ., HARRIS H., BROWN PJ.
Iron status in the general practice and its relationship to morbidity.
Br. J. Nutr. 1970, **41**, 291-295.
74. LICASTRO F., MORINI MC., CHIRICOLO M., CONTE R.,
BELLETTI D., MANCINI R., BELTRANDI E., CASADEI-MALDINI M.,
CARPENE E.
Plasmic levels of trace elements and immune fonction in the healthy elderly.
J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 1993, **7**, 234-236.
75. LIPSKI PS., TORRANCE A., KELLY PJ., JAMES OFW.
A study of nutritional deficits of long stay geriatric patients.
Age Ageing, 1993, **22**, 244-255.

76. LOWIK MR., VAN-DEN-BERG H., SCHRIJVER J., ODINK J., WEDEL M., AANHOUDEND P.
Marginal nutritional status among institutionalized elderly women as compared to those living more independently.
J. Am. Coll. Nutr., 1992, **11**, 673-81.
77. LYNCH SR., FINCH CA., MONSEN ER., COOK JD.
Iron status of elderly americans.
Am. J. Clin. Nutr., 1982, **36**, 1032-45.
78. MASSIE HR., OFOSU-APPIAH W., AIELLO VR.
Elevated serum copper is associated with reduced immune response in aging mice.
Gerontology, 1993, **39**, 136-145.
79. MC FAYDEN D.
In : Improving the health of older people, a world view, KANE RL. and EVANS JG, MC FAYDEN D. ed., Oxford University Press for WHO, 1990, 19-29.
80. MERTZ W.
The role of trace elements in the aging process.
Prog. Clin. Biol. Res., 1990, **326**, 229-240.
81. MILMAN N., ANDERSON HC., PEDERSEN NS.
Serum ferritin and iron status in « healthy » elderly subjects.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1986, **46**, 19-26.
82. MONGET AL., GALAN P., PREZIOSI P., KELLER H., BOURGEOIS C., ARNAUD J., FAVIER A., HERCBERG S., and the Geriatrie / Min. Vit. Aox Network.
Micronutrient status in elderly people.
Intern. J. Vit. Nutr. Res., 1996, **66**, 71-76.
83. MORLEY JE., SILVER AJ.
Anorexia in the elderly.
Neurobiol. Aging, 1988, **9**, 9-16.
84. MOWE M., BOHMER T., KINDT E.
Reduced nutritional status in an elderly population (> 70 years) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease.
Am. J. Clin. Nutr., 1994, **59**(2), 317-324.

85. NELSON RL., DAVIS FG., SUTTER E., SOBIN LH., KIKENDALL JW., BOWEN P.

Body iron stores and risk of colonic neoplasia.

J. Natl. Cancer Inst., 1994, **86**, 455-460.

86. NEVE J.

Biological functions of selenium, In : NEVE J., FAVIER A.(eds),
Selenium in medicine and biology.

Berlin, NY, Walter de Gruyter, 1989, 97-111.

87. NEVE J., VERTONGEN F., CARPENTIER YA.

Usual values for selenium and glutathione peroxidase in a Belgian population.

Ann. Biol. Clin., 1989, **47**, 138-143.

88. OFFENBACHER EG., PI-SUNYER FX.

Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects.

Diabetes 1980, **29**(11), 919-925.

89. OFFENBACHER EG., RINKO CJ., PI-SUNYER FX.

The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects.

Am. J.Clin. Nutr., 1985, **42**, 454-461.

90. OFFENBACHER EG., SPENCER H., DOWLING HJ., PI-SUNYER FX.

Metabolic chromium balances in men.

Am. J. Clin. Nutr., 1986, **44**, 77-82.

91. OFFENBACHER EG.

Chromium in the elderly.

Biol. Trace Elem. Res., 1992, **32**, 123-131.

92. OLIVIERI O., STANZIAL AM., GIRELLI D., TREVISAN MT.,
GUARINI P., TERZI M., CAFFI S., FONTANA F., CASARIL M.,
FERRARI S., CORROCHER R.

Selenium status fatty acids, vitamin A and E and aging : the Nove study.

Am. J. Clin. Nutr., 1994, **60**, 510-517.

93. OSTER O., PRELLWITZ W.

The daily dietary selenium intake of West German adults.

Biol. Trace Elem. Res., **20**(1-2), 1-14.

94. PAYETTE H., GRAY-DONALD K.
Dietary intake and biochemical indices of nutritional status in an elderly population, with estimates of precision of the 7-d food record.
Am. J. Clin. Nutr., 1991, **54**, 478-488.
95. PENNINGTON JA., YOUNG BE., WILSON DB.
Nutritional elements in U.S. diets : results from the total diet study, 1982-1986.
Am. J. Diet. Assoc., 1989, 659-664.
96. PERETZ A., NEVE J., DESMEDT J., DUCHATEAU J., DRAMAIX M., FAMAIEY JP.
Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast.
Am. J. Clin. Nutr., 1991, **53**, 1323-1328.
97. POTTER JF., LEVIN P., ANDERSON RA., FREIBERG JM, ANDRES R., ELAHI D.
Glucose metabolism in glucose-intolerant older people during chromium supplementation.
Metabolism, 1985, **34**(3), 199-204.
98. PRASAD AS., FITZGERALD JT., HESS JW., KAPLAN J., PELEN F., DARDENNE M.
Zinc deficiency in elderly patients.
Nutrition, 1993, **9**, 218-24.
99. RICHARD MJ., PREZIOSI P., ARNAUD J., MONGET AL., GALAN P., FAVIER A., HERCBERG S.
Effects of nutritional doses of antioxidant trace elements and / or vitamins on the metabolism of free radicals in elderly.
In : Therapeutic Uses of Trace Elements, edited by Nève et al.
Plenum Press, New York, 1996, 107-114.
100. ROBINE JM., MORMICHE P.
L'espérance de vie sans incapacité augmente .
INSEE Première, 1993, n°281.
- 100b. ROUSSEL A.M.
Quels besoins en oligo-éléments pour le sujet âgé ?
In : Nutrition et Personnes âgées, eds. CERIN Symposium, 1995, 83-99.

101. SAHYOUN N.

Nutrient intake by the NSS elderly population.

In : HARTZ S, ROSENBERG IH, RUSSELL RM, ed. Nutrition in the elderly.

The Boston Nutritional Status Survey.

London Smith-Gordon & Co Ltd, 1992, 31-44.

102. SALONEN JT., NYSSONEN K., KORPELA H., TUOMILEHTO J., SEPPANEN R., SALONEN R.

High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men.

Circulation, 1992, **86**, 803-11.

103. SANDSTEAD HH.

Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper.

Am. J. Clin. Nutr., 1995, **61**, 621S-624S.

104. SCHMUCK A., ROUSSEL AM., ARNAUD J., DUCROS V., FAVIER A., FRANCO A.

Analysed dietary intakes, plasma concentration of zinc, copper, and selenium and related antioxidant enzymes activities in hospitalized elderly women.

J. Am. Coll. Nutr., 1996, **15**(5), 462-468.

105. SOLOMONS NW., COUSINS RJ.

Zinc.

In : SOLOMONS NW, ROSENBERG IH ed. Absorption and malabsorption of mineral nutrients.

New York : Alan R Liss, Inc, 1984, 125-198.

106. SOLOMONS NW.

Trace metal absorption in the aged.

In : BALES CW., ed. Mineral homeostasis in the elderly.

Alan R. Liss, Inc, NY, 1989, 35-68.

107. STAFFORD W., SMITH RG., LEWIS SJ., et al

A study of zinc status of elderly institutionalized patients.

Age Ageing, 1988, **17**, 42-48.

108. STURARO A., PARVOLI G., DORETTI L., ALLEGRI G., COSTA C.
The influence of color, age, and sex on the content of zinc, copper, nickel, manganese and lead in human hair.
Biol. Trace Elem. Res., 1994, **40**, 1-8.
109. SWANSON CA., MANSOURIAN BS., DIRREN H., RAPPIN CH.
Zinc status of healthy elderly adults : response to supplementation.
Am. J. Clin. Nutr., 1988, **48**, 343-349.
110. THOMPSON JS., ROBBINS J., COOPER JK.
Nutrition and immune function in the geriatric population.
Clinics in Geriatric Medecine, 1987, **3(2)**, 309-317.
111. THORLING EB., OVERVAD K., VELANDER G.
Serum selenium and serum vitamin E in old age : effect of supplementation.
Näringsforskning Arg., 1990, **34**, 20-22.
112. TIMIRAS PS.
Vieillessement et gériatrie, eds Maloine, Paris, 1997.
113. TURNLUND JR., DURKIN N., COSTA F., MARGEN S.
Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men.
J. Nutr., 1986, **116**, 1239-1247.
114. TURNLUND JR.
Copper nutriture, bioavaibility and the influence on dietary factors.
J. Am. Diet. Assoc., 1988, **88**, 303-308.
115. TURNLUND JR, REAGER RD, COSTA F.
Iron and copper absorption in young and elderly men.
Nutr. Res., 1988, **8**, 333-343.
116. URBERG M., ZEMMEL MB.
Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in the elderly humans.
Metabolism, 1987, **36**, 896-899.

117. UUSITUPA MIJ., MYKKANEN L., SIITONEN O., LAAKSO M., SARLUND H., KOLEHMAINEN P., RASANEN T., KUMPULAINEN J., PYORALA K.

Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly : effects on blood glucose, plasma insulin, c-peptide and lipid levels.
Br. J. Nutr., 1992, **68**, 209-216.

118. VALBERG LS., SORBIE J., LUDWIG J., PELLETIER O.
Serum ferritin and the iron status of Canadians.
Can. Med. Assoc. J., 1976, **14**, 417-421.

119. VELLAS B., ALBAREDE JL.
Nutrition et vieillissement.
Ed. Maloine, Paris, 1988.

120. VELLAS B., BALAS D., GUIDET M.
Vieillesse de l'appareil digestif de la personne âgée.
Nutr. Clin. Metab. 1989, **3**, 77-80.

121. WOOD RJ.
Mineral needs of the elderly : developing a research agenda for the 1990s.
Age, 1991, **14**, 120-8.

122. WOOD RJ., SUTER PM., RUSSELL RM.
Mineral requirements of elderly people.
Am. J. Clin. Nutr., 1995, **62**, 493-505.

123. YIP R, DALLMAN PR.
The roles of inflammation and iron deficiency as cause of anaemia.
Am. J. Clin. Nutr., 1988, **48**, 1295-300.



Serment des Apothécaires

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 utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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



Résumé :

Le fer, le zinc, le sélénium, le cuivre et le chrome sont des oligo-éléments dits essentiels à risque de carence. Leur rôle dans l'organisme est très important, en particulier chez le sujet âgé. Or celui-ci est à risque de déficience en ces micro-nutriments d'autant plus s'il est hospitalisé ou institutionnalisé. Les études expérimentales citées montrent des apports nutritionnels en dessous des apports recommandés et de lourdes conséquences en terme de statut, surtout pour le zinc, le sélénium et le chrome. Le but de ce travail est de démontrer, grâce aux essais répertoriés, les effets d'une supplémentation sur les signes biologiques et cliniques induits par une carence.