



**HAL**  
open science

## Statut en zinc d'enfants présentant un retard de croissance

Patricia Mariana

► **To cite this version:**

Patricia Mariana. Statut en zinc d'enfants présentant un retard de croissance. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01312849

**HAL Id: dumas-01312849**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01312849>**

Submitted on 9 May 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.

1<sup>er</sup> exemplaireUNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2000



N° D'ordre : 7004

**STATUT EN ZINC D'ENFANTS  
PRESENTANT UN RETARD DE  
CROISSANCE.****THESE**

Présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MARIANA PATRICIA

*[Données à caractère personnel]*Thèse soutenue publiquement le 25 janvier 2000 à 11 heures,  
Devant le jury composé de :Madame le Professeur ROUSSEL, Présidente du Jury,  
Madame le Docteur ès Sciences Pharmaceutiques ARNAUD,  
Monsieur le Professeur BOST,  
Madame MATHIEU-DEBERNARDY, Pharmacien.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2000

N° D'ordre :

**STATUT EN ZINC D'ENFANTS  
PRESENTANT UN RETARD DE  
CROISSANCE.**

**THESE**

Présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

MARIANA PATRICIA

*[Données à caractère personnel]*



Thèse soutenue publiquement le 25 janvier 2000 à 11 heures,  
Devant le jury composé de :

Madame le Professeur ROUSSEL, Présidente du Jury,  
Madame le Docteur ès Sciences Pharmaceutiques ARNAUD,  
Monsieur le Professeur BOST,  
Madame MATHIEU-DEBERNARDY, Pharmacien.

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

# UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté  
Vice-Doyen  
Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU  
M. le Professeur J. P. CHIROSSEL  
M. le Professeur J. LEBEAU  
M. le Professeur J.P. ROMANET  
M. le Professeur B. SELE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMBLARD	Pierre	Dermato. VénérologieA	HOMMEL	Marc	Neurologie.
MBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop. et de la reproduction.
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie	LAVIEILLE	Jean-Pierre	O.R.L.
BARRET	Luc	Médecine Légale	LE BAS	François	Biophys. et Trait. de l'Image.
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo- Faciale
BEANI	J.-Claude	Dermatologie, Vénérologie	LEROUX	Dominique	Génétique
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BENSA	J. Claude	Immunologie	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEVY	Patrick	Physiologie
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécu.
BLIN	Dominique	Chir. Thor. et Cardio Vascul.	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOST	Michel	Pédiatrie	MALLION	J. Michel	Méd. du Trav. et Risques Prof.
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MICOU	Max	Maladies Infect. et Trop.
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Méd. Interne	MOUTET	François	Chir. Plast. Reconst. et Esth.
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto. Patho
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CHARACHON	Robert	O.R.L.	PAYEN de LA		
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PELLAT	Jacques	Neurologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PISON	Christophe	Pneumologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	POLACK	Benoît	Hématologie
CROUZET	Guy	Radiologie et Imagerie Méd.	POLLAK	Pierre	Neurologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Méd	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAURE	Claude	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAVROT	Marie C.	Cancérologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo. embryo. cytogénét. Reproduction
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FRANCOIS	Alain	Médecine. Interne	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FRANCOIS	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	STAHL	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
GARNIER	Philippe	Pédiatrie	VANZETTO	Gérald	Clin./Urgences Cardio.
GIRARDET	Pierre	Anesth. et Réa. Chir.	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GOULLIER-FLEURET	Andrée	Parasitologie et Mycologie	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VUILLEZ	J.-Philippe	Biophys./Méd. Nucléaire
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	ZARSKI	J. Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
HADJIAN	A.-Jean	Biochimie et biol. Mol			
HALIMI	Serge	Nutrition			

# ERRATUM

## THESE :

### « STATUT EN ZINC D'ENFANTS PRESENTANT UN RETARD DE CROISSANCE »

#### Page 19 :

§ 2.2-Apports recommandés, 1<sup>er</sup> paragraphe

Lire : « De plus **chez l'enfant**, 250µg/jour/kg de gain de poids est requis.»

Au lieu de : « De plus, 250µg/jour/kg de gain de poids est requis.»

#### Page 20 :

Titre du § 2.3.2 :

Lire : « **Causes d'un déficit en zinc** »

Au lieu de : « Causes d'un déficit en zinc ~~dans le cadre d'un retard de croissance~~ »

#### Page 36 :

Tableau II-III : programme thermique utilisé sur le spectromètre d'absorption atomique.

Durée de l'atomisation : 5 secondes.

#### Page 37 :

§ 2.2.3-Dosage des hormones sexuelles, DHAS, 3<sup>ème</sup> paragraphe :

Lire : « Ajout à chaque tube (plasma à tester et gamme d'étalonnage) de 100µl  
**d'anticorps anti DHAS...** »

Au lieu de : « Ajout à chaque tube (plasma à tester et gamme d'étalonnage) de 100µl  
d'anticorps DHAS... »

#### Page 38 :

§ 3-Analyse statistique, 1<sup>er</sup> paragraphe :

Lire : « Pour comparer le groupe **testé** aux groupes de référence... »

Au lieu de : « Pour comparer le groupe ~~témoin~~ aux groupes de référence... »

## Page 52 :

Dernière ligne.

Lire : « Certaines valeurs peuvent appartenir aussi bien à l'intervalle]108-132] qu'à l'intervalle ]180-192] mois. »

Au lieu de : « Certaines valeurs peuvent appartenir aussi bien à l'intervalle]110-132] qu'à l'intervalle ]180-192] mois. »

## Page 65 :

2<sup>ème</sup> paragraphe :

Lire : « En ce qui concerne la concentration en zinc capillaire, il n'y a pas non plus d'influence du sexe. Par contre ce taux augmente avec l'âge de l'enfant. Les sujets chez lesquels ce taux est inférieur à 110µg/g sont plus jeunes et ont **un z score poids pour taille** supérieur. »

Au lieu de : « En ce qui concerne la concentration en zinc capillaire, il n'y a pas non plus d'influence du sexe. Par contre ce taux augmente avec l'âge de l'enfant. Les sujets chez lesquels ce taux est inférieur à 110µg/g sont plus jeunes et ont ~~poids pour taille~~ supérieur. »

## Page 66 :

§ 3.2.1 Ages, AC, AO, AS :

Lire : « les **figures 3-23 à 3-25** nous montrent les corrélations existant entre l'AC, l'AO, l'AS et la concentration en zinc capillaire. »

Au lieu de : « les ~~figures 3-25 à 3-27~~ nous montrent les corrélations existant entre l'AC, l'AO, l'AS et la concentration en zinc capillaire. »

## Page 67 :

§ 3.2.1 Ages, dernier paragraphe

Lire : « La **figure 3-26** permet une comparaison de la concentration en zinc capillaire en fonction du type d'âge. »

Au lieu de : « ~~La figure 3-28~~ permet une comparaison de la concentration en zinc capillaire en fonction du type d'âge. »

## Page 74 :

§ 3-Maturation sexuelle

Etude de Castillo-Duran, 1994 :

Supprimer la phrase : « Les filles âgées de 118 à 169 mois qui devraient être entre le stade I et IV sont en stade II. »

**Page 75 :**

§ 4.1-Comparaison population testée et population témoin

Supprimer le dernier paragraphe : « Si dans l'étude grenobloise ... »

**Page 81 :**

§ 6-3-1 Corrélations avec les paramètres anthropométriques, 2<sup>ème</sup> paragraphe

Lire : « En effet, le **groupe témoin** a des moyennes inférieures à la population grenobloise... »

Au lieu de : « En effet, le groupe témoin ~~du Val de Manne~~ a des moyennes inférieures à la population grenobloise... »

**Page 87 :**

Tableau IV : Tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc

Etude de Cavan et al, 1993 :

« Zincémie ( $\mu\text{mol/l}$ ) Garçons =  $14,34 \pm 2,78$

Filles =  $14,29 \pm 2,08$  »

La différence entre filles et garçons **n'est pas significative**.

**Page 93 :**

Bibliographie, référence 23

Lire : « **KING J.C.** Does poor nutriture retard skeletal growth and mineralization in adolescents ? Am J Nutr. 1196 : 64 375-376. »

Au lieu de : « KING C.J. Does poor nutriture retard skeletal growth and mineralization in adolescents ? Am J Nutr. 1196 : 64 375-376. »

A Madame le Professeur **ROUSSEL**.

J'ai eu le privilège d'assister à vos cours, toujours clairs et intéressants, qui m'ont fait aimer la biochimie.

Vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse.

Trouvez ici l'assurance de ma sincère reconnaissance

A Madame le Docteur **ARNAUD**.

Durant de nombreux week-end vous avez patiemment relu ce travail.

Votre disponibilité, votre gentillesse et vos nombreux conseils ont été pour moi une aide précieuse et indispensable à laquelle j'ai été particulièrement sensible.

Puisse ce travail vous témoigner ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **BOST**.

Vous m'avez ouvert les portes des archives du service de pédiatrie et permis ainsi de recueillir les nombreux renseignements qui sont à la base de ce travail.

Malgré vos lourdes responsabilités vous avez accepté de juger ce travail.

Je vous en remercie.

A Madame **MATHIEU-DEBERNARDY**.

Vous m'avez accueillie au sein de votre officine, et vous me faites aujourd'hui l'amitié de faire partie de ce jury.

Soyez assurée de toute ma sympathie.

**A Maman et Papa.**

Durant toutes ces années vous m'avez soutenue, jours après jours, et vous êtes souvent sacrifiés pour que je puisse poursuivre mes études.  
Je vous dédie ce travail et cette journée tant attendus !

**A Pépé.**

Pour ta joie de vivre et ton humour.

J'espère que tu pourras partager cette journée avec nous et que tu m'honoreras d'un de tes poèmes.

**A Mamie.**

Pour ta gentillesse et ton oreille toujours attentive.

**A toute ma famille.**

A **Marc et Frédéric**, mes deux ingénieurs préférés, sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est.

Marc tu m'as initié aux mystères de l'informatique. Ta présence et ta patience ont été un grand soutien.

Frédéric, tes remarques et ton sens de la présentation ont embelli ce travail.

**A Corinne.**

Pour ces années passées sur les bancs de la faculté.

Ton amitié m'est précieuse et les kilomètres ne l'effacent pas.

**A Elisabeth et Robert.**

Votre accueil toujours chaleureux me va droit au cœur.

A **Françoise, Sylviane et Serge** pour le travail dans la bonne humeur.

A **Pascale, Joëlle, Chantal et Marie-France** pour ces trois années passées à vos côtés.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b>CHAPITRE 1 : RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>12</b>
<b>1. La croissance</b>	<b>12</b>
1.1. Définition	12
1.2. Régulation de la croissance	12
1.2.1. <i>Le patrimoine génétique</i>	12
1.2.2. <i>L'état nutritionnel</i>	12
1.2.3. <i>L'environnement psychosocial</i>	13
1.2.4. <i>Le système endocrinien</i>	13
1.3. Les différents types de retards de croissance	15
1.3.1. <i>Retards staturaux essentiels</i>	16
1.3.2. <i>Retards staturaux malformatifs</i>	16
1.3.3. <i>Retards staturaux de cause viscérale</i>	17
1.3.4. <i>Retards staturaux de cause endocrinienne</i>	17
1.4. Estimation du retard de croissance	18
<b>2. Le zinc</b>	<b>18</b>
2.1. Sources alimentaires du zinc et facteurs modifiant son absorption	18
2.2. Apports recommandés	19
2.3. Rôles du zinc et causes d'un déficit	19
2.3.1. <i>Rôles du zinc</i>	19
2.3.2. <i>Causes d'un déficit en zinc dans le cadre d'un retard de croissance</i>	20
2.4. Conséquences d'un déficit	20
2.5. Rôle du zinc dans la croissance	21
2.5.1. <i>Action du zinc sur l'axe somatotrope</i>	22
2.5.2. <i>Action au niveau osseux</i>	25
2.6. Rôle du zinc sur la fonction gonadique	26
2.7. Comment évaluer un déficit en zinc	26
2.8. Effets d'une supplémentation par le zinc	27
<b>CHAPITRE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODE</b>	<b>33</b>
<b>1. Présentation des sujets</b>	<b>33</b>
1.1. Population testée	33
1.2. Populations de référence	34
<b>2. Paramètres étudiés</b>	<b>35</b>
2.1. Paramètres anthropométriques	35
2.2. Paramètres biologiques	35
2.2.1. <i>Dosage du zinc</i>	35
2.2.2. <i>Dosage de la SMC</i>	37
2.2.3. <i>Dosages des hormones sexuelles</i>	37
<b>3. Analyse statistique</b>	<b>38</b>

<b>CHAPITRE 3 : RÉSULTATS</b>	<b>39</b>
<b>1. Paramètres anthropométriques</b> .....	<b>39</b>
1.1. Age	40
1.2. Paramètres staturo-pondéraux	43
1.2.1. Taille et poids	43
1.2.2. IMC et rapport poids/taille	43
1.2.3. Z scores taille et z scores poids	43
1.3. En résumé	46
<b>2. Paramètres biologiques</b> .....	<b>47</b>
2.1. La somatomédine C	48
2.2. Les hormones sexuelles	50
2.2.1. Testostérone	50
2.2.2. DHAS	51
2.2.3. Oestradiol	53
2.3. Le statut en zinc	54
2.3.1. La zincémie	54
2.3.2. Le zinc capillaire	58
2.3.3. Carence en zinc plasmatique et en zinc capillaire	64
2.4. En résumé	64
<b>3. Corrélation entre le statut en zinc et les différents paramètres étudiés</b> .....	<b>65</b>
3.1. Corrélation avec la zincémie	65
3.2. Corrélation avec la concentration en zinc capillaire	66
3.2.1. Ages	66
3.2.2. Paramètres staturo-pondéraux	68
3.2.3. Hormones	70
3.3. En résumé	71
<b>CHAPITRE 4 : DISCUSSION</b>	<b>72</b>
<b>1. Ages</b> .....	<b>72</b>
<b>2. Taille et poids</b> .....	<b>73</b>
2.1. Différences liées au sexe	73
2.2. Corrélations	74
<b>3. Maturation sexuelle</b> .....	<b>74</b>
<b>4. Concentration plasmatique en SMC</b> .....	<b>75</b>
4.1. Comparaison population testée et population témoin	75
4.2. Différences liées à l'âge et au sexe	75
4.3. Corrélations	76
<b>5. La zincémie</b> .....	<b>76</b>
5.1. Comparaison population testée et population témoin	76
5.2. Différences liées au sexe	77
5.3. Relation entre l'intensité de la carence en zinc et le retard de croissance	78
5.4. Corrélation avec la zincémie	78
<b>6. Concentration en zinc capillaire</b> .....	<b>79</b>
6.1. Différences liées au sexe	79
6.2. Comparaison des populations ayant une concentration en zinc capillaire évocatrice d'un déficit	80
6.3. Corrélations avec le zinc capillaire	81
6.3.1. Corrélation avec les paramètres anthropométriques	81
6.3.2. Corrélation avec la zincémie	82
<b>CONCLUSION</b>	<b>90</b>

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE I : COURBES DE SEMPE GARÇONS ET FILLES</b>	<b>95</b>
<b>ANNEXE II : TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES CONCERNANT LA POPULATION PRESENTANT UN RETARD DE CROISSANCE</b>	<b>97</b>
<b>SERMENT DES APOTHICAIRES</b>	

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1 - 1</u> : axe somatotrope (d'après P Chatelain) et régulation hormonale de la croissance osseuse (d'après Pierson) .....	13
<u>Figure 1 - 2</u> : schéma de l'interaction de l'hormone de croissance et des autres facteurs hormonaux et nutritionnels avec le système somatomédine (d'après Diméglio) .....	15
<u>Figure 1 - 3</u> : récepteur des hormones stéroïdes, d'après Ploysangam.....	23
<u>Figure 1 - 4</u> : mécanisme possible de l'inhibition de la croissance par le zinc, le magnésium et le potassium d'après Clause et Dorup.....	24
<u>Figure 3 - 1</u> : corrélation entre le retard osseux et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	40
<u>Figure 3 - 2</u> : corrélation entre l'âge chronologique et l'âge osseux : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	41
<u>Figure 3 - 3</u> : corrélation entre l'âge statural et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	42
<u>Figure 3 - 4</u> : corrélation entre l'âge statural et l'âge osseux : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	42
<u>Figure 3 - 5</u> : répartition des z scores taille en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	43
<u>Figure 3 - 6</u> : répartition des z scores poids en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	44
<u>Figure 3 - 7</u> : répartition des z scores poids pour taille en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	44
<u>Figure 3 - 8</u> : z scores taille = f (âge chronologique) : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	45
<u>Figure 3 - 9</u> : z scores poids = f (âge chronologique) : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	45
<u>Figure 3 - 10</u> : z scores poids pour taille = f (âge chronologique) : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	46
<u>Figure 3 - 11</u> : corrélation entre les z scores taille et les z scores poids : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	46
<u>Figure 3 - 12</u> : corrélation entre la concentration plasmatique en SMC et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	48
<u>Figure 3 - 13</u> : corrélation entre la concentration plasmatique en SMC et les z scores taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	50
<u>Figure 3 - 14</u> : corrélation entre la concentration plasmatique en testostérone et l'âge chronologique : GARÇONS, RETARD DE CROISSANCE. ....	50
<u>Figure 3 - 15</u> : corrélation entre la concentration plasmatique en DHAS et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	52
<u>Figure 3 - 16</u> : concentration en œstradiol=f (âge chronologique) : FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	53
<u>Figure 3 - 17</u> : comparaison des moyennes de zincémies : POPULATION TESTÉE, POPULATION DE RÉFÉRENCE. ....	55

<u>Figure 3 - 18</u> : zincémie = f (âge chronologique) : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE. ....	56
<u>Figure 3 - 19</u> : comparaison des concentrations en zinc capillaire : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE. ....	59
<u>Figure 3 - 20</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge chronologique : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE .....	60
<u>Figure 3 - 21</u> : Comparaison des moyennes de concentrations en zinc capillaire par tranche d'âges : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE.....	60
<u>Figure 3 - 22</u> : corrélation entre la zincémie et la concentration en zinc capillaire : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	65
<u>Figure 3 - 23</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge chronologique : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE. ....	66
<u>Figure 3 - 24</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge osseux : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	67
<u>Figure 3 - 25</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	67
<u>Figure 3 - 26</u> : comparaison de la concentration en zinc capillaire en fonction de l'âge : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	68
<u>Figure 3 - 27</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et la taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE .....	68
<u>Figure 3 - 28</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et le poids : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE .....	69
<u>Figure 3 - 29</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et le rapport poids/taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	69
<u>Figure 3 - 30</u> : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et les z scores taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	70

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I-I</u> : tableau récapitulatif des différentes études de supplémentation par le zinc.....	28
<u>Tableau II - I</u> : âge en mois des SUJETS ÉTUDIÉS.....	33
<u>Tableau II - II</u> : étiologies des retards de croissance des SUJETS ÉTUDIÉS. ....	34
<u>Tableau II - III</u> : programme thermique utilisé sur le spectrophotomètre d'absorption atomique.....	36
<u>Tableau III - I</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des paramètres anthropométriques : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	39
<u>Tableau III - II</u> : comparaison de l'AC, de l'AO et de l'AS : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	40
<u>Tableau III - III</u> : comparaison de l'AC et de l'AS : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE. ....	41
<u>Tableau III - IV</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des paramètres biologiques : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.....	47

<u>Tableau III - V</u> : comparaison des concentrations plasmatiques en SMC en UI/ml de la population testée aux valeurs normales chez l'enfant : moyennes et intervalles de confiance à 95% correspondant à $\pm 2DS$ , la distribution étant log-normale.....	48
<u>Tableau III - VI</u> : comparaison statistique des concentrations plasmatiques en SMC : GARÇONS ET FILLES, POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES. ....	49
<u>Tableau III - VII</u> : comparaison des concentrations plasmatiques en testostérone des GARÇONS : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES. ....	51
<u>Tableau III - VIII</u> : estimation du retard pubertaire : GARÇONS, POPULATION TESTÉE .....	51
<u>Tableau III - IX</u> : comparaison des concentrations de DHAS des GARÇONS : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES. ....	52
<u>Tableau III - X</u> : comparaison des moyennes de concentrations plasmatiques en DHAS des FILLES : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES. ....	53
<u>Tableau III - XI</u> : comparaison des concentrations plasmatiques en œstradiol des FILLES : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES. ....	54
<u>Tableau III - XII</u> : estimation du retard pubertaire : FILLES, POPULATION TESTÉE.....	54
<u>Tableau III - XIII</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes de la zincémie : POPULATION DE RÉFÉRENCE. ....	55
<u>Tableau III - XIV</u> : comparaison statistique des zincémies en fonction des différences entre l'âge osseux et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	56
<u>Tableau III - XV</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une zincémie inférieure et supérieure à 10,7 $\mu\text{mol/l}$ : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE. ....	58
<u>Tableau III - XVI</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des concentrations en zinc capillaire : POPULATION DE RÉFÉRENCE.....	59
<u>Tableau III - XVII</u> : comparaison statistique des concentrations en zinc capillaire en fonction des différences entre l'âge osseux et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE. ....	61
<u>Tableau III - XVIII</u> : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une concentration en zinc capillaire inférieure et supérieure à 70 $\mu\text{g/g}$ : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	62
<u>Tableau III - XIX</u> : moyennes et écarts types, médiane et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une concentration en zinc capillaire inférieure et supérieure à 110 $\mu\text{g/g}$ : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.....	63
<u>Tableau III - XX</u> : paramètres corrélés à la concentration capillaire en zinc: RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE. ....	66
<u>Tableau IV -I</u> : tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc .....	84

## INTRODUCTION

Le zinc, de part sa participation à de nombreux processus biologiques, est un minéral trace essentiel à la vie. C'est en effet le cofacteur de plus de 200 métalloenzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines. De ce fait, il est indispensable à la transcription des gènes, au métabolisme énergétique, à celui des facteurs de croissance, et régule le développement cellulaire et la croissance.

Différentes études ont montré une diminution du statut en zinc chez des enfants présentant un retard de croissance sans cause endocrinienne. De plus, chez certains de ces sujets, une supplémentation par le zinc améliorait les symptômes liés à ce retard : amélioration de la taille, du poids, de la vitesse de croissance. Toutefois, la plupart des populations étudiées étaient malnutries ou étaient issues d'un milieu socio-économique défavorisé, qu'elles se trouvent dans des pays en voie de développement ou des régions industrialisées.

Le but de ce travail a été d'étudier le statut en zinc d'enfants français présentant un retard de croissance. Ces enfants n'ont pas été sélectionnés en fonction de leur statut en zinc, de leur taux d'hormone de croissance plasmatique, de leur niveau socio-économique ou de leur bilan nutritionnel, mais uniquement en fonction d'une taille pour l'âge inférieure à -2 DS.

## Chapitre 1

# RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES

## 1. LA CROISSANCE

### 1.1. DÉFINITION

La croissance peut être définie comme le processus de création permanente, de dégagement des formes, de différenciation des structures et de perfectionnement des fonctions que l'être humain induit depuis l'instant de sa conception jusqu'à la fin de l'adolescence. Ces transformations incessantes et successives se traduisent par un accroissement régulier de chacun de ses tissus et organes grâce au processus de multiplication cellulaire : c'est à ce phénomène quantitatif que s'applique stricto sensu le terme de croissance.

Le développement de l'être vers son état de plénitude requiert en sus une évolution de type qualitative liée à la différenciation cellulaire et moléculaire, à la régulation physiologique des fonctions, ensemble dynamique auquel nous pouvons réserver le terme de maturation. Croissance et maturation concourent ensemble harmonieusement au développement. Celui-ci est physique (ou somatique), psychique et sexuel, le tout lié par un jeu biologique subtil et complexe dont une partie seulement peut être considérée comme connue [28].

### 1.2. RÉGULATION DE LA CROISSANCE

Elle fait appel à quatre facteurs [28] et [8] :

#### 1.2.1. Le patrimoine génétique

Plusieurs couples d'allèles exercent un effet cumulatif et le résultat des tailles des humains s'inscrit dans une répartition dite « normale ou gaussienne » par rapport à une taille dite moyenne.

#### 1.2.2. L'état nutritionnel

Un équilibre nutritionnel et métabolique est nécessaire pour la réalisation du programme génétique de croissance.

### 1.2.3. L'environnement psychosocial

Une carence affective a un effet inhibiteur sur la croissance dont le mécanisme est de nature endocrinienne.

### 1.2.4. Le système endocrinien

Plusieurs facteurs hormonaux sont impliqués :

- **L'axe somatotrope** est l'élément fondamental (*cf. fig. 1.1*).

*[Illustration sous droit]*



**Figure 1 - 1 : axe somatotrope (d'après P Chatelain) et régulation hormonale de la croissance osseuse (d'après Pierson) [28] et [8]**

L'hormone de croissance (hormone somatotrope ou GH) est sécrétée de manière pulsatile par les cellules  $\alpha$  de l'adénohypophyse où elle est également stockée. Sa libération dans la circulation par le système porte hypothalamo-hypophysaire est contrôlée par deux neuropeptides hypothalamiques : la somatocrine ou GRF (Growth Hormone Releasing Factor), facteur de libération, et la somatostatine ou SRIF, facteur d'inhibition de cette fonction. La GH circulant dans le sang et dans les tissus n'agit pas directement sur les effecteurs (cartilages de conjugaison) ni sur les tissus, mais elle engendre des peptides spécifiques appelés IGF (Insulin Growth Factors) ou somatomédines au niveau du foie et de nombreux tissus somatiques tels que les poumons, le rein, le tissu adipeux. Ces somatomédines appartiennent à la famille des facteurs de croissance et stimulent la prolifération de nombreuses cellules cibles comme les chondrocytes, fibroblastes, hépatocytes, lymphoblastes, surrénales, myoblastes... Il existe deux somatomédines humaines : la somatomédine C (SMC) ou Insuline-like Growth Factor 1 (IGF1) et l'Insuline-like Growth Factor 2 (IGF2). Ces facteurs de croissance exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire inhibant la sécrétion de GH induite par le GRF. La SMC est la plus connue des somatomédines. Son taux augmente de la naissance à l'âge adulte, avec un pic pubertaire plus précoce et plus ample chez la fille que chez le garçon [8].

L'hormone de croissance assure la croissance des cartilages osseux essentiellement par le biais de ces somatomédines (l'IGF 1 a un rôle majeur dans la croissance post natale) mais a également un effet direct sur cette croissance (*Documentation du laboratoire SERENO, dossier France Hypophyse*). En effet, elle améliore le transport des acides aminés à l'intérieur de la cellule, augmente le taux de synthèse protéique et stimule la division cellulaire. Toutes ces fonctions contribuent à la croissance corporelle durant l'enfance, spécialement au niveau des os et des muscles [30]. Elle agit également sur le métabolisme des lipides et des glucides (effet de type anti-insulinique en stimulant la lipolyse ce qui entraîne une augmentation des taux d'acides gras circulants et de la glycémie) et sur le métabolisme minéral (rétention de phosphore, de potassium et à un moindre niveau de sodium ; la GH augmente également l'absorption intestinale du calcium).

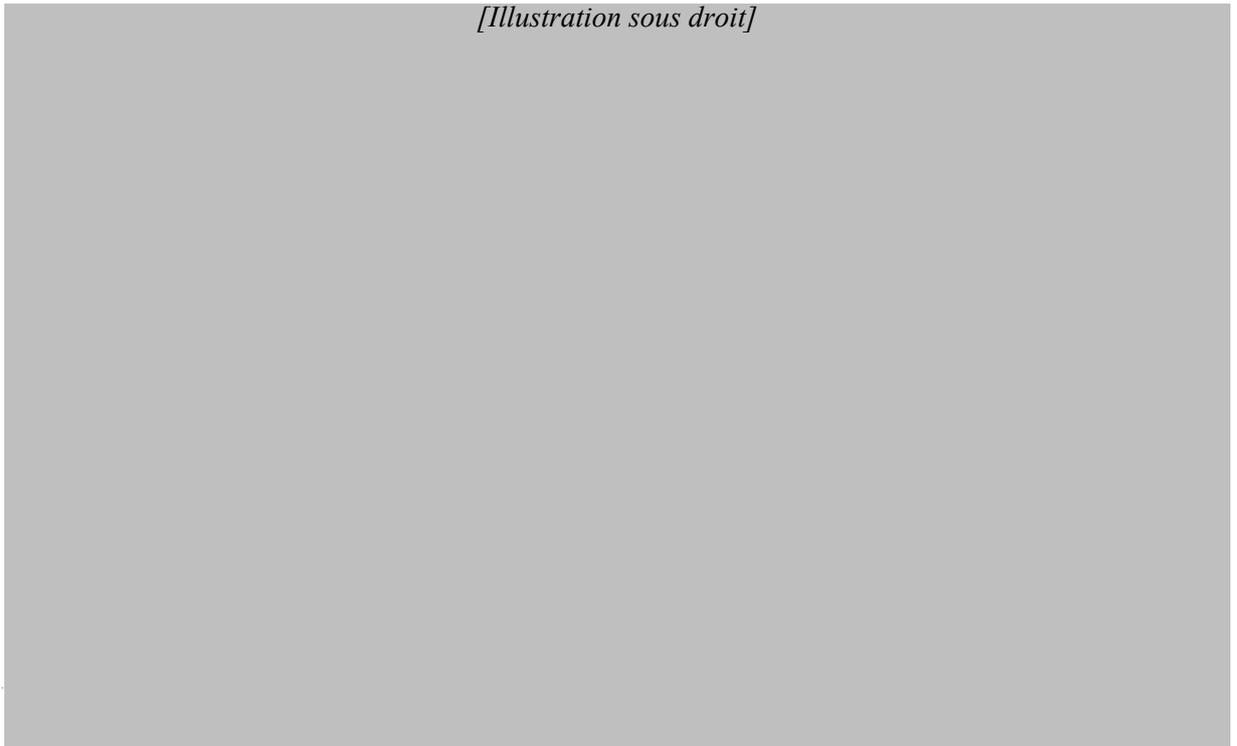
- **Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4)** (*cf. fig. 1.2*) : ces hormones sont indispensables à la croissance. La cible osseuse des hormones thyroïdiennes est l'épiphyse de croissance des os longs. Il ne semble pas y avoir une stimulation directe de la multiplication des chondroblastes par ces hormones mais une préparation du cartilage sérié à l'action de la GH. Ces hormones thyroïdiennes potentialisent également la sécrétion hypophysaire de GH. La maturation du squelette est directement sous leur contrôle puisqu'elles stimulent l'apparition des points d'ossification, activent l'ossification sous-périostée, la croissance en largeur et en longueur, la soudure des cartilages de conjugaison. Elles ont également un effet sur le système nerveux [8].
- **Les hormones sexuelles** (*cf. fig. 1.2*) : la testostérone et l'œstradiol sont sécrétés par les gonades sous l'action d'un stimulus hypothalamo-hypophysaire. Lors de la synthèse de ces hormones, le dehydroépiandrostènedione ou DHA dont la forme active est sulfoconjuguée (DHAS) est le précurseur de l'œstradiol et est en équilibre avec la testostérone. L'action de ces hormones se traduit par le développement des caractères sexuels secondaires (leur dosage permettant de déterminer le stade de développement pubertaire) et par une accélération de la croissance au moment de la puberté, processus qui aboutira à l'arrêt de la croissance. Testostérone et œstrogènes

stimulent la maturation osseuse et l'effet sur la croissance ainsi obtenu est transitoire puisque ces deux hormones tendent à diminuer la taille définitive. La testostérone potentialise la sécrétion de GH. Sous l'action des œstrogènes, nous assistons à une maturation accélérée des cartilages de croissance entraînant un arrêt plus précoce de la croissance avec une diminution de la taille définitive [8].

- **Les glucocorticoïdes** (*cf. fig. 1.2*) : la cassure de la courbe de croissance lors des syndromes de Cushing illustre l'effet freinateur que l'excès de cortisol exerce sur la croissance. Les glucocorticoïdes diminuent l'incorporation des sulfates au niveau du cartilage et entraînent un retard de maturation osseuse. Leur action sur la sécrétion de GH est variable : stimulation à faible dose, inhibition à forte dose. Globalement l'expérience clinique tend à faire des glucocorticoïdes des inhibiteurs de la croissance [8].

La *figure 1-2* nous montre les facteurs interagissant avec l'hormone de croissance et les somatomédines.

*[Illustration sous droit]*



**Figure 1 - 2 : schéma de l'interaction de l'hormone de croissance et des autres facteurs hormonaux et nutritionnels avec le système somatomédine (d'après Diméglio) [10]**

### **1.3. LES DIFFÉRENTS TYPES DE RETARDS DE CROISSANCE**

A chaque visite médicale, le pédiatre reporte la taille et le poids de l'enfant sur une courbe de Sempé (*annexe I*). Nous retrouvons sur ces courbes les valeurs moyennes, ainsi que les variations par rapport à cette moyenne. La comparaison de la taille et du poids de l'enfant permet de le situer par rapport aux valeurs moyennes pour son âge.

Un retard de croissance se définit arbitrairement comme une taille, ou un poids, inférieur à deux déviations standards (2 DS) par rapport à la moyenne statistique, pour

un âge donné, ou encore inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. Cette notion « statique » ne tient pas compte de la vélocité de croissance qui se traduit sur la courbe par un « changement de couloir » reflet d'un processus pathologique évolutif, à la différence des retards essentiels [1].

Mais généralement un retard de croissance est surtout caractérisé par une taille pour l'âge basse et est rarement accompagné d'un faible poids pour la taille, à moins que ce retard ne soit précipité par un événement comme une maladie infectieuse soudaine [6].

La correspondance entre l'âge statural = AS (c'est-à-dire l'âge correspondant à la taille de l'enfant), l'âge chronologique = AC (âge réel) et l'âge osseux = AO (âge correspondant à la maturation osseuse de l'enfant et déterminé à partir d'une radiographie du poignet gauche) définit la normalité de croissance. Une anomalie de cette équation doit faire rechercher une étiologie.

Il existe différents types de retard de croissance [1], [33], [32] :

### 1.3.1. Retards staturaux essentiels

L'aspect est harmonieux, la vitesse de croissance est normale, le retard statural est modéré. Un diagnostic plus précis est fourni par l'étude de l'âge osseux :

- **AS < AO = AC** et dans ce cas le rattrapage semble difficile :
  - **Retard statural héréditaire** avec notion de petite taille familiale, la vélocité de croissance est normale mais dans un couloir inférieur. Les possibilités de croissance sont limitées et le pronostic statural est médiocre.
  - **Retard de croissance intra-utérin** avec notion de petite taille et de faible poids pour la durée de gestation. L'origine peut être une embryofœtopathie (rubéole, toxoplasmose...) ou un problème lié à la mère (maladies type diabète, hypertension artérielle, alcoolisme, tabagisme...). Le retard statural reste stable, sans rattrapage.
- **AO ≤ AS < AC** et dans ce cas il existe un meilleur pronostic de croissance : il s'agit d'une **croissance ou d'une puberté différée**. Le retard statural s'intègre dans le cadre d'un retard global de maturation de l'organisme. Lorsque l'AO atteint 13 ans chez le garçon et 11 ans chez la fille, l'accélération de la vitesse de croissance s'effectue de manière normale. La taille définitive est donc habituellement normale du fait de la durée prolongée de la croissance.

### 1.3.2. Retards staturaux malformatifs

L'aspect est dysmorphique, la vitesse de croissance est normale ou légèrement ralentie, le retard statural est important voire sévère, l'âge osseux est souvent égal à l'âge chronologique : **AS << AO = AC**. Les explorations sont simples et permettent de préciser le diagnostic d'une ostéopathie génotypique ou maladie héréditaire d'origine osseuse (radiographies osseuses), d'une aberration chromosomique avec, en premier lieu, un syndrome de Turner (caryotype) ou d'un syndrome polymalformatif.

### 1.3.3. Retards staturaux de cause viscérale

Il y a un ralentissement de la vitesse de croissance qui aboutit à une dissociation entre les courbes de poids et de taille.

Les causes possibles sont :

- Une **pathologie digestive** (intolérance au gluten, autres causes de malabsorption aboutissant à une malnutrition protéo-calorique, une pathologie inflammatoire tel que maladie de Crohn, une entéropathie infectieuse chronique).
- Une **pathologie rénale** (insuffisance rénale chronique glomérulaire, tubulopathies).
- Une **pathologie cardio-pulmonaire** (cardiopathies congénitales, insuffisance respiratoire chronique, asthme traité par une corticothérapie au long cours...).

### 1.3.4. Retards staturaux de cause endocrinienne

La vitesse de croissance est très ralentie avec cassure de la courbe de croissance. Il s'agit de :

- **L'insuffisance thyroïdienne** où  $AO \ll AS < AC$  : depuis le dépistage néonatal systématique elle est devenue exceptionnelle chez l'enfant. Dans sa forme tardive, c'est la plus fréquente des causes endocriniennes où au retard statural s'associent des anomalies morphologiques (hypertrophie musculaire, infiltration cutanée), des manifestations fonctionnelles (frilosité, constipation), des manifestations psycho-intellectuelles (bradypsychie, stagnation des acquisitions). Les dosages hormonaux permettent le diagnostic et le traitement substitutif permet un rattrapage statural, sauf dans les formes vues tardivement.
- **L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing** qui est exceptionnel chez l'enfant et se traduit par un retard de croissance avec obésité de topographie facio-tronculaire, vergetures pourpres et hypertension artérielle. Il peut être d'origine tumorale (hypophysaire ou surrénalienne) ou thérapeutique puisqu'une corticothérapie prolongée lors de la croissance « gomme » le pic de croissance staturale et provoque ainsi une réduction de la taille finale attendue.
- **L'insuffisance hypophysaire somatotrope** : les signes cliniques sont un aspect poupin, une masse musculaire peu développée, une adiposité du tronc, un développement psychomoteur et intellectuel normal, un retard pubertaire. Dans ce cas  $AO \ll AS < AC$ . Ce déficit est idiopathique dans 70% des cas ou organique (tumeur cérébrale, radiothérapie cérébrale, traumatisme crânien, méningite, tuberculose...). Le diagnostic s'appuie sur la mise en évidence d'un déficit en GH par des épreuves dynamiques de stimulation. Le traitement repose sur l'administration de l'hormone de croissance, dont l'efficacité dépend de la précocité de l'administration. Il y a généralement une reprise de la croissance mais le rattrapage est souvent incomplet.

## 1.4. ESTIMATION DU RETARD DE CROISSANCE

Outre la comparaison de la taille et du poids de l'enfant par rapport aux courbes de Sempé, l'estimation du retard de croissance peut se faire par le calcul des z scores à partir de la formule suivante :

$$Z \text{ score} = \frac{(\text{Mesure individuelle}) - (\text{Médiane de la population de référence})}{\text{Ecart type de la population de référence}}$$

La taille et le poids suivant une distribution normale, c'est-à-dire exprimée en moyenne  $\pm$  écart type, nous avons pu substituer la moyenne à la médiane.

- Le **z score taille pour âge** (= z score T), permet de comparer la taille d'un individu à la taille moyenne de la population du même âge chronologique. Un z score taille négatif indiquera une taille inférieure à la médiane, tandis qu'un z score taille positif correspondra à une taille supérieure à cette médiane. Il y a retard de croissance quand ce z score taille est inférieur à -2.

Nous pouvons également calculer :

- le **z score poids pour âge** (z score P),
- le **z score poids pour taille** (z score PT) qui permet d'évaluer l'intensité du retard ou du surplus de poids par rapport à la taille.

Plus le Z score est proche de zéro et plus le paramètre étudié est proche de la "normalité". Un z score négatif indique que le paramètre étudié se situe en deçà de la moyenne.

## 2. LE ZINC

Un développement et une croissance normale dépendent d'un apport protéo-énergétique suffisant et de la disponibilité d'une grande variété de minéraux traces (zinc, magnésium, potassium, manganèse, cuivre, sélénium...). De nombreuses études sur l'animal ont montré que lorsque ces minéraux ne sont pas présents dans l'alimentation en quantité suffisante, la croissance cesse et d'autres symptômes de déficits se développent [9]. Parmi ces minéraux traces, le zinc est celui ayant l'impact le plus important [42]. Nous ne développerons dans ce chapitre que les interactions entre zinc et croissance. Les autres implications du zinc seront seulement citées.

### 2.1. SOURCES ALIMENTAIRES DU ZINC ET FACTEURS MODIFIANT SON ABSORPTION

Les sources nutritionnelles du zinc sont les aliments riches en protéines (coquillages, viandes et foie), les céréales, les volailles, les légumes secs, les cacahouètes [30], le zinc étant plus disponible pour l'organisme si l'aliment est d'origine animale. Les légumes

verts, le sucre, les fruits et les boissons sont assez pauvres en zinc. La teneur de l'eau est variable, les eaux de sources étant plus pauvres que les eaux de distribution [11].

Certaines substances contenues dans les aliments peuvent affecter la biodisponibilité du zinc en modifiant son absorption intestinale [35].

- Les phytates, l'oxalate, certains constituants des fibres alimentaires, les phosphopeptides provenant de la digestion de la caséine, le fer ferreux, le calcium, le cuivre, le cadmium inhibent cette absorption, ainsi que l'alcool s'il est consommé durant une longue période. La plupart des auteurs pensent que les phytates sont les plus importants inhibiteurs de l'absorption du zinc. Or ils sont présents dans de nombreux produits alimentaires dérivés de plantes (graines entières de céréales, légumes) qui sont la base de l'alimentation dans certains pays. Les phytates complexent le calcium et le zinc à pH alcalin formant des complexes insolubles qui ne sont pas absorbés au niveau intestinal.
- Les substances facilitant l'absorption du zinc sont : les protéines animales digestibles, l'histidine et la cystéine, les citrates et picolines.

Nous voyons donc que beaucoup d'aliments peuvent réduire l'absorption du zinc. L'absorption du zinc pris seul est de 60 % alors qu'au cours d'un repas elle s'abaisse à 20-30 % selon sa composition [11].

## 2.2. APPORTS RECOMMANDÉS

L'apport quotidien en zinc doit compenser les pertes soit 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  par les urines et 0,5 mg/jour par la sueur chez l'adulte. De plus 250  $\mu\text{g}/\text{jour}/\text{kg}$  de gain de poids est requis. Il s'agit de besoins physiologiques, ne correspondant pas nécessairement à l'apport alimentaire requis qui est influencé par les mécanismes d'absorption et de biodisponibilité du métal [38].

Les apports recommandés chez l'enfant par la RDA (Recommended Dietary Allowances, 1989) sont de 5 mg/j chez le bébé, de 10 mg/j chez l'enfant âgé de 1 à 10 ans, et de 15 mg/j chez les grands enfants [30].

## 2.3. RÔLES DU ZINC ET CAUSES D'UN DÉFICIT

### 2.3.1. Rôles du zinc

Le déficit en zinc chez l'homme a été décrit pour la première fois par Prasad et al en 1961 lors d'une étude chez des adolescents mâles d'un village Egyptien. Halsted et al ont quant à eux conduit leur étude chez des adolescents iraniens (garçons et filles) présentant un retard de croissance. Ces enfants souffraient de sévères retards de croissance, d'une maturation sexuelle retardée, et dans la plupart des cas d'un déficit en fer. Les taux plasmatiques en zinc étaient également réduits, et les mesures des cinétiques du zinc étaient en accord avec un déficit en zinc.

Ils concluent que le traitement par le zinc et un apport adéquat des autres nutriments stimulent mieux la croissance linéaire, la maturation sexuelle et le développement des

caractères sexuels secondaires qu'un traitement uniquement diététique avec ou sans apport de fer. Le déficit en zinc est un problème nutritionnel fréquent de par le monde et généralement associé à la pauvreté et à la consommation d'aliments pauvres en zinc biodisponible (viande rouge) et riches en aliments contenant des phytates [35].

Depuis a été établi le rôle du zinc sur :

- La croissance et la fonction sexuelle.

Il existe une interconnexion complexe entre le zinc, la fonction gonadique et l'axe GH-IGF1 [27] (*figure 1-1*). Le zinc est le cofacteur de plus de 200 métalloenzymes dont plusieurs sont impliquées dans la synthèse de l'ADN et des protéines comme la thymidine kinase, les ADN et ARN polymérase. Il régule donc la croissance et le développement cellulaire, la synthèse de l'ADN et des protéines, le métabolisme énergétique, le taux d'hormones, la transcription des gènes et le métabolisme des facteurs de croissance [27].

- L'intégrité de la peau et la cicatrisation [2].
- L'immunité à médiation cellulaire, défense générale de l'hôte [2].
- Le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires et des muqueuses [42].
- Le développement cérébral [41].

### 2.3.2. Causes d'un déficit en zinc dans le cadre d'un retard de croissance

Les causes possibles sont [34] :

- **Une carence au niveau de l'apport (++)** : alimentation pauvre en zinc biodisponible, présence de phytates et de fibres diminuant l'absorption du zinc au niveau intestinal, présence d'autres éléments entrant en compétition avec le zinc lors de son absorption intestinale (fer en quantité excessive).
- **Une perte excessive (±)** : hémorragies chroniques dues à des infestations parasitaires comme la schistosomiase... , lésions cutanées exsudatives chez les grands brûlés, les patients atteints de dermatoses extensives, pertes intestinales dans les diarrhées chroniques, l'entéropathie exsudative, la maladie de Crohn... , infections comme une pneumonie, une tuberculose, une septicémie chronique, excès de transpiration à cause d'un climat chaud, utilisation de certains médicaments comme les diurétiques ou les corticoïdes.
- **Une augmentation des besoins (+++)** : comme pour tous les éléments traces, les besoins sont supérieurs lors des phases de croissance rapide comme la petite enfance et l'adolescence.

## 2.4. CONSÉQUENCES D'UN DÉFICIT

Durant les périodes de croissance rapide, les besoins en zinc sont particulièrement élevés, le déficit en zinc touche donc majoritairement les bébés et les enfants [6].

Les **femmes enceintes** sont un groupe à risque en ce qui concerne le déficit en zinc. Une carence en zinc chez la femme enceinte peut entraîner chez la mère une augmentation des risques d'avortement spontané, de toxémie gravidique, d'anémie réfractaire, de

prolongation anormale de la gestation et des difficultés lors de l'accouchement. Pour le fœtus il y a risque d'hypotrophie et de malformations [11].

Chez les **bébés**, il existe un déficit acquis, connu également sous le nom d'acrodermatitis transitoire qui apparaît chez des enfants en bonne santé dont l'apport en zinc à partir de lait en poudre ou de lait maternel est faible. En ce qui concerne le lait maternel, la concentration en zinc diminue tout au long de la période d'allaitement et varie d'une femme à l'autre, les variations interindividuelles pouvant varier de 1 à 4, ce qui explique que certains bébés ont un faible apport pendant plusieurs mois. Les symptômes (diarrhées, dermatoses, perte d'appétit, irritabilité, signes neurologiques) apparaissent à l'âge de 3 à 4 mois chez les enfants nés à terme et 1 mois plus tôt chez les enfants prématurés. Les stocks prénataux sont donc épuisés après cette période et les bébés deviennent alors dépendants des apports extérieurs [34]. Chez le nourrisson les symptômes d'un déficit en zinc sont donc en premier lieu des diarrhées et des dermatoses, puis une perte d'appétit, une irritabilité et des signes neurologiques.

Le tableau clinique d'un déficit en zinc chez l'**enfant** est remarquablement constant dominé par un retard de croissance [38]. La carence en zinc associe habituellement :

- Un retard de croissance important qui va généralement de pair chez l'adolescent avec un retard pubertaire se manifestant chez les garçons par un hypogonadisme avec atrophie testiculaire.
- Une anorexie profonde avec une modification du goût.
- Des lésions cutanées variables selon l'importance et la durée du déficit. Il peut s'agir d'un retard de cicatrisation des plaies dans les cas modérés, d'une para kératose importante au niveau des parties exposées dans les cas plus évolués ou d'une dermatite exfoliative périorificielle et des extrémités caractéristique de l'Acrodermatitis Entéropathica. Elles peuvent s'accompagner d'une perte des phanères (cils et sourcils) et d'alopécie.
- Des lésions oculaires, à type photophobie et de diminution de l'adaptation à l'obscurité.
- Une diarrhée prolongée.
- Une susceptibilité accrue aux infections, particulièrement à candida, par dysfonctionnement immunitaire secondaire (lymphocytes T).

Une altération de l'humeur, des troubles du comportement, des troubles neurologiques variés (tremblements, nystagmus, baisse de la concentration) se retrouvent également lors d'un déficit en zinc [20].

## 2.5. RÔLE DU ZINC DANS LA CROISSANCE

Au cours de la grossesse, le rôle du zinc sur le maintien de la structure des membranes biologiques, sur la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et sur le métabolisme des acides gras essentiels, fait de lui un micronutriment extrêmement important. Il existe un lien

étroit entre le statut en zinc et une croissance fœtale normale, un faible taux en zinc chez la mère pouvant être associé à un retard de croissance intra utérin avec faible poids de naissance chez l'enfant [42].

Le zinc a également un rôle crucial tout au long de l'enfance en participant à la croissance, le déficit en zinc affectant le fonctionnement de l'hormone de croissance [42].

### 2.5.1. Action du zinc sur l'axe somatotrope

Le zinc est un facteur limitant dans la régulation de la croissance, en modulant à la fois la libération de la GH et son action [27] (*cf. fig. 1-1*). L'IGF1 et l'anorexie sont d'autres médiateurs probables de l'inhibition de la croissance [9]. Le résultat d'un déficit en zinc est donc une diminution de la production de GH et / ou d'IGF1 entraînant un déficit partiel en GH conduisant à un retard de croissance [27].

Par quels mécanismes le zinc induit-il un retard de croissance ?

- La présence de zinc est indispensable à la **synthèse de l'ADN** [30].

En effet, certaines enzymes nécessaires à cette synthèse nécessitent du zinc. C'est le cas de l'ADN polymérase et de la thymidine kinase. La liaison avec l'ion  $Zn^{2+}$  est essentielle à l'action de l'ADN polymérase et l'activité de cette enzyme chez des embryons de rats déficitaires en zinc est moindre par rapport à celle du groupe contrôle. La thymidine kinase permet quant à elle la transformation de la thymidine en déoxythymidine monophosphate précurseur de l'ADN. Le défaut de cette enzyme porte atteinte à cette synthèse et un déficit en zinc diminue l'incorporation de thymidine lors de la synthèse de l'ADN. Chez l'animal les malformations congénitales résultant d'un déficit en zinc pourraient être dues à une synthèse de l'ADN défectueuse.

Un déficit alimentaire en zinc peut donc altérer la synthèse de l'ADN entraînant ainsi un retard de croissance.

- Le zinc joue également un rôle dans la **synthèse de l'ARN** [30].

C'est l'ARN polymérase qui permet la transcription de l'ADN en ARN. L'ARN polymérase catalyse l'assemblage de 4 ribonucléosides tri phosphates en présence du modèle d'ADN, de zinc intrinsèque et de magnésium extrinsèque. Chez E. Coli, l'ion zinc intrinsèque permet la reconnaissance spécifique du site promoteur à partir duquel va débiter la transcription et l'initiation de la synthèse de l'ARN. Le déficit en zinc n'altère pas le contenu total de la cellule en ARN, mais change la composition de l'ARN messager. De ce fait, dans un système où il y a un déficit en zinc, les protéines se retrouvent soit en plus petite quantité, soit sont absentes par rapport à un système où le zinc est présent en quantité suffisante.

Le zinc se lie à des récepteurs protéiques appelés « protéines à doigts de zinc ». Ces « doigts », stabilisés par des liaisons de coordination entre un atome de zinc et soit deux histidines et deux cystéines, soit quatre cystéines [22], sont des domaines en forme de boucle où s'établirait la liaison avec l'ADN. Cette liaison est impliquée dans la régulation des gènes et est nécessaire à l'amélioration de la transcription de gènes spécifiques [30].

Le récepteur des hormones stéroïdes est une protéine à doigts de zinc :

[Illustration sous droit]



Figure 1 - 3 : récepteur des hormones stéroïdes, d'après Ploysangam [30].

Il est composé d'un seul polypeptide et comporte 3 domaines (*fig. 1-3*) : un domaine N terminal, un domaine central et un domaine C terminal. Le domaine N terminal est responsable de l'activation de la transcription. Le domaine central contient 2 ions zinc liés à de la cystéine (formation d'un complexe tétraédrique) et dirige la liaison de la séquence spécifique de l'ADN au récepteur. Le domaine C terminal contient un site de liaison pour les hormones. Lorsque les hormones stéroïdes essentielles à la régulation de la transcription de l'ADN entrent dans la cellule, elles se lient à leur récepteur spécifique dans le cytoplasme, et entrent dans le noyau. Ce complexe hormone-récepteur peut se lier à l'ADN par les doigts à zinc, réguler le séquençage de l'ADN et moduler la transcription de gènes spécifiques. Les hormones glucocorticoïdes peuvent induire la transcription du gène de l'hormone de croissance. Dans un déficit en zinc ces hormones ne peuvent plus se lier à leur récepteur, ce qui entraîne un retard de croissance dû à une altération physiologique et fonctionnelle de la GH et des somatomédines. De plus, le retard de croissance observé dans le déficit en zinc peut être en relation, soit avec une diminution de l'activité de la somatomédine C, soit avec une résistance à la GH [30].

Le zinc affecte donc le métabolisme de la GH, et lors d'un déficit en zinc chez des enfants de petite taille, nous notons un déficit en GH [27]. Une supplémentation par le zinc permet chez ces enfants sans autres problèmes que l'hypozincémie, d'améliorer la vitesse de croissance, la concentration sérique en zinc et en GH (Lifshitz et al). D'autres auteurs retrouvent cette amélioration de la vitesse de croissance chez les garçons et non chez les filles (Castillo-Duran et al : étude chez des enfants et adolescents chiliens). Une amélioration des concentrations en IGF1 se retrouve également dans certaines études (Ghavami-Maibodi et al : étude chez des enfants du Guatemala de petite taille). En effet, le zinc a un rôle important dans la synthèse protéique et son déficit peut porter atteinte à la synthèse de l'IGF1 en diminuant l'expression du gène hépatique de l'IGF1. La diminution de l'expression de ce gène induite par le déficit en zinc pourrait résulter d'une diminution du nombre de récepteurs à la GH au niveau du foie, et / ou à une diminution au niveau du sérum de la protéine liant la GH, la GHBP (Growth Hormon Binding Protein). Ce mécanisme a été proposé pour expliquer le retard de croissance induit par un déficit en zinc.

- Lors d'un déficit en minéraux de l'alimentation chez l'animal, nous notons une **anorexie**, bien que le manque d'un élément spécifique dans l'alimentation usuelle ne puisse être détecté au goût. Or dans ce type de déficit alimentaire, l'animal réduit sa ration bien avant qu'un état de déficit réel n'apparaisse. Ceci suggère l'existence

d'un mécanisme détectant le déficit et induisant une anorexie lors du déficit d'apport en minéraux [9].

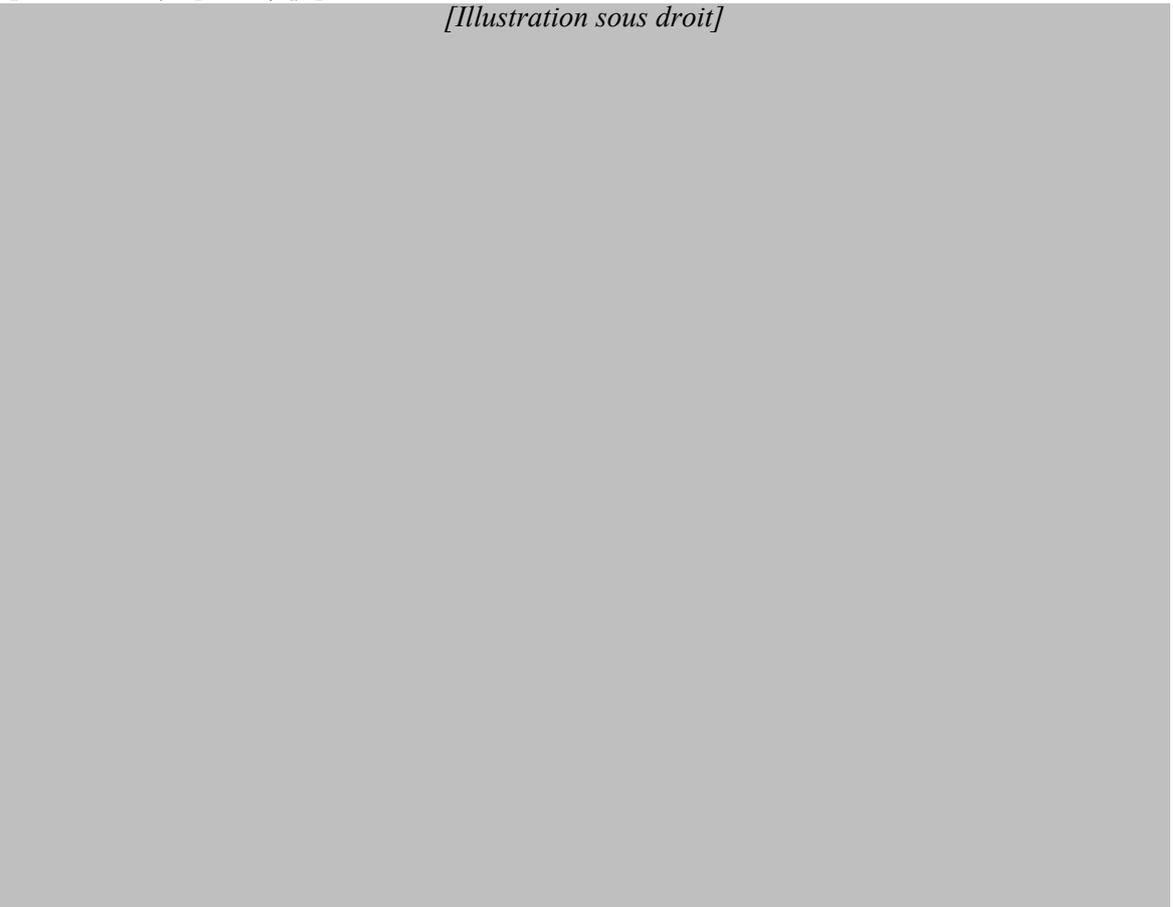
En ce qui concerne le zinc, de faibles apports en nourriture contribuent à de faibles apports en zinc entraînant un déficit en zinc [27]. Ce déficit peut être la cause d'une altération du goût et de l'odorat et d'une diminution de l'intérêt pour la nourriture, ce qui conduit à une diminution de l'apport en énergie et en protéines. Le déficit en zinc peut également entraîner une altération physiologique de la langue et des autres muqueuses de la bouche.

Le zinc peut aussi affecter le contrôle de l'appétit en agissant directement sur le système nerveux central, altérant la réponse des récepteurs de la norépinéphrine, de la dopamine, de la sérotonine, de l'acide gamma amino butyrique et des opiacés.

Le retard de croissance dans le déficit en zinc résulte donc en partie d'une diminution de l'apport en énergie et en protéines, entraînant une anorexie induite par le zinc lui-même. Un déficit en zinc est donc par lui-même responsable du retard de croissance.

La figure 1.4 nous montre le mécanisme possible de l'inhibition de la croissance induite par le zinc (Mg et K) [9].

*[Illustration sous droit]*



**Figure 1 - 4 : mécanisme possible de l'inhibition de la croissance par le zinc, le magnésium et le potassium d'après Clause et Dorup**

Nous avons donc vu que le déficit en zinc affecte le métabolisme de la GH, mais inversement, la GH affecte le métabolisme du zinc [27]. Des changements dans la concentration en GH influencent ou sont associés à des changements de la concentration

en zinc dans le sang, les urines et autres tissus. La moyenne de concentration en zinc dans le plasma et l'urine diminue chez des patients déficitaires en GH après un traitement par la GH. Suite à une adénomectomie chez des patients présentant une acromégalie, la concentration en zinc augmente dans le plasma et diminue dans les urines. Ceci reflète une balance négative et un déficit chronique en zinc chez des patients déficitaires en GH et traités au long terme par de la GH ou chez des patients avec une acromégalie non traitée, et suggère un accroissement des besoins en zinc durant le rattrapage de la croissance ou durant une croissance accélérée par de la GH.

### 2.5.2. Action au niveau osseux

Une bonne croissance du squelette et un bon développement nécessitent une alimentation équilibrée chez les adolescents en période péri pubertaire [23]. Environ la moitié de la masse osseuse est en effet accumulée aux alentours du pic de croissance. Des apports alimentaires suffisants, notamment en calcium, influence ce dépôt osseux.

La présence d'une grande quantité de zinc au niveau osseux suggère qu'il joue également un rôle important dans le développement du squelette. Le déficit expérimental en zinc chez l'animal cause des changements considérables dans la différenciation des cellules ce qui altère la maturation osseuse. L'activité de croissance épiphysaire chez des rats nourris avec une alimentation déficitaire en zinc est insuffisante si nous comparons à des animaux nourris normalement ou supplémentés en zinc [27]. Prasad et al dans leur première observation d'un déficit en zinc chez des garçons adolescents, ont noté que l'âge osseux était abaissé de manière marquée. En fait une alimentation contenant un déficit marginal en zinc peut limiter la croissance du squelette chez certains bébés, enfants et adolescents et dans ce cas, le retard de maturation du squelette a plus de chance d'apparaître juste après une période de croissance rapide.

Le rôle du zinc au niveau du squelette inclut la réplication cellulaire et la différenciation des chondrocytes, ostéoblastes et fibroblastes [27].

Les fibroblastes sont responsables de la production de **collagène** et de **chondroïtine-4-sulfate**, substances agissant comme des éléments de structure du tissu osseux et dont la synthèse est stimulée par le zinc. La synthèse du collagène est réduite chez les rats et les humains déficitaires en zinc, mais nous ne savons pas exactement par quel mécanisme le zinc agit sur cette synthèse.

L'**ostéocalcine** est une protéine osseuse synthétisée par les ostéoblastes et, en dehors du collagène, c'est la protéine la plus abondante. Nakamura et al ont observé un taux élevé d'ostéocalcine après une supplémentation par le zinc chez des enfants de petite taille et déficitaires en zinc. Par contre Fons et al ne trouvent pas de changement au niveau de l'ostéomalacie.

La **phosphatase alcaline** est une enzyme produite principalement par les ostéoblastes et sa fonction majeure est de permettre le dépôt de calcium au niveau des diaphyses des os. Le zinc est un composant de la structure de la phosphatase alcaline. Le zinc accumulé dans le tissu de la diaphyse stimule les ostéoblastes. Une diminution des taux de la phosphatase alcaline dans les déficits en zinc et une élévation après une supplémentation par le zinc sont également retrouvées [27]. Le zinc module également l'effet de l'IGF1 au niveau des ostéoblastes [23].

Lors d'un déficit en zinc la croissance de l'os est donc inefficace [27].

Le zinc apparaît donc comme étant un inhibiteur potentiel de la résorption osseuse aussi bien qu'un promoteur d'une bonne ossification.

## 2.6. RÔLE DU ZINC SUR LA FONCTION GONADIQUE

Depuis 1963, il est connu que le déficit en zinc peut être la cause d'hypogonadisme [27].

D'après les travaux d'Akazawa et al, le déficit en zinc chez le rat supprime directement la fonction gonadique, diminuant la synthèse hormonale au niveau des cellules de Leydig et augmentant la sécrétion pituitaire de LH et FSH par un mécanisme de feedback. Pour Martin et al, le déficit en zinc conduit à un faible taux intra testiculaire de testostérone chez de jeunes moutons.

La structure des récepteurs stéroïdiens soulève une autre possibilité d'action du zinc. Comme nous l'avons déjà vu, le récepteur des stéroïdes est une protéine à doigts de zinc. Il joue donc un rôle clé en tant que composant de ce récepteur qui se lie à l'ADN permettant ainsi la régulation de l'expression des gènes. La réduction de la sécrétion de testostérone chez l'animal présentant un déficit en zinc pourrait être due à une perte de l'efficacité de la liaison des stéroïdes à leur récepteur et à la perte consécutive de la protéine clé ou de l'enzyme médiant les réponses à la LH. Un déficit en zinc ne réduit donc pas seulement le taux en zinc dans les tissus reproducteurs, mais altère également la réponse des cellules de Leydig aux gonadotrophines et ceci peut être la cause d'un hypogonadisme primaire chez l'homme aussi bien que chez l'animal.

La 5  $\alpha$  réductase, enzyme intervenant dans le métabolisme de la testostérone, est une enzyme à zinc

Des études in vitro sur des tissus testiculaires de rats montrent une réponse augmentée de l'AMP cyclique et de la testostérone à l'HCG par l'ion zinc en présence de l'ion calcium. Cette augmentation n'apparaît pas en absence de l'ion calcium ce qui montre que le zinc agit en synergie avec le calcium dans son rôle sur la fonction testiculaire.

Des garçons de petite taille constitutionnelle (stade de Turner I ou II), présentent des taux de zinc sérique et capillaire et des taux de testostérone sérique inférieur à ceux de garçons au stade III à IV. Ces résultats suggèrent que le retard de croissance constitutionnel peut résulter d'une diminution des taux de zinc, qui en retour cause un retard dans le développement et la croissance sexuels.

Tous ces résultats nous montrent l'existence d'une interrelation entre le zinc, la croissance, la fonction gonadique et l'axe GH/IGF1 [27].

## 2.7. COMMENT ÉVALUER UN DÉFICIT EN ZINC

Il est difficile d'évaluer ce déficit et l'impact des études de supplémentation. Les concentrations tissulaires en zinc varient peu même au cours d'un déficit associé à une diminution significative, voire une cessation, de la croissance. Même en cas de déficit sévère, la réduction quantitative du zinc total est faible et les signes cliniques en cas de déficit moyen peuvent ne pas être reconnaissables [42].

**L'excrétion urinaire** est un indicateur sensible de l'apport en zinc mais non spécifique.

**Le contenu des plaquettes, érythrocytes, leucocytes neutrophiles et mononucléaires** ont été utilisés, mais il y a de sérieux doutes quant à leur utilité comme indicateur du statut en zinc [34].

**L'analyse du zinc capillaire** est délicate car ce milieu est soumis à l'influence des traitements capillaires et de nombreux facteurs : couleur de cheveux, race, sexe, lieu de prélèvement, époque de l'année... [42]. Un faible statut en zinc capillaire reflète un déficit chronique [6] mais une carence sévère peut induire une augmentation de la concentration en zinc capillaire liée à une vitesse de pousse très ralentie [29].

**Le niveau sanguin, plasmatique ou sérique** peut varier considérablement et peut être influencé par de nombreux facteurs. Malgré tout ce marqueur reste très utile pour confirmer un déficit en zinc modéré ou sévère d'autant qu'il est associé à un autre marqueur : mesure des métalloenzymes dépendant du zinc (phosphatase alcaline) ou d'un marqueur métabolique (métallothionéine). La **mesure de la métallothionéine I=MT** semble intéressante comme marqueur spécifique de la réserve en zinc. L'augmentation de la synthèse hépatique de métallothionéine I est un des principaux mécanismes par lequel le zinc est redistribué au niveau de l'organisme en réponse par exemple à un stress. Dans les états de déficit en zinc la liaison entre le zinc et la MT est réduite, alors que le taux de MT est augmenté en réponse à une infection, à un stress chez les personnes ayant un taux de zinc suffisant [42].

Des informations supplémentaires peuvent être obtenues par **l'étude de la balance nutritionnelle en zinc** [42]. En effet nous savons que lors d'apports en zinc faibles, des enfants en bonne santé sont capables de maintenir leur balance par augmentation de l'absorption et diminution de l'excrétion [34]. Mais cette balance est difficile à réaliser. Grâce à l'introduction d'isotopes stables ou radioactifs du zinc, il est possible d'étudier l'absorption, la sécrétion endogène et les échanges corporels du zinc [42].

Les essais de **supplémentation diététique par le zinc** chez les individus suspects offrent la meilleure opportunité d'évaluer l'existence d'un déficit préalable [42]. D'après Hambidge, « si la supplémentation est associée à une réponse physiologique ou clinique, cette approche peut fournir la preuve d'un état préexistant de déficit en élément trace » [21].

## 2.8. EFFETS D'UNE SUPPLÉMENTATION PAR LE ZINC

Nous retrouvons *pages 28 à 30*, le résumé des différentes études de supplémentation citées dans ce paragraphe (*tableau I-I*).

Tableau I - I : tableau récapitulatif de différentes études de supplémentation par le zinc.

RÉFÉRENCES	POPULATIONS ÉTUDIÉES	TYPE DE TEST	DOSE ET DURÉE	EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION
SIMMER K 1988  [37]	Bangladesh, malnutrition (2 cas de marasmes, 8 cas de kwashiorkor, 13 cas de carences protéo énergétiques sévères) 25 enfants, Age ; 12 à 96 mois, Taille/âge : ≈ 80%, Poids/ âge ≈ 47%, Poids/taille ≈ 68%.  2 groupes : 12 enfants supplémentés en zinc, 11 enfants non supplémentés. Réhabilitation nutritionnelle des 2 groupes. Incidence de la tuberculose identique dans les 2 groupes.	Contre placebo.	Zinc : 50 mg/j ou 10 mg/kg/j si poids < 5kg (ZnSO <sub>4</sub> ).  2 semaines.	Dans le groupe testé, après réhabilitation nutritionnelle, les enfants supplémentés en zinc ont un gain de poids supérieur à ceux des enfants non supplémentés
GIBSON R 1989  [14]	Ontario, Canada. 60 garçons, Age : 60 à 84 mois, Taille < 15 <sup>e</sup> percentile, Milieu socio-économique variable, Bonne santé apparente.	Contre placebo. 30 paires.	Zinc : 10 mg/j (ZnSO <sub>4</sub> ).  12 mois.	Amélioration du z score taille uniquement chez les garçons présentant une [zinc capillaire] initiale < 1,68 μmol/l (=110μg/g) et une agueusie.  Pas d'augmentation de l'apport en énergie et nutriments, des scores de capacité d'attention, de la zincémie et de la [zinc capillaire].
WALRAVENS P 1989  [39]	Denver, USA, faible niveau socio-économique. 57 enfants,, Age : de 8 à 27 mois. Admission si entre les 2 premières visites : -déclin de 20 percentiles ou + au niveau du poids avec un poids < 10 <sup>e</sup> percentile, -ou si croissance < 10 <sup>e</sup> percentile et déclin de 20 percentiles ou + du poids /taille.  Pas de causes connues au retard de croissance.	Contre placebo. 13 paires de garçons, 12 paires de filles.	Zinc : 5.7 mg/j (ZnSO <sub>4</sub> ).  6 mois.	Amélioration des z scores poids pour l'ensemble de la cohorte et pour les garçons. Pour les filles uniquement tendance. Effet significatif du traitement pour les garçons sur les z scores poids. Pas d'amélioration des z scores taille.  Pas de modification de la zincémie.  Tendance à l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline.  Pas de modification de l'apport alimentaire (énergie, protéines, zinc)

Tableau I - I suite : tableau récapitulatif de différentes études de supplémentation par le zinc.

RÉFÉRENCES	POPULATIONS ÉTUDIÉES	TYPE DE TEST	DOSE ET DURÉE	EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION
WALRAVENS P 1992  [40]	19è arrondissement de Paris, faible niveau socio-économique. 57 enfants : 30 garçons et 27 filles, Age : de 4 à 9 mois, Bébés nourris au sein, avec un début d'altération de la croissance.	Contre placebo. 25 supplémentés (15 garçons et 10 filles), 32 placebo( 15 garçons, 17 filles).	Zn : 5mg/j (ZnSO4 ).  3 mois.	Amélioration de la taille et des z scores taille. Meilleur gain de taille pour groupe supplémenté par rapport au groupe placebo des garçons / aux filles.  Amélioration du poids, du gain de poids supérieure pour le groupe supplémenté, et chute des z scores poids moins marqué que pour le groupe placebo.
NAKAMURA T 1993  [25]	Japon. 21 enfants prépubères : 11 garçons et 10 filles, Age : de 40 à 72 mois, Z scores taille/âge < -2 DS, Clearance au zinc >20 ml/kg/h (déficit faible à modéré en zinc).  Absence de désordres endocriniens.	Contre placebo. 10 paires.	Zinc : 5mg/kg/j (ZnSO4).  6 mois.	Amélioration de la taille en DS et de la vitesse de croissance linéaire. Amélioration de la [IGF1] plasmatique. Amélioration de la zincémie.  Amélioration de l'apport calorique.  Amélioration du métabolisme phospho-calcique.
CASTILLO-DURAN C 1994  [4]	Banlieue pauvre de Santiago du Chili. 80 enfants : 42 garçons, 38 filles, Age : de 72 à 168 mois, Taille < 5è percentile / âge, Retard de l'AO, Zincémie normale, Apports protéo-énergétique et en zinc < aux recommandations de la RDA, Retard pubertaire, Pas de maladies chroniques.	Contre placebo. 40 paires.	Zinc : 10 mg/j (ZnSO4).  12 mois.	Amélioration de la taille et des z scores taille chez les garçons et non chez les filles. Amélioration de la vitesse de croissance pour les garçons.  Pas d'amélioration des z scores poids pour âge et poids pour taille.  Même évolution du stade pubertaire du groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. Pas de modification du comportement alimentaire.

Tableau I - I suite : tableau récapitulatif de différentes études de supplémentation par le zinc.

RÉFÉRENCES	POPULATIONS ÉTUDIÉES	TYPE DE TEST	DOSE ET DURÉE	EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION
CASTILLO DURAN C 1995  [5]	Chili, faible niveau socio-économique. 68 enfants, Age : de 0 à 6 mois, Taille/ âge gestationnel <10 <sup>e</sup> percentile.  Alimentation au sein. Si gain de poids insuffisant, complément par du lait de vache en poudre.	Contre placebo. 35 supplémentés 33 placebo.	Zinc : 3mg/j (acétate).  6 mois.	Diminution de la zincémie, mais le taux est supérieur pour le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. Diminution de la [zinc capillaire] moins marquée pour le groupe supplémenté.  Amélioration de la taille, des z scores taille pour âge, identique chez les garçons et les filles. Amélioration des z scores poids pour âge, avec un meilleur rattrapage pour les filles, et si allaitement exclusivement au sein. Pas de différence avec le groupe placebo en ce qui concerne les z scores poids pour taille.
NINH NX 1996  [26]	Viêt Nam, zone rurale d'Hanoï, malnutrition. 146 enfants, garçons et filles, Age : de 4 à 36 mois, Z score Taille et Poids < -2 DS.  Risque infectieux : diarrhées, infections pulmonaires.	Contre placebo. 73 paires.	Zinc : 10 mg/j (ZnSO <sub>4</sub> ).  5 mois.	Amélioration de la taille, du poids, du gain de taille et du gain de poids (les gains sont associés de manière positive à la supplémentation). Amélioration des z scores taille et poids.  Augmentation de la [IGF1] plasmatique, corrélée avec les changements des z scores taille.  Diminution du risque infectieux.
RIVERA J 1998  [31]	Village du Guatemala. 79 enfants, Age : de 6 à 9 mois.  Haut pourcentage de diarrhées.	Contre placebo. 45 supplémentés, 44 placebo.	Zinc : 10mg/j (ZnSO <sub>4</sub> ).  de 4 à 8 mois.	Amélioration des z scores taille pour âge des enfants dont ce z score initial est <-2DS.

La moitié des enfants de moins de 5 ans vivant dans les pays en voie de développement présente un retard de croissance staturale dont la cause essentielle est une malnutrition protéo-énergétique et notamment un déficit en certains nutriments tel le zinc.

Chez les enfants malnutris le risque infectieux est élevé, ce qui pourrait être du, au moins en partie, à une déplétion en zinc [26].

Toute la difficulté réside dans l'estimation du statut en zinc. En effet il n'existe pas d'index acceptable pour déterminer ce statut, d'où la nécessité de montrer une réponse favorable à la supplémentation, pour affirmer que l'alimentation est adéquate ou déficitaire en zinc [5].

Ninh et al [26] ont étudié des enfants vietnamiens malnutris, âgés de 4 à 36 mois, présentant un retard de croissance (z scores taille pour âge < -2 DS). Après supplémentation de ces enfants par du zinc (10 mg/jour), ils ont obtenu une amélioration de la taille et du poids avec augmentation des z scores correspondant, une diminution du risque infectieux et une augmentation des concentrations sériques en IGF1. Leurs résultats montrent que le déficit en zinc peut limiter la croissance chez des enfants malnutris. L'augmentation de la vitesse de croissance résultant de la supplémentation étant associée à une augmentation des taux plasmatiques d'IGF1, nous pouvons dire que les effets sur la croissance de la supplémentation par le zinc seraient médiés par les changements du taux d'IGF1 circulant.

Dans une étude réalisée à Santiago du Chili sur des enfants âgés de 6 à 14 ans dont la taille était inférieure au 5<sup>e</sup> percentile, qui présentaient un retard osseux, et avaient des apports protéo-caloriques inférieurs aux recommandations de la RDA, Castillo Duran et al, 1994 [4], concluent à une amélioration de la taille, des z scores taille et de la vitesse linéaire uniquement chez les garçons.

Nous retrouvons cette notion d'une supplémentation en zinc plus efficace chez les garçons que chez les filles dans différentes études. Walravens et al, 1989 [39], ont étudié à Denver, le cas d'enfants âgés de 8 à 27 mois présentant un retard du gain de poids précédant un retard au niveau du gain de taille. Le retard de ces enfants au niveau du poids était donc plus avancé qu'au niveau de la taille. Ils ont mis en évidence, après supplémentation par le zinc, une amélioration significative des z scores poids chez les garçons et seulement une tendance à l'amélioration chez les filles. Dans une autre étude réalisée sur des bébés parisiens nourris au sein, âgés de 4 à 9 mois et présentant un début d'altération de la croissance, Walravens et al, 1992 [40] retrouvent une amélioration de la croissance linéaire uniquement chez les garçons. Dans ces deux études, les enfants provenaient de familles de faible niveau socio-économique.

Castillo Duran et al, 1995 [5] quant à eux, lors d'une étude sur des nouveau-nés chiliens de petite taille par rapport à leur âge gestationnel (<10<sup>e</sup> percentile), montrent que la supplémentation en zinc entraîne une amélioration des z scores poids avec un meilleur rattrapage du poids chez les filles. L'amélioration des z scores taille est identique quel que soit le sexe.

Nakamura et al [25] ont observé lors d'une étude de supplémentation en zinc de garçons et de filles japonais pré-pubères, dont la moyenne de z scores taille était inférieure à -2DS, une amélioration de la vitesse de croissance, de la zincémie, de la concentration plasmatique en IGF1, et également une amélioration de l'apport calorique. Ceci corrobore l'hypothèse selon laquelle une carence en zinc peut être à l'origine d'un faible appétit, voire d'une anorexie. Ce résultat ne se retrouve pas dans toutes les études

puisque Castillo Duran, 1994 par exemple, ne trouvent pas de modification du comportement alimentaire chez des enfants de 6 à 14 ans vivant dans la banlieue pauvre de Santiago du Chili et présentant un retard de croissance similaire [4].

Rivéra et al [31], lors d'une étude au Guatemala, sur des enfants âgés de 6 à 9 mois, d'origine socio-économique pauvre, présentant un faible apport alimentaire et un déficit en zinc concluent que, seuls les enfants présentant au départ un retard de croissance, voient une amélioration de leur z score taille après une supplémentation par le zinc.

Gibson et al, 1989 [14], démontrent qu'il existe chez les garçons de petite taille, un syndrome de croissance limitée par un déficit en zinc lorsque ces enfants ont au départ une concentration en zinc capillaire inférieure à 1,68  $\mu\text{mol/l}$  (soit 110  $\mu\text{g/g}$ ). En effet lors de leur étude sur des garçons âgés de 5 à 7 ans, originaire de l'Ontario et présentant une taille <15<sup>e</sup> percentile, seuls ceux dont la concentration capillaire en zinc était inférieure à 1,68  $\mu\text{mol/l}$  ont vu une amélioration de leur z score taille.

En fait d'après Walvarens et al, 1992, le zinc n'a pas d'effet pharmacologique par lui-même sur la croissance, et l'augmentation de la vitesse de croissance lors d'une supplémentation par le zinc résulterait de la correction d'un déficit préexistant. Ils remarquent également que les effets d'une supplémentation par le zinc sont souvent plus prononcés chez le garçon que chez la fille, ce qui semble indiquer une sensibilité plus importante des garçons au déficit en zinc. L'augmentation de la vitesse de croissance pourrait provenir d'une augmentation de l'appétit ou d'une meilleure utilisation des nutriments pour la synthèse des tissus [40].

Toutefois, la thérapie par le zinc devrait être réservée aux états de déficit en zinc documentés car elle possède des effets indésirables : nausées, vomissement, diarrhées, fièvre, hypercholestérolémie avec diminution plasmatique des HDL [27]. De plus le zinc interfère avec l'absorption d'autres cations, comme le cuivre ce qui peut provoquer à long terme une anémie microcytaire et hypochrome sidérorésistante [38].

Nous avons vu que le zinc intervient dans la croissance par différents mécanismes. Plusieurs études, essentiellement réalisées sur des populations défavorisées (faible niveau socio-économique, malnutrition), ont montré un statut en zinc marginal chez les enfants présentant un retard de croissance, ainsi que des effets bénéfiques d'une supplémentation par le zinc.

Le but de ce travail a été l'étude du statut en zinc chez des enfants présentant un retard de croissance, toute étiologie confondue dans une population française non sélectionnée par son niveau socio-économique, ni par sa carence en zinc.

## Chapitre 2

# MATERIEL ET METHODE

## 1. PRESENTATION DES SUJETS

### 1.1. POPULATION TESTEE

Les sujets sont des enfants venus consulter pour petite taille dans le service de pédiatrie du CHU de Grenoble, entre 1989 et 1994. L'étude a porté sur 130 enfants et adolescents (81 garçons et 49 filles) ayant une taille inférieure ou égale à deux déviations standards (2DS) par rapport à la moyenne. La taille moyenne en fonction de l'âge a été déterminée d'après les courbes de Sempé de 1974 [36]. Ces enfants venaient pour la plupart consulter pour la première fois et les mesures ainsi que les prélèvements ont été effectués avant tout traitement.

Les caractéristiques de chaque enfant sont regroupées en *annexe II*. Le tableau suivant nous indique l'âge de ces enfants.

	GARÇONS	FILLES
NOMBRE	81	49
MOYENNE D'AGE	125	113
ECART-TYPE	49	44
MEDIANE	130	124
MINIMUM	9	7
MAXIMUM	204	172

Tableau II - I : âge en mois des sujets étudiés.

Les étiologies du retard de croissance des enfants étudiés sont classées par ordre décroissant de fréquence dans le tableau suivant. En *annexe II*, celles-ci sont représentées par le numéro leur correspondant dans le *tableau II-II*.

Pour chaque enfant, le retard de croissance peut avoir plusieurs origines. Nous pouvons par exemple trouver un retard de croissance et de maturation essentiels d'origine génétique à début intra-utérin, ce qui explique que le total est supérieur au nombre d'enfants.

N°	ETIOLOGIES	GARÇONS	FILLES	TOTAL
1	Retard de croissance et de maturation essentiel	44	16	60
2	Origine génétique	13	12	25
3	Retard de croissance à début intra-utérin	12	9	21
4	Déficit en GH Total=4a, Partiel=4b, non précisé=4	12	6	18
5	Retard constitutionnel	3	6	9
6	Anorexie	3	1	4
7	Syndrome de malabsorption	3	0	3
8	Dysrégulation sécrétoire nocturne	2	1	3
9	Syndrome de Turner	0	3	3
10	Séquelle d'embryopathie alcoolique	0	2	2
11	Puberté avancée	0	2	2
12	Régime alimentaire mal adapté	0	2	2
13	Nanisme constitutionnel extrême de Silver Russel	1	0	1
14	Syndrome de Demorsier Kalmar = hypogonadisme hypogonadotrophique	1	0	1
15	Origine psychosociale	0	1	1
16	Déficit thyroïdienne partiel	1	0	1
17	Cause inconnue	3	4	7
	<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>61</b>	<b>156</b>

Tableau II - II : étiologies des retards de croissance des sujets étudiés.

## 1.2. POPULATIONS DE REFERENCE

- En ce qui concerne les paramètres anthropométriques, nous utiliserons comme référence les courbes de 1974 [36] et tables de 1979 [19] de Sempé et Pédrón.
- Pour la zincémie, la population de référence est une population d'enfants du Val de Marne de taille et de poids proches des moyennes nationales.
- Pour la concentration en zinc capillaire : les valeurs de référence sont celles du laboratoire de biochimie C du CHU de Grenoble.

- Les valeurs attendues de concentrations plasmatiques en somatomédine C (SMC) chez l'enfant, proviennent du service de biophysique et médecine nucléaire du CHU de Grenoble. Ils sont en fait issus de la note explicative du kit utilisé pour le dosage de la SMC (Nichols Institute Diagnostics).
- Les concentrations plasmatiques de testostérone, d'œstradiol, de sulfate de déhydroépiandrostènedione (DHAS) utilisées comme valeurs de référence sont celles de la littérature et sont issues des recherches de Forest et Bertrand [13], [17], [18].

## **2. PARAMETRES ETUDIES**

### **2.1. PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES**

Lors de la consultation, nous notons l'âge chronologique (AC). D'après une radiographie du poignet gauche nous évaluons l'âge osseux (AO), et nous déterminons l'âge statural (AS) en fonction de la taille du sujet. L'âge statural correspond à l'âge moyen d'enfants témoins ayant la même taille (*cf. courbes de Sempé en annexe I*). Le poids, la taille de chaque enfant étudié sont comparés aux courbes de 1974 et aux tables de 1979 de Sempé et Coll [36], [19]. Ces tables donnent les moyennes et écarts types de la taille et du poids en fonction de l'âge pour les garçons et les filles, et ceci de 6 mois en 6 mois. Les valeurs intermédiaires ont été estimées par interpolation linéaire ce qui a permis de calculer :

- les z scores taille pour âge (ou z scores poids pour âge (ou z scores poids), les z scores poids pour taille, exprimés en Déviations Standards (DS),
- l'Indice de Masse Corporelle ( $IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$ ) ainsi que le rapport poids / taille.

### **2.2. PARAMETRES BIOLOGIQUES**

Lors de la consultation nous avons effectué un prélèvement de sang et de cheveux. Le bilan biologique comprend le dosage du zinc capillaire ainsi que les dosages plasmatiques :

- du zinc ou zincémie en Biochimie C,
- de la somatomédine C (SMC) en Médecine Nucléaire,
- de la testostérone pour les garçons, de l'œstradiol pour les filles, du DHAS pour les enfants des deux sexes, en Biochimie A.

#### **2.2.1. Dosage du zinc**

Tous les consommables, la vaisselle et les réactifs utilisés pour le prélèvement et le dosage sont dépourvus de zinc. Les échantillons sont placés dans des tubes en plastique.

- **Zinc plasmatique**

Recueil du sang dans des tubes héparinés, dépourvus de contamination.

Centrifugation à forte vitesse et rejet des prélèvements hémolysés, les érythrocytes étant riches en zinc.

Dilution du plasma au 1/5e dans de l'HCl, 0,1N.

Dosage par spectrométrie d'absorption atomique en flamme :

→ longueur d'onde : 213,9 nm,

→ fente : 0,7 nm,

→ brûleur standard (fente : 10 cm),

→ nébulisateur à ailettes,

→ étalonnage externe (standard à 0,5,10,20,30  $\mu\text{mol/l}$  dans HCl 0,1N).

- **Zinc capillaire**

Collecte des échantillons à partir de la région occipitale du cuir chevelu à l'aide de ciseaux en acier inoxydable.

Lavage des échantillons de cheveux par de l'acétone, de l'eau et du triton X 100 à 2% (P/V) puis double rinçage par de l'eau désionisée pour éliminer le zinc contaminant.

Séchage à l'étuve à 50°C.

Pesée.

Minéralisation dans de l' $\text{HNO}_3$  concentré (65%) à 50°C pendant une nuit.

Dilution dans de l'eau désionisée : dilution finale au 1/60<sup>e</sup>.

Dosage par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (EtAAS) : spectromètre PE 560, HGA500 (Per Kin Elmer, Norwalk CT, USA) :

→ injection:10 $\mu\text{l}$ ,

→ longueur d'onde : 213,9 nm,

→ fente : 0.7 nm,

→ tube graphite standard,

→ étalonnage externe (standard à 25,50,75,100,150,200 $\mu\text{g/l}$  dans l'eau désionisée).

	Température en °C	Rampe	Durée en seconde
Désolvatation	100	1	50
Décomposition	700	1	20
Atomisation	2200	1	

Tableau II - III : programme thermique utilisé sur le spectrophotomètre d'absorption atomique

### 2.2.2. Dosage de la SMC

Prélèvement : recueil du sang dans des tubes avec EDTA. Séparation du plasma et des cellules dans les 2 heures suivant le prélèvement. Conservation entre 2 et 8°C au maximum pendant 4 heures ou congélation après séparation. Ne pas utiliser de plasma hépariné.

- Principe de dosage : c'est un dosage radio immunologique (trousse de Nichols Institute Diagnostics)

L'anticorps utilisé a une affinité suffisamment grande pour obtenir des évaluations fiables de la SMC plasmatique même sans extraction.

La concentration de l'élément à doser (SMC) peut être quantifiée par sa capacité à rentrer en compétition avec un antigène radio marqué (SMC I<sup>125</sup>) vis à vis d'un site récepteur sur un anticorps spécifique (Ac). Une courbe est alors tracée en mesurant la réponse à des concentrations croissantes de SMC de référence. Les concentrations des échantillons testés pourront alors être comparées à cette courbe.

Pendant tout le dosage les règles de base de radio protection devront être respectées.

- Préparation et conservation : la trousse contient différents réactifs qui seront conservés entre 2 et 8°C. Avant toute utilisation ils seront portés à température ambiante.
- Le dosage : il se fait à température ambiante. Dilution des plasmas de contrôle et des plasmas des patients au 1/20<sup>e</sup> dans une solution tampon. Sont dosées l'activité totale (TC), l'activité non spécifique (NSB), la capacité de liaison maximum (Bo).

### 2.2.3. Dosages des hormones sexuelles

- **DHAS :**

Dosage directement dans le plasma après dilution dans une solution tampon.

Réalisation en parallèle d'une gamme d'étalonnage par augmentation progressive de la concentration en DHAS.

Ajout à chaque tube (plasma à tester et gamme d'étalonnage) de 100µl d'anticorps DHAS et incubation 30 min au bain-marie à 37 degrés C, puis 1 heure dans la glace. Séparation des formes libre et liée par adjonction de charbon RIA (mélange de phosphate monosodique, de phosphate disodique, de dextran et de charbon) et centrifugation 10 mn à 4000 tours/mn. Le surnageant est ensuite vidé dans des fioles de scintillation. Ajout de 10 ml de scintillant Aqualuma et comptage de toutes les fioles sur 4 mn. Détermination de la concentration en DHAS du plasma par comparaison à la gamme d'étalonnage.

- **Oestradiol, testostérone :**

Ajout du traceur radioactif correspondant à l'hormone à doser au plasma (100µl de solution à 5000 cpm/100µl). Après ½ heure de contact, extraction par 2 fois 5 ml d'éther puis évaporation à sec dans des tubes en verre. Reprise par 2,5 ml d'isooctane. Puis réalisation d'une chromatographie sur colonne de célite.

Elution de la colonne par de l'isooctane et récupération des fractions correspondant aux hormones à doser dans des tubes à hémolyse. Evaporation au speed vac. Reprise des extraits secs par 1 ml de tampon. Agitation au vortex, conservation au frais.

Réalisation d'une gamme d'étalonnage à partir d'une solution tritiée de chaque hormone à doser. Ajout à chaque tube (sauf témoins et blanc) de 100µl d'anticorps contre l'hormone à doser.

Incubation (œstradiol : 30 min au bain-marie à 37 ° C puis 30 min dans la glace, testostérone : 2 h au bain-marie 37 °C puis ¼ h dans la glace).

Séparation du libre et du lié, avec une solution de charbon RIA.

Comptage.

### **3. ANALYSE STATISTIQUE**

Pour comparer le groupe témoin aux groupes de référence, les populations masculines et féminines, nous avons utilisé différents tests statistiques :

- **Test de Student** pour la comparaison des z scores et de la concentration en SMC après transformation logarithmique, de la zincémie et de la concentration en zinc capillaire.
- **Test de Mann et Whitney** pour la comparaison de l'âge, du retard osseux, des hormones sexuelles.
- **Test du Chi carré** pour la comparaison des pourcentages.
- **Corrélations** pour déterminer l'influence de la zincémie et de la concentration en zinc capillaire sur les différents paramètres étudiés.

Nous considérons qu'il existe une différence statistique si  $p < 0,05$ .

## Chapitre 3

**RESULTATS**

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux, de graphes en barres, de nuages de points. Les caractéristiques détaillées de la population étudiée se trouvent en *annexe II*.

**1. PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES**

Ces paramètres sont résumés dans le *tableau n°III-I*.

	GARÇONS			FILLES		
	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n
AGE CHRONO (mois)	125 ± 49	130 (9 ; 204)	81	113 ± 44	124 (7 ; 172)	49
AGE OSSEUX (mois)	93 ± 47	88 (3 ; 168)	78	91 ± 39	101 (3 ; 156)	46
AGE STATURAL (mois)	94 ± 43	96 (5 ; 168)	81	85 ± 36	93 (3 ; 137)	49
RETARD OSSEUX (mois)	-30 ± 13	-31 (-64 ; 0)	78	-19 ± 15	-19 (-60 ; +24)	46
TAILLE (m)	1,22 ± 0,21	1,25 (0,64 ; 1,62)	81	1,17 ± 0,2	1,23 (0,58 ; 1,45)	49
POIDS (kg)	25,0 ± 10,4	26,0 (5,1 ; 62,0)	80	22,8 ± 8,7	24,0 (5,5 ; 47,0)	49
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,9 ± 2,4	15,8 (9,2 ; 24,0)	80	15,9 ± 2,3	15,9 (11,6 ; 22,7)	49
POIDS/TAILLE (kg/m)	19,7 ± 5,4	19,6 (7,1 ; 38,3)	80	18,8 ± 4,9	18,6 (9,0 ; 32,4)	49
Z SCORES T (DS)	-2,74 ± 0,61	-2,64 (-5,11 ; -1,59)	81	-2,87 ± 0,55	-2,79 (-4,36 ; -1,98)	49
Z SCORES P (DS)	-1,96 ± 0,99	-1,83 (-5,90 ; 0,09)	80	-1,85 ± 0,96	-1,87 (-3,92 ; 1,14)	49
Z SCORES PT (DS)	-1,79 ± 1,35	-1,64 (-6,28 ; 1,41)	80	-0,78 ± 1,53	-0,23 (-5,41 ; 3,38)	49

Tableau III - I : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des paramètres anthropométriques : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

## 1.1. AGE

Que se soit pour les garçons ou pour les filles, les moyennes des âges osseux et des âges staturaux (AS) sont assez proches (écart de 1 mois pour les garçons ( $p = 0,903$ ), de 6 mois pour les filles ( $p = 0,155$ ) : elles sont statistiquement identiques), mais bien inférieures à celles de l'âge chronologique ( $p < 0,001$ ). Comme nous pouvons le voir dans le *tableau III-II*, l'AC est supérieur à l'AO dans 93,83% des cas chez les garçons et dans 83,67% des cas chez les filles ( $p = 0,344$ , différence non significative). Il y a donc pour ces enfants un retard de maturation osseuse en plus d'un retard de croissance.

	AC > AO et AC > AS	AC > AS et AC ≈ AO	AC > AS et AC < AO	AC > AS AO inconnus
Garçons	93,83%	2,47%	0,00%	3,70%
Filles	83,67%	6,12%	4,08%	6,12%

Tableau III - II : comparaison de l'AC, de l'AO et de l'AS :  
GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Pour les deux populations, lorsque  $AC \approx AO$  cela s'entend à 3 mois près

Le retard osseux ou l'avance osseuse correspondent à la différence entre l'AO et l'AC. Une valeur positive indique une avance de maturation osseuse, alors qu'un chiffre négatif montre un retard osseux. Ce retard est statistiquement plus accentué chez les garçons que chez les filles ( $p < 0,0001$ ). Il est corrélé à l'AC pour les deux sexes, comme nous le montre la *figure 3-1*.

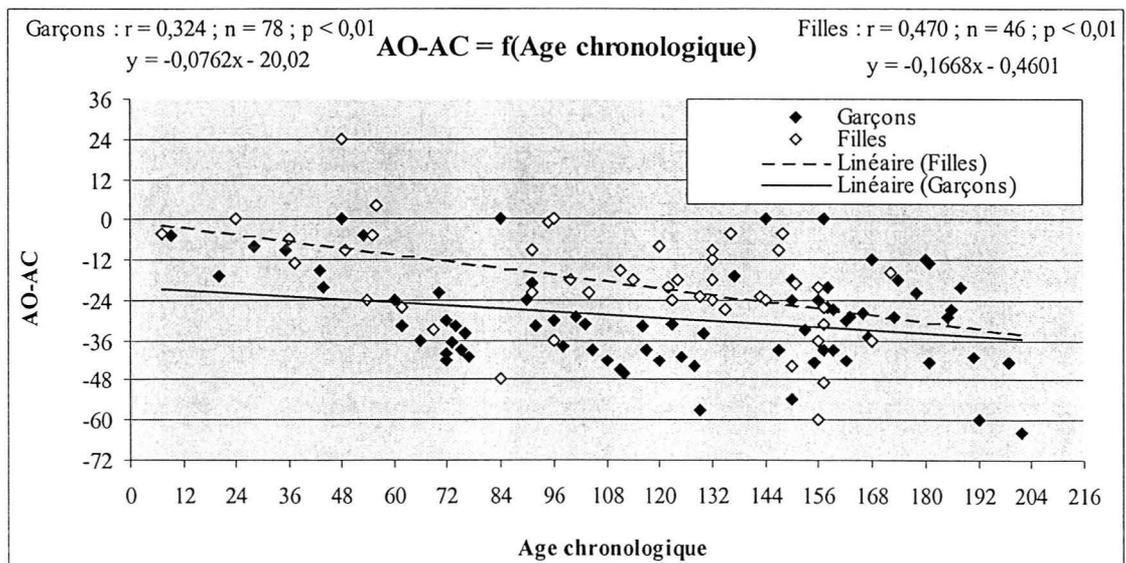


Figure 3 - 1 : corrélation entre le retard osseux et l'âge chronologique :  
GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Les retards les plus importants sont observés chez les enfants les plus âgés. Chez ces sujets, l'écart entre filles et garçons tend à s'amenuiser.

Par contre, il n'existe pas de corrélation entre le retard osseux et l'AO.

Le *tableau III-III* permet une comparaison de l'âge osseux et de l'âge statural.

	AS > AO	AO ≈ AS	AO > AS	AO inconnu
Garçons	33,33%	23,46%	39,5%	3,70%
Filles	12,24%	14,29%	67,35%	6,12%

Tableau III - III : comparaison de l'AC et de l'AS : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Pour les deux populations, lorsque  $AO \approx AS$  ou  $AC \approx AS$  cela s'entend à 3 mois près.

En ce qui concerne les garçons, nous voyons que le pourcentage d'enfants présentant un  $AS > AO$  est assez proche de celui des enfants ayant un  $AO > AS$ .

Par contre, dans la population féminine, une majorité présente un  $AO > AS$  (il y a statistiquement plus de filles que de garçons avec un  $AO > AS$  ( $p = 0,0009$ )), ce qui est un mauvais pronostic en ce qui concerne leur taille adulte.

Malgré les différences entre les valeurs de l'AC, l'AO et l'AS, ces variables sont toujours corrélées comme nous pouvons le voir sur les *figures 3-2 à 3-4* et comme le montrent les coefficients de corrélation.

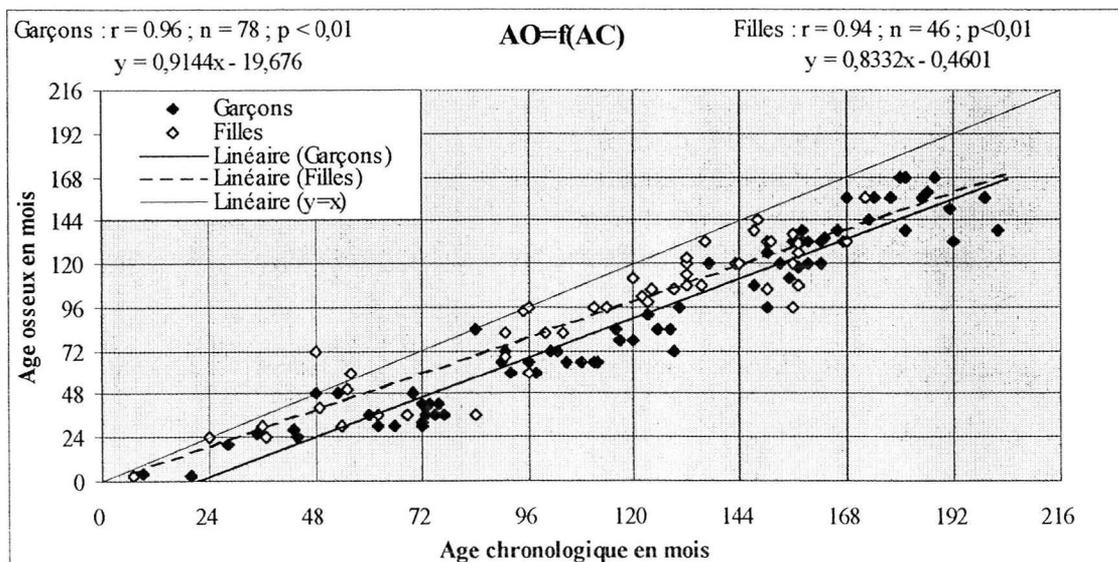
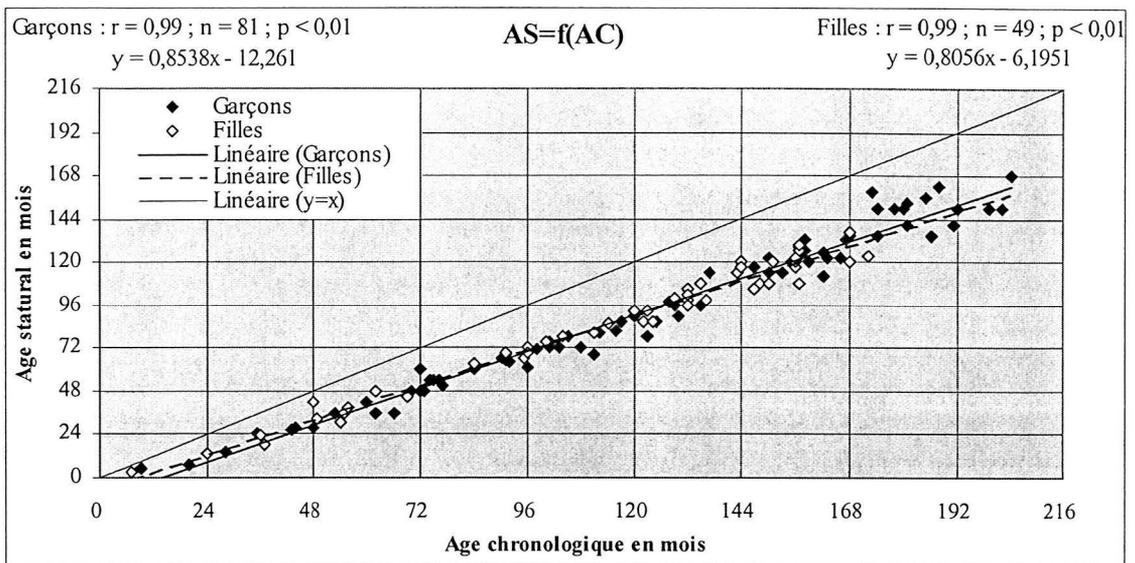
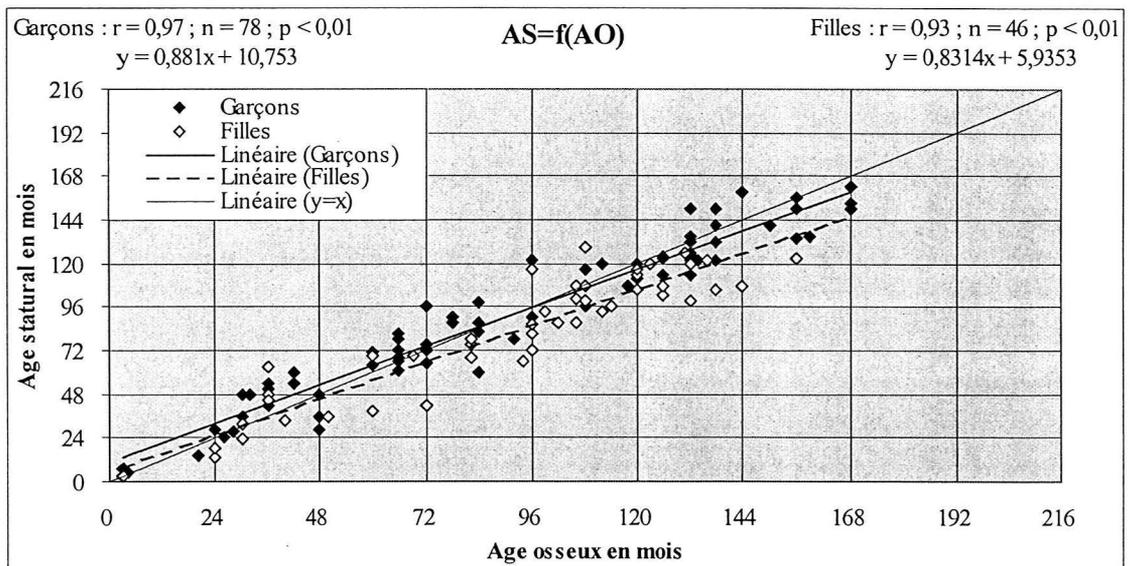


Figure 3 - 2 : corrélation entre l'âge chronologique et l'âge osseux : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.



**Figure 3 - 3 : corrélation entre l'âge statural et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**



**Figure 3 - 4 : corrélation entre l'âge statural et l'âge osseux : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**

Ces figures mettent en évidence le retard au niveau de l'AO et de l'AS par rapport à l'AC.

## 1.2. PARAMETRES STATURO-PONDERAUX

### 1.2.1. Taille et poids

Tout comme c'est le cas dans la population en générale, il existe une corrélation positive entre la taille et l'AC, entre le poids et l'AC, et entre la taille et le poids pour les enfants des deux sexes.

### 1.2.2. IMC et rapport poids/taille

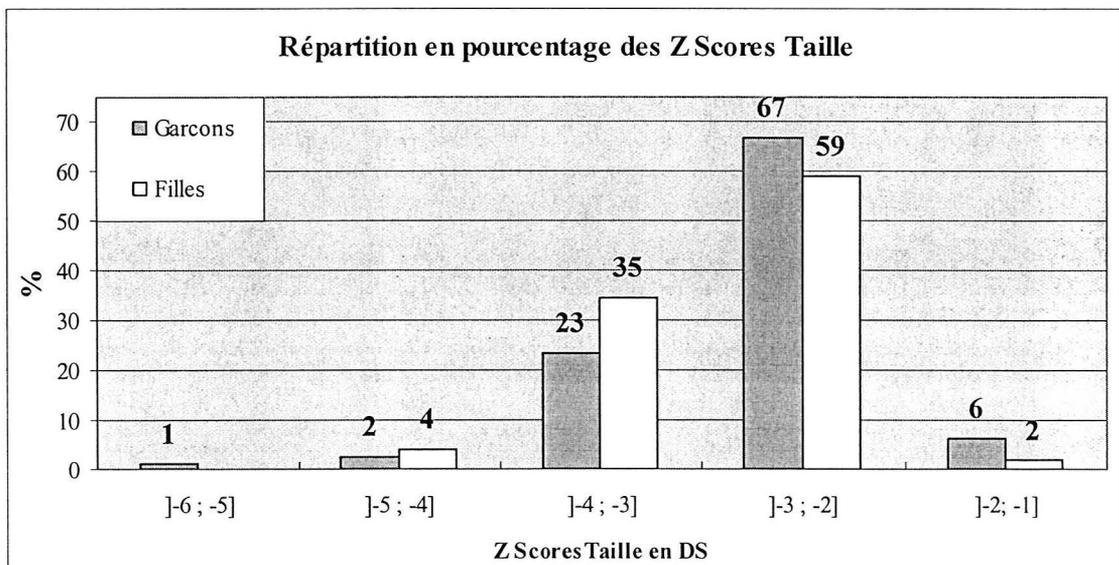
Il existe également une corrélation positive entre ces deux paramètres et l'AC pour les enfants des deux sexes, que ce soit dans la population en générale ou chez les enfants de l'étude grenobloise.

L'IMC des enfants présentant un retard de croissance est toutefois inférieur à celui de la population en générale ( $p = 0,0002$  chez les garçons et  $p = 0,003$  chez les filles).

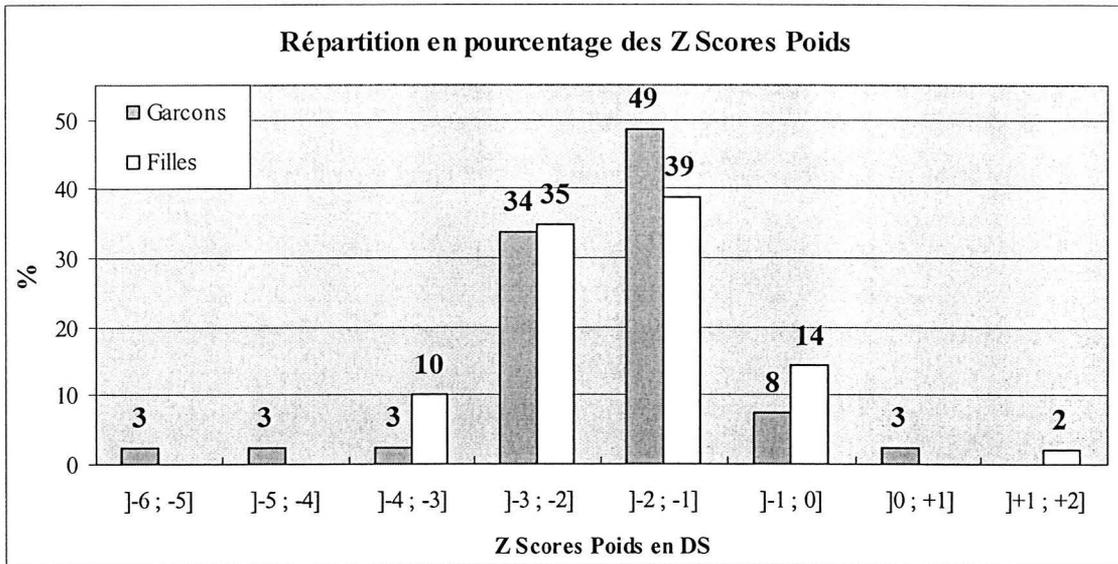
Nous ne retrouvons par contre aucune différence statistique entre les deux groupes en ce qui concerne le rapport poids/taille ( $p = 0,584$  chez les garçons et  $p = 0,333$  chez les filles).

### 1.2.3. Z scores taille et z scores poids

Les figures 3-5 et 3-6 nous montrent la répartition des z scores taille et z scores poids en pourcentage.

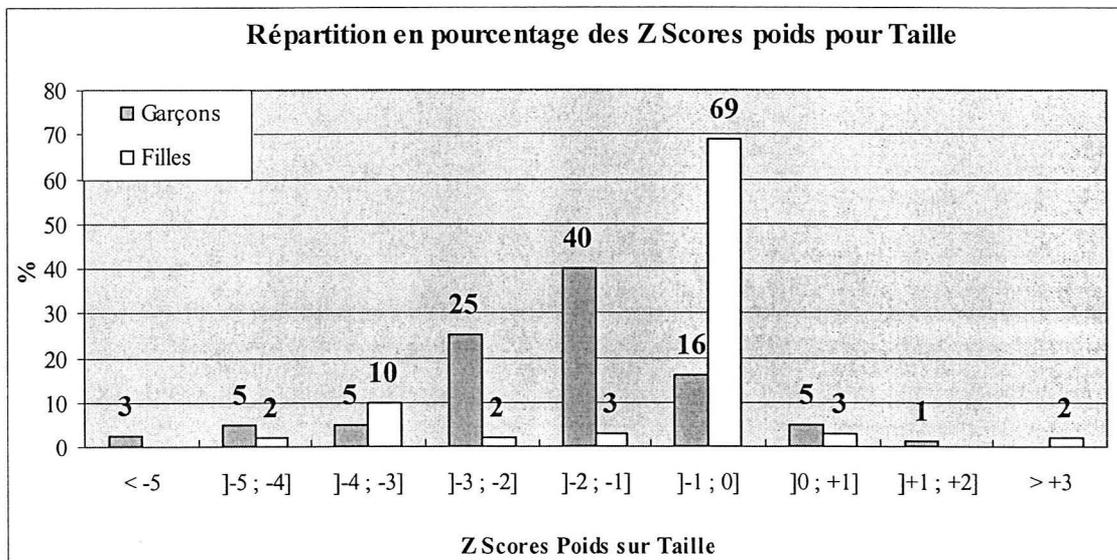


**Figure 3 - 5 : répartition des z scores taille en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**



**Figure 3 - 6 : répartition des z scores poids en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**

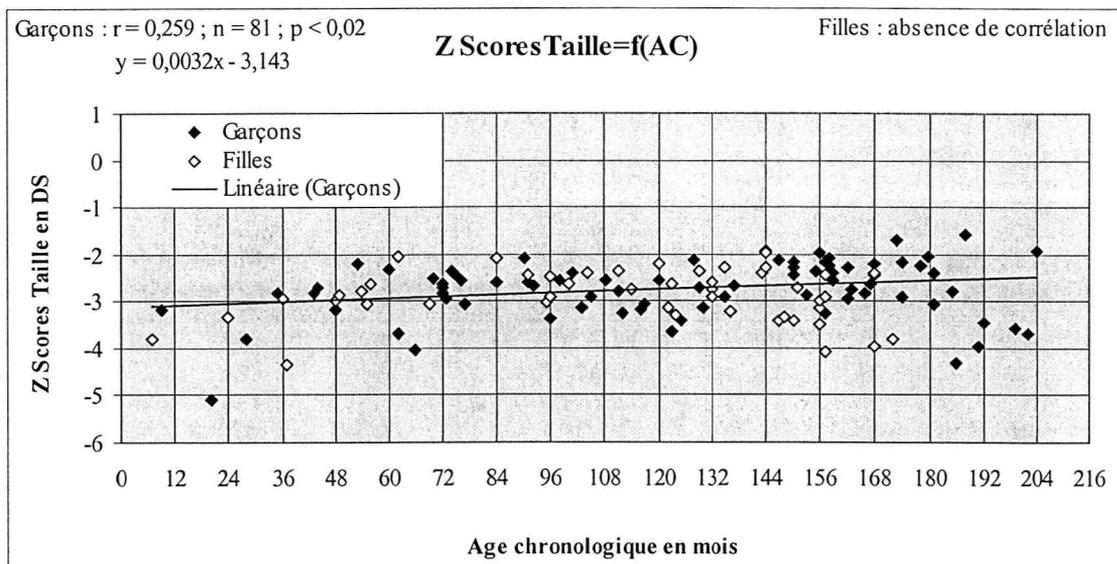
Que ce soit chez les garçons ou chez les filles, le retard au niveau du poids est moins important que le retard au niveau de la taille ( $p < 10^{-8}$ ) : la majeure partie des enfants a une taille comprise entre  $-3$  et  $-2$  DS, et un poids qui se situe entre  $-2$  et  $-1$  DS. Le retard au niveau de la taille est identique quel que soit le sexe ( $p = 0,207$ ). Il en est de même pour le retard au niveau du poids ( $p = 0,538$ ).



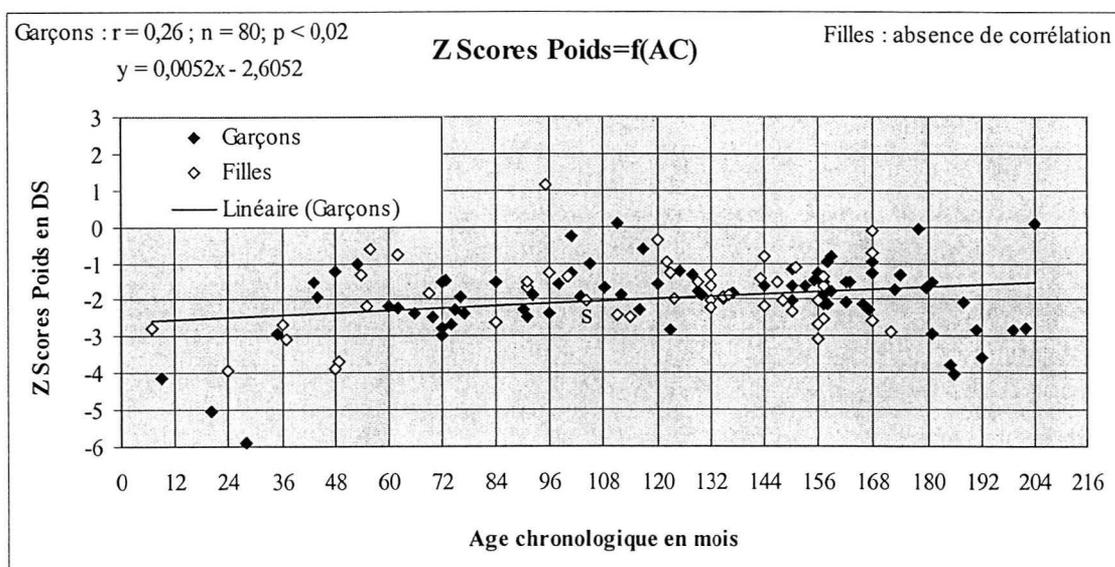
**Figure 3 - 7 : répartition des z scores poids pour taille en pourcentage : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**

Il existe une différence statistiquement significative liée au sexe en ce qui concerne les z scores poids pour taille ( $p = 0,0003$ ) (figure 3-7). Les filles ont un retard moindre que les garçons en ce qui concerne ce paramètre, elles sont donc moins chétives.

Nous retrouvons chez les garçons de la population étudiée, et non chez les filles, une corrélation positive entre les z scores taille, les z scores poids et l'AC (*figure 3-8 et 3-9*). Les garçons les plus jeunes ont un retard au niveau de la taille et du poids légèrement plus accentués que leurs aînés.



**Figure 3 - 8 : z scores taille = f (âge chronologique) :**  
**GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**



**Figure 3 - 9 : z scores poids = f (âge chronologique) :**  
**GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**

Par contre, la corrélation entre les z scores poids pour taille et l'AC n'existe que pour les filles (*figure 3-10*). Cette corrélation est positive, les filles les plus âgées présentent donc un retard du poids par rapport à la taille moins important que les filles plus jeunes.

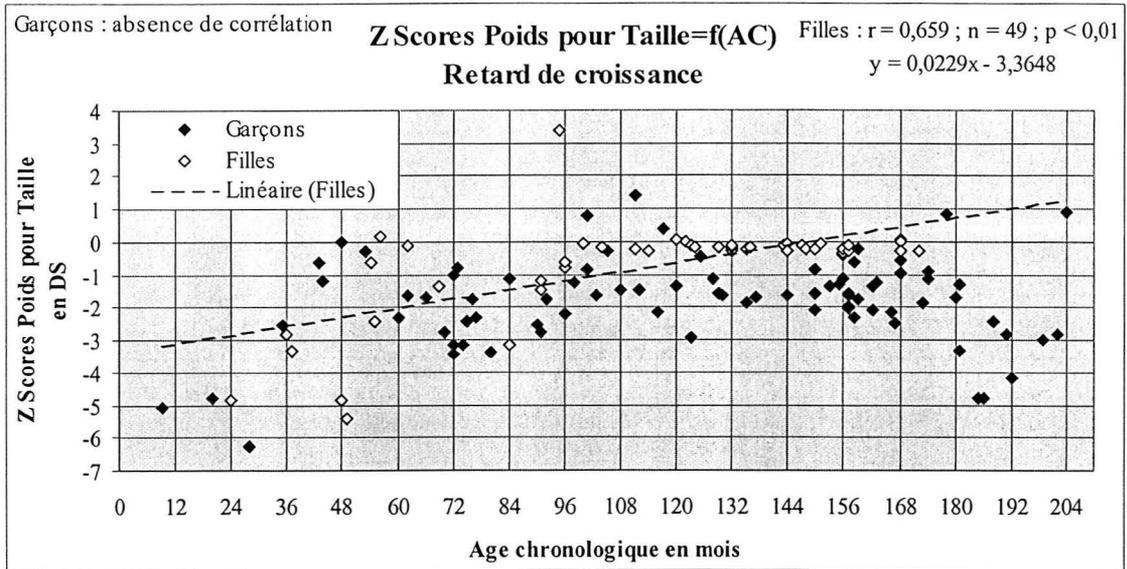


Figure 3 - 10 : z scores poids pour taille = f (âge chronologique) : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

La *figure 3-11* nous montre la corrélation entre les deux z scores qui se retrouve par contre pour les deux sexes : l'intensité du retard au niveau du poids est donc directement en relation avec l'intensité du retard au niveau de la taille. Cette corrélation est positive.

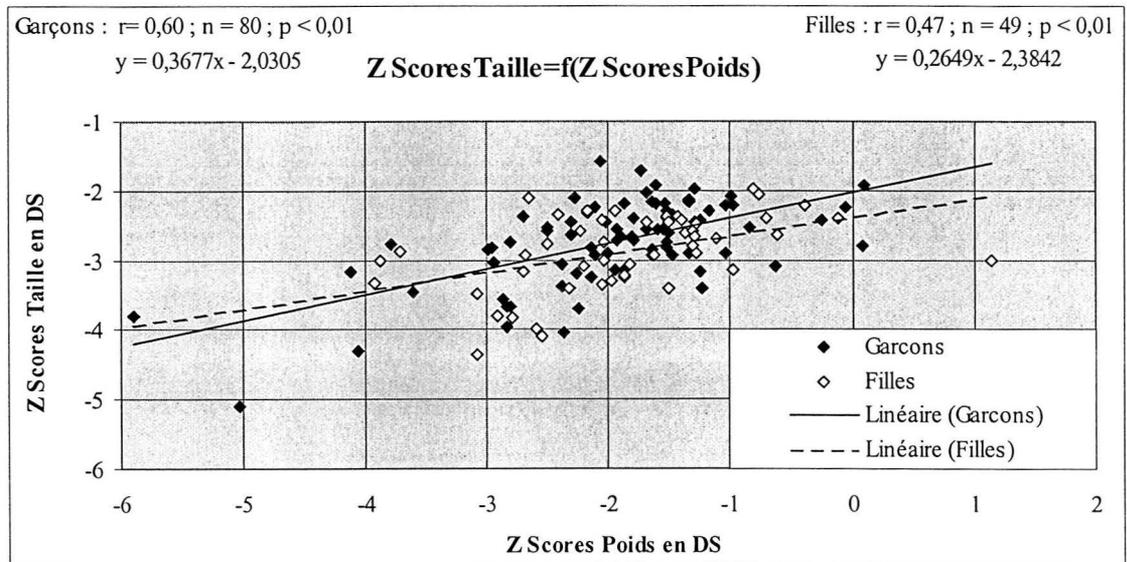


Figure 3 - 11 : corrélation entre les z scores taille et les z scores poids : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

### 1.3. EN RESUME

Ce paragraphe nous permet de conclure que les enfants de la population testée, en plus du retard de croissance, présentent un retard de maturation osseuse qui est corrélé à l'âge de manière positive. Ce retard est plus accentué chez les garçons que chez les filles. Le pronostic de la taille adulte de ces dernières est de plus assez mauvais.

L'intensité du retard au niveau du poids est moindre qu'au niveau de la taille, et ces deux paramètres sont corrélés, mais ne sont pas liés au sexe. Par contre, le retard au niveau du poids pour taille est plus accentué chez les garçons.

Il existe une influence de l'âge sur ces z scores, et celle-ci est variable en fonction du sexe de l'enfant. En ce qui concerne la population masculine, les retards au niveau de la taille et du poids sont directement influencés par l'âge. Chez les filles, par contre, seuls les z scores poids pour taille sont corrélés à l'âge. Les enfants les plus âgés présentent des retards moins importants.

## 2. PARAMETRES BIOLOGIQUES

Les paramètres biologiques sont résumés dans le *tableau III-IV*.

	GARÇONS			FILLES		
	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n
ZINCEMIE (µmol/l)	13,2 ± 2,0	13,0 (9,10 ; 18,5)	80	13,4 ± 2,0	12,9 (9,7 ; 18,0)	48
ZINC CAPILLAIRE (µg/g)	189 ± 66	193 (45 ; 383)	57	205 ± 76	198 (68 ; 411)	32
SMC PLASMATIQUE (UI/ml)		0,60 (0,25 ; 2,65)	71		0,90 (0,30 ; 3,60)	43
SMC PLASMA/AC (UI/mois x ml)		0,006 (0,002 ; 0,065)	71		0,009 (0,003 ; 0,051)	43
SMC PLASMA/AO (UI/mois x ml)		0,008 (0,002 ; 0,433)	71		0,012 (0,004 ; 0,120)	43
HORMONES SEXUELLES*		1,00 (0,20 ; 13,20)	39		110 (48 ; 273)	28
HORMONES SEXUELLES/AC*		0,007 (0,002 ; 0,068)	39		0,86 (0,40 ; 3,90)	28
DHAS PLASMA (µmol/l)		0,85 (0,02 ; 6,60)	66		1,10 (0,20 ; 2,60)	27
DHAS PLASMA/AC (µmol/mois x l)		0,0074 (0,0003 ; 0,1535)	66		0,009 (0,002 ; 0,025)	27

Tableau III - IV: moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des paramètres biologiques : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Hormones sexuelles : garçons : testostérone en nmol/l, filles : œstradiol en pmol/l.

Hormones sexuelles/AC : garçons : testostérone/AC en nmol/mois x l,  
filles : œstradiol/AC en pmol/mois x l.

Certaines variables n'étant pas distribuées selon une loi normale, nous n'indiquons que la médiane et les extrêmes.

## 2.1. LA SOMATOMEDINE C

Nous retrouvons sur la *figure 3-12* la répartition des concentrations plasmatiques en SMC en fonction de l'âge de la population testée. Nous notons une corrélation positive entre ces deux paramètres, aussi bien chez les garçons que chez les filles : le taux de SMC plasmatique est donc plus élevé chez les enfants les plus âgés. De plus les filles présentent des concentrations plasmatiques en SMC supérieures à celles des garçons. Comme nous le verrons plus tard cette différence est statistiquement significative.

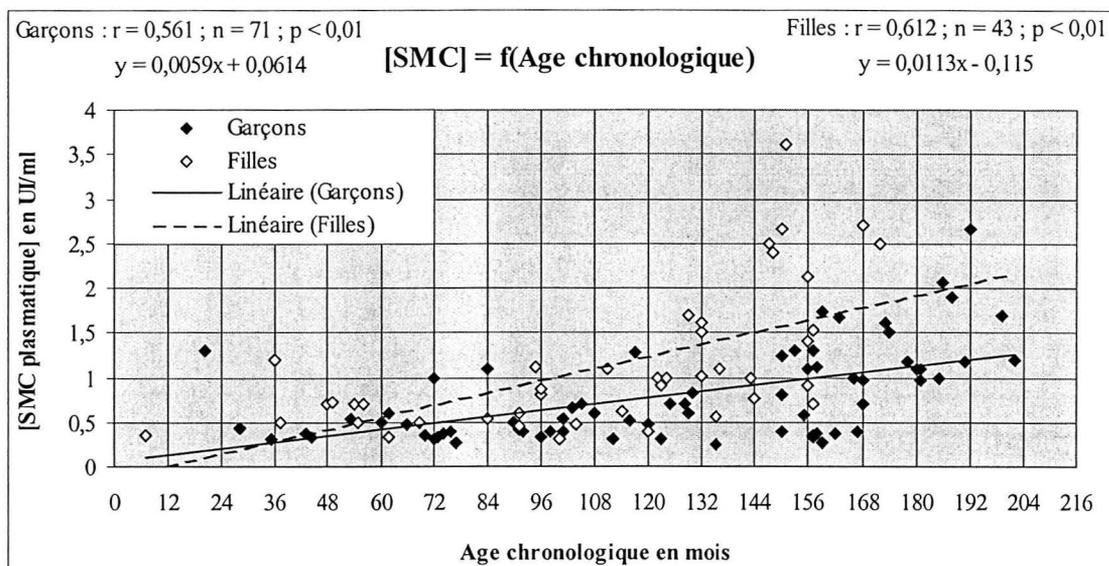


Figure 3 - 12 : corrélation entre la concentration plasmatique en SMC et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Le *tableau III-V* nous permet de comparer les valeurs normales de [SMC] en UI/ml attendues chez l'enfant à celles de la population testée.

Tranches d'âge (mois)	GARÇONS					FILLES				
	Groupe de référence	n	Groupe testé	n	p < 0,05	Groupe de référence	n	Groupe testé	n	p < 0,05
[0 ; 36]	0,30 (0,08 ; 1,10)	45	0,55 (0,12 ; 2,54)	3	Non	0,49 (0,11 ; 2,20)	38	0,66 (0,12 ; 1,97)	2	Non
[36 ; 72]	0,44 (0,12 ; 1,60)	98	0,46 (0,22 ; 0,99)	11	Non	0,66 (0,18 ; 2,40)	92	0,57 (0,33 ; 0,97)	8	Oui
[72 ; 132]	0,78 (0,22 ; 2,80)	107	0,50 (0,22 ; 1,13)	24	Oui	1,36 (0,41 ; 4,50)	102	0,79 (0,29 ; 2,14)	18	Oui
[132 ; 136]	1,01 (0,28 ; 3,70)	40	0,70 (0,20 ; 2,46)	7	Non	2,59 (0,99 ; 6,80)	90	1,47 (0,44 ; 4,9)	11	Oui
[156 ; 180]	2,25 (0,90 ; 5,60)	57	0,78 (0,21 ; 2,96)	17	Oui	2,63 (1,20 ; 5,90)	101	1,64 (0,47 ; 5,67)	4	Non
[180 ; 216]	1,67 (0,91 ; 3,10)	24	1,44 (0,70 ; 2,96)	9	Oui	1,70 (0,71 ; 4,10)	54			

Tableau III - V : comparaison des concentrations plasmatiques en SMC en UI/ml de la population testée aux valeurs normales chez l'enfant : moyennes et intervalles de confiance à 95% correspondant à  $\pm 2$ DS, la distribution étant log-normale.

Si nous comparons statistiquement les deux populations, les résultats diffèrent selon le sexe et les tranches d'âges étudiées : pour les garçons, les deux groupes sont statistiquement différents pour les intervalles ]72 ; 132] et ]156 ; 216] mois, les concentrations plasmatiques en SMC étant inférieures chez les enfants présentant un retard de croissance. Nous retrouvons ce phénomène pour les filles âgées de 36 à 136 mois.

Nous pouvons également au sein d'une même population comparer les garçons et les filles :

VALEURS ATTENDUES		RETARD DE CROISSANCE	
Age en mois	p	Age en mois	p
]0-36]	p < 0,05	]0-36]	0,835
]36-72]	p < 0,05	]36-72]	0,195
]72-132]	p < 0,05	]72-132]	0,003
]132-156]	p < 0,05	]132-156]	0,027
]156-180]	p < 0,05	]156-180]	0,091
]180-216]	p > 0,05	Pop entière	0,0046

**Tableau III - VI : comparaison statistique des concentrations plasmatiques en SMC : GARÇONS ET DES FILLES, POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES.**

Pour les valeurs de référence, les filles âgées de 0 à 180 mois ont statistiquement des concentrations plasmatiques de SMC supérieures aux garçons. Pour l'intervalle ]180-216] mois, cette concentration est identique quel que soit le sexe de l'enfant.

En ce qui concerne la population testée, si nous considérons l'ensemble du groupe, les garçons présentent une concentration plasmatique en SMC statistiquement inférieure à celle des filles. Si nous comparons intervalle par intervalle ce résultat ne se retrouve que pour les enfants âgés de 72 à 156 mois. Pour les autres tranches d'âges, filles et garçons présentent des concentrations plasmatiques en SMC statistiquement identiques.

Pour la population testée, il existe une corrélation négative entre la concentration en SMC plasmatique et le retard au niveau de la taille (*figure 3-13*). Cette corrélation existe si nous considérons l'ensemble du groupe, et pour les filles. Chez les garçons seuls, par contre, cette corrélation n'existe pas.

Chez ces enfants, la concentration plasmatique en SMC est d'autant plus importante que le retard au niveau de la taille est grand.

Il n'existe par contre aucune corrélation avec les z scores poids et les z scores poids pour taille.

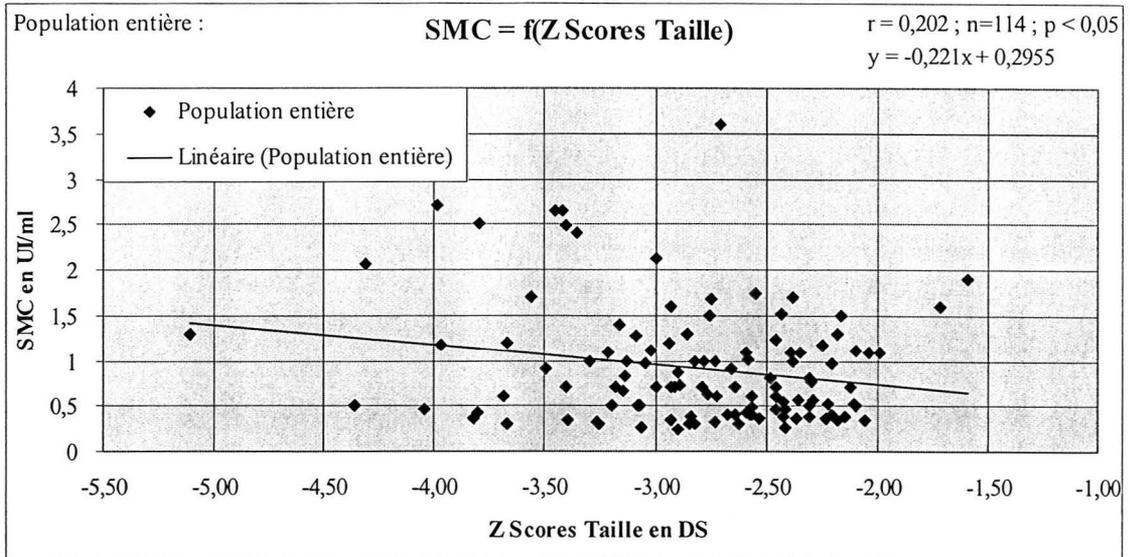


Figure 3 - 13 : corrélation entre la concentration plasmatique en SMC et les z scores taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

## 2.2. LES HORMONES SEXUELLES

### 2.2.1. Testostérone

La *figure 3-14* nous montre la répartition de la concentration de testostérone plasmatique chez les garçons étudiés. Nous notons une corrélation positive entre cette concentration et l'âge chronologique. Les concentrations plasmatiques en testostérone augmentent au fur et à mesure que les enfants vieillissent, tout comme c'est le cas dans la population en général.

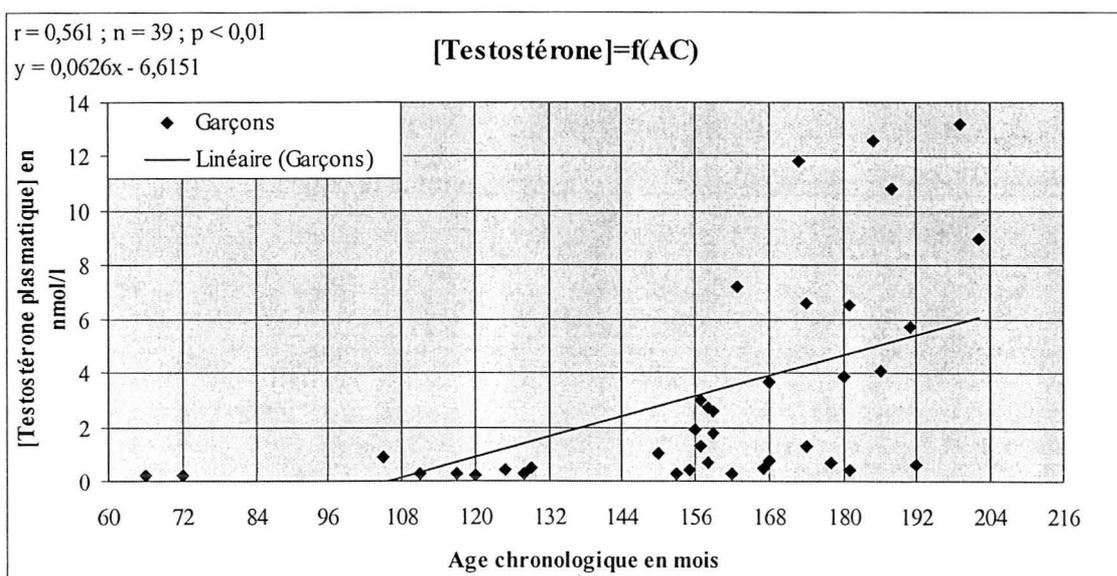


Figure 3 - 14 : corrélation entre la concentration plasmatique en testostérone et l'âge chronologique : GARÇONS, RETARD DE CROISSANCE.

Le *tableau III-VII* nous permet de comparer les valeurs recueillies pour la population testée aux moyennes attendues. Ces valeurs attendues ne sont pas données par intervalle d'âge, mais pour un âge précis correspondant à un stade de développement pubertaire.

VALEURS ATTENDUES			VALEURS OBTENUES		
STADE PUBERTAIRE	AGE (mois)	[TESTOSTERONE] PLASMATIQUE (nmol/l)	AGES (mois)	[TESTOSTERONE] PLASMATIQUE (nmol/l)	n
P1	]108-132]	0,58 ± 0,33	]108-132]	0,33 ± 0,1	11
P2	138	1,79 ± 0,98	]132-144]		0
P3	150	3,83 ± 2,03	]144-156]	0,90 ± 0,73	4
P3+	162	7,28 ± 5,47	]156-168]	2,23 ± 2,01	11
P4	174	12,83 ± 4,3	]168-180]	4,86 ± 4,53	5
P5	188	15,22 ± 4,12	]180-192]	5,81 ± 4,67	7

**Tableau III - VII : comparaison des concentrations plasmatiques en testostérone des GARÇONS : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES.**

Ne connaissant pas le nombre de sujets étudiés pour déterminer les valeurs normales, nous ne pouvons pas faire de comparaison statistique.

En calculant les fourchettes de valeurs d'après la moyenne et l'écart type pour chacune des populations et pour chaque intervalle, nous pouvons apprécier le retard pubertaire caractérisant les enfants de la population testée (*tableau III-VIII*).

AGES REELS (population testée)	[TESTOSTERONE] (population testée)	AGES ATTENDUS CORRESPONDANT A CETTE [TESTOSTERONE]	STADE PUBERTAIRE REEL → ATTENDU
]108-132]	0,23-0,43	]108-132]	P1 → P1
]144-156]	0,14-1,66	]108-138]	P1 à P2 → P3
]156-168]	0,22-4,24	]108-162]	P1 à P3+ → P3+
]168-180]	0,33-9,39	]108-174]	P1 à P4 → P4
]180-192]	1,14-10,48	]138-174]	de P2 à P4 → P5

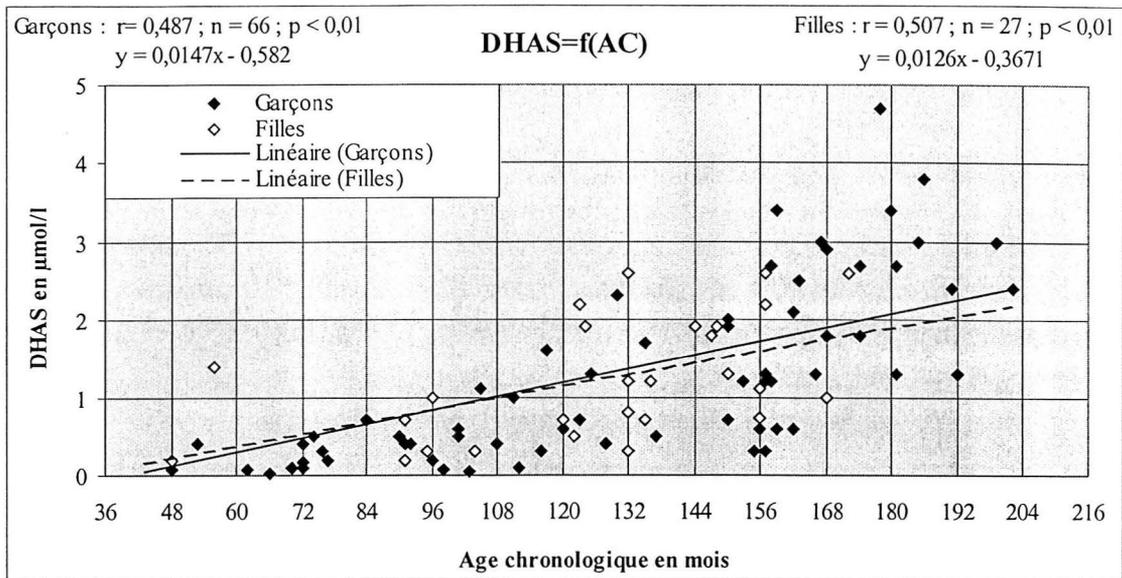
**Tableau III - VIII : estimation du retard pubertaire : GARÇONS, POPULATION TESTÉE**

Il n'y a pas de valeurs pour l'intervalle ]132-144] pour la population testée.

Les enfants âgés de plus de 144 mois présentent donc pour la plupart, un retard de maturation sexuelle.

### 2.2.2. DHAS

Nous voyons sur la *figure 3-15* qu'il existe une corrélation entre l'âge et la concentration plasmatique en DHAS que nous retrouvons aussi bien chez les filles que chez les garçons. Cette concentration augmente avec l'âge tout comme c'est le cas dans la population en général.



**Figure 3 - 15 : corrélation entre la concentration plasmatique en DHAS et l'âge chronologique : GARÇONS ET FILLES, RETARD DE CROISSANCE.**

Le *tableau III-IX* nous permet de comparer les valeurs des garçons de la population testée à celles attendues.

VALEURS ATTENDUES			VALEURS OBTENUES		
STADE PUBERTAIRE	AGE (mois)	[DHAS] PLASMATIQUE (nmol/l)	AGES (mois)	[DHAS] PLASMATIQUE (nmol/l)	n
P1	]108-132]	1062± 1836	]108-132]	922 ±706	9
P2	138	1605 ±1027	]132-144]	1100 ±849	2
P3	150	1897 ±1249	]144-156]	1117 ±708	6
P3+	162	1897 ±1249	]156-168]	1779±998	14
P4	174	2638± 14,26	]168-180]	3150± 1223	4
P5	188	3158± 1234	]180-192]	2417± 983	6

**Tableau III - IX : comparaison des concentrations de DHAS des GARÇONS : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES.**

Tout comme pour les valeurs normales de testostérone, nous ne connaissons pas le nombre de sujets étudiés et ne pouvons donc pas faire de comparaison statistique.

De plus, comme nous le montre le *tableau III-X*, il est difficile d'estimer le retard pubertaire d'après ces valeurs car les plages de valeurs attendues pour chaque intervalle sont étendues et se chevauchent : certaines valeurs peuvent appartenir aussi bien à l'intervalle]10-132] qu'à l'intervalle ]180-192].

VALEURS ATTENDUES			VALEURS OBTENUES		
STADE PUBERTAIRE	AGE (mois)	[DHAS] PLASMATIQUE (nmol/l)	AGES (mois)	[DHAS] PLASMATIQUE (nmol/l)	n
P1 P2	126	1251± 559	]120-132]	1357 ±889	7
P3	139	1824 ±1373	]132-144]	1267 ±609	3
P4	156	2215 ±1235	]150-162]	1655 ±889	4
P5	168	3083 ±1083	]162-174]	1800±1131	2

Tableau III - X : comparaison des moyennes de concentrations plasmatiques en DHAS des FILLES : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES.

Tout comme chez les garçons, nous ne pouvons pas définir un retard pubertaire par rapport à ces données.

### 2.2.3. Oestradiol

La *figure 3-16* nous montre l'absence de corrélation entre l'âge chronologique et les concentrations plasmatiques en œstradiol chez les filles de la population testée.

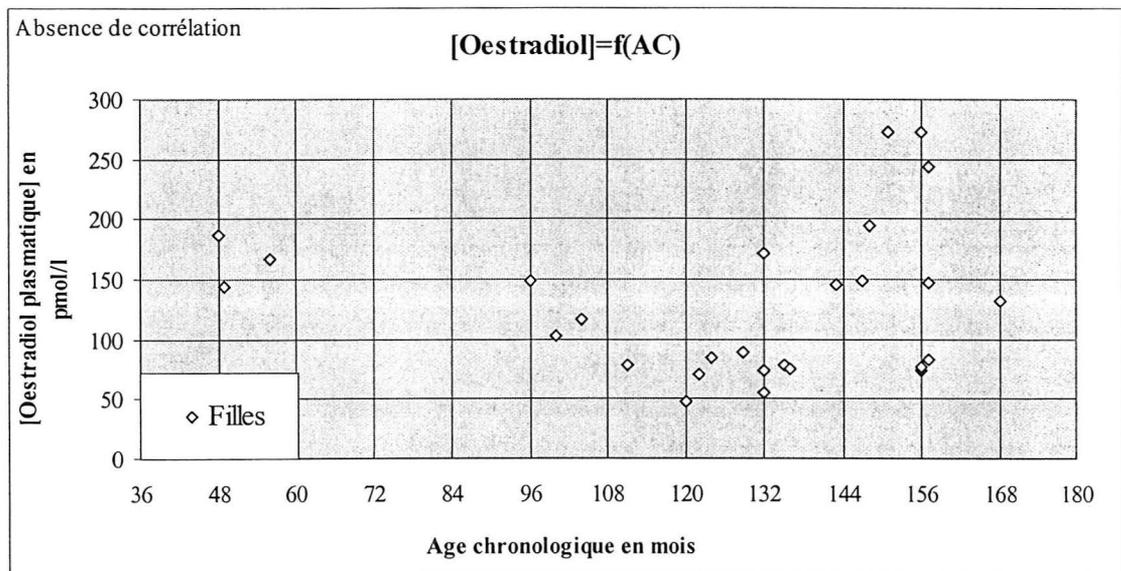


Figure 3 - 16 : concentration en œstradiol=f (âge chronologique) : FILLES, RETARD DE CROISSANCE.

Le *tableau III-XI* nous permet de comparer la population féminine étudiée aux valeurs attendues par tranche d'âges.

VALEURS ATTENDUES			VALEURS OBTENUES		
STADE PUBERTAIRE	AGE (mois)	[OESTRADIOL] PLASMATIQUE (pmol/l)	AGES (mois)	[OESTRADIOL] PLASMATIQUE (pmol/l)	n
P1 P2	126	58,74± 13,95	]120-132]	88,29 ±38,45	7
P3	139	110,13 ±17,62	]132-144]	99,67 ±40,15	3
P4	156	209,25 ±29,37	]150-162]	166,72 ±93,62	7

Tableau III - XI : comparaison des concentrations plasmatiques en œstradiol des FILLES : POPULATION TESTÉE ET VALEURS ATTENDUES.

Tout comme nous l'avons déjà fait en ce qui concerne les garçons, essayons de déterminer le stade pubertaire des filles de la population testée :

AGES REELS (population testée)	[OESTRADIOL] (population testée)	AGES ATTENDUS CORRESPONDANT A CETTE [OESTRADIOL]	STADE PUBERTAIRE REEL → ATTENDU
]120-132]	49,84-126,74	]126-139]	P1P2P3→ P1P2
]132-144]	59,52-139,82	]126-139]	P1P2P3→ P3
]150-162]	73,09-260,34	]126-156]	P3P4→ P4

Tableau III - XII : estimation du retard pubertaire : FILLES, POPULATION TESTÉE.

Les filles présentent un retard de pubertaire qui semble moins important que celui des garçons. Certaines filles âgées de 120 à 132 mois présentent même une légère avance pubertaire. D'autres ne présentent aucun retard.

## 2.3. LE STATUT EN ZINC

Pour déterminer le statut en zinc, ont été dosés la zincémie et le taux de zinc capillaire.

En ce qui concerne la concentration en zinc capillaire, les valeurs normales sont assez dispersées. Nous analyserons donc plus précisément les résultats concernant la zincémie.

### 2.3.1. La zincémie

La valeur biologique normale de la zincémie est fixée par le laboratoire de biochimie du CHU de Grenoble de 12,5 µmol/l à 20,7 µmol/l chez l'adulte. Le chiffre de 10,7 µmol/l indique un début de carence.

Le *tableau III-XIII* nous donne les moyennes de zincémie de la population du Val de Marne utilisée comme groupe de référence.

	GARÇONS			FILLES		
	m ± DS	MÉDIANE (EXTREMES)	n	m ± DS	MÉDIANE (EXTREMES)	n
AGE CHRONO (mois)	146 ± 42	156 (44 ; 216)	80	153 ± 49	156 (38 ; 216)	81
ZINCÉMIE (µmol/l)	15,5 ± 2,5	15,0 (9,8 ; 22,0)	80	15,2 ± 2,9	15,0 (8,6 ; 23,0)	80

Tableau III - XIII : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes de la zincémie :  
POPULATION DE RÉFÉRENCE.

Les enfants de la population de référence sont statistiquement plus âgés que ceux de la population testée ( $p < 0,0001$ ), que nous considérons l'ensemble des deux groupes ou chacun des deux sexes séparément ( $p = 0,004$  pour les garçons et  $p < 0,0001$  pour les filles).

Pour les deux groupes, quel que soit le sexe, la moyenne des zincémies est supérieure au seuil de déficience de  $10,7 \mu\text{mol/l}$ . Toutefois les populations grenobloises ont une moyenne de zincémie statistiquement inférieure à celle des populations du Val de Marne ( $p < 0,0001$ ). Ceci est plus visible chez les garçons où l'écart moyen est de  $2,31 \mu\text{mol/l}$  ; chez les filles la différence moyenne est de  $1,70 \mu\text{mol/l}$  (mais dans les deux cas  $p < 0,0001$ ). Les valeurs maximales sont également plus élevées pour la population du Val de Marne,  $22-23 \mu\text{mol/l}$  contre  $18-18,5 \mu\text{mol/l}$  pour la population grenobloise.

Les minima quant à eux sont proches les uns des autres, entre  $8,60$  et  $9,80 \mu\text{mol/l}$ .

Pour les deux populations, la moyenne de zincémie des garçons est également statistiquement identique à celle des filles (Val de Marne  $p = 0,438$ , retard de croissance  $p = 0,637$ ). Le sexe n'a donc pas d'incidence sur la zincémie, ni dans la population testée, ni même chez les témoins. Nous considérerons donc les populations dans leur intégralité sans tenir compte du sexe.

La figure 3-17 résume ces données :

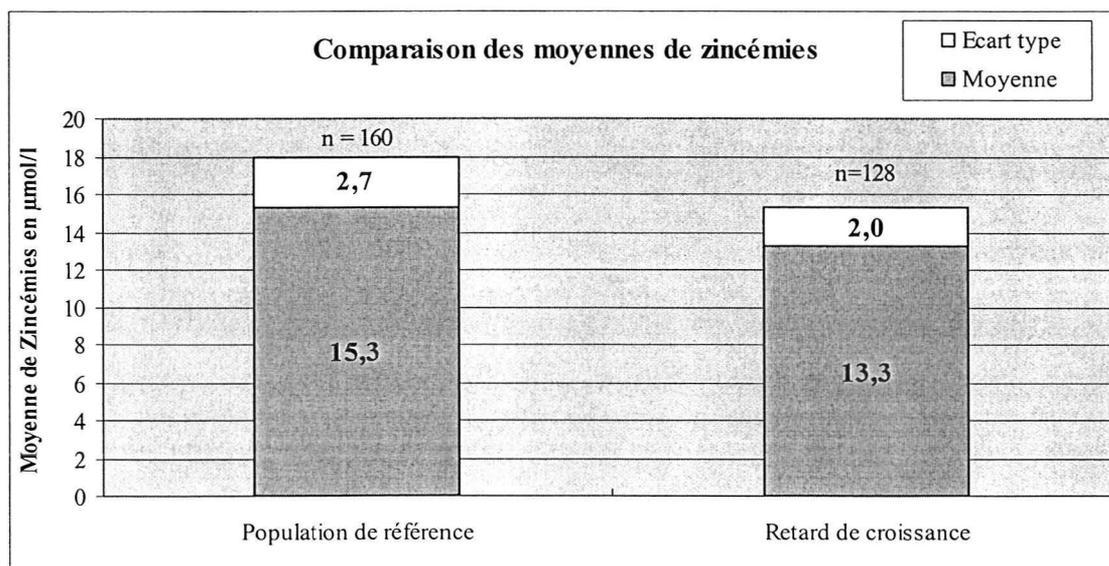
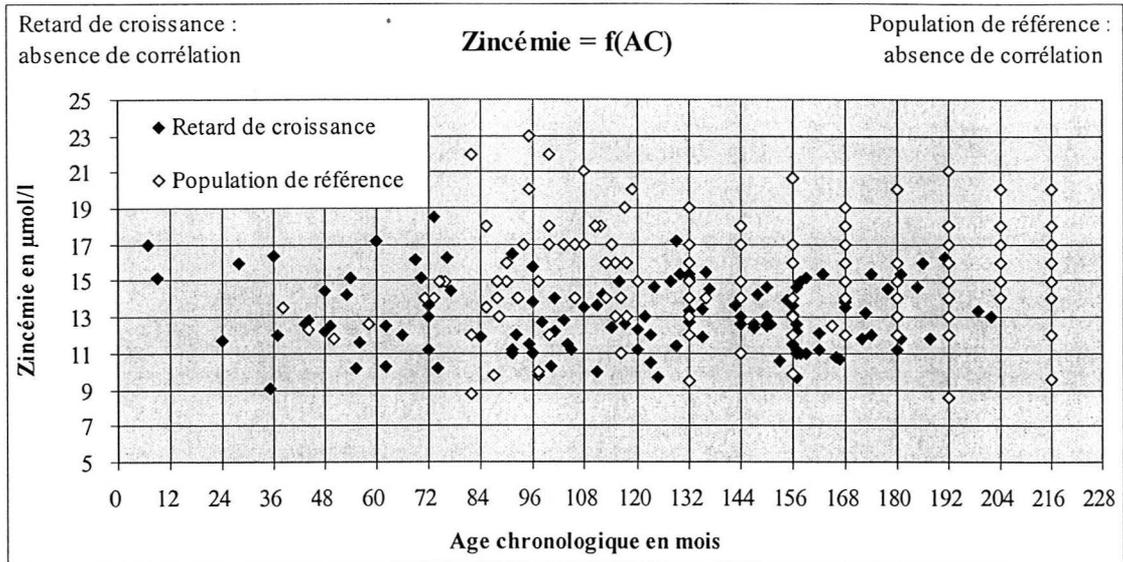


Figure 3 - 17 : comparaison des moyennes de zincémies :  
POPULATION TESTÉE, POPULATION DE RÉFÉRENCE.

Nous ne retrouvons aucune corrélation entre l'âge chronologique et la zincémie quels que soient le sexe et groupe auquel ces enfants appartiennent (*figures 3-18*). Ceci nous permet de comparer les deux populations d'âge différent.



**Figure 3 - 18 : zincémie = f (âge chronologique) : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE.**

La zincémie n'est donc pas influencée par l'âge, ni dans la population de référence, ni dans la population testée.

Il n'existe pas non plus dans la population testée, de corrélation entre la zincémie et l'AO ou l'AS et il n'y a pas de variation de la zincémie, que l'AS soit inférieur, supérieur ou égal à l'AO comme nous le montre le *tableau III-XIV*.

ZINCÉMIE ( $\mu\text{mol/l}$ )	m $\pm$ DS	MÉDIANE (EXTREMES)	n	COMPARAISON	p
AS > AO (mois)	13,1 $\pm$ 2,1	12,6 (9,7 ; 18,5)	31	AS > AO et AO =AS	0,859
AS = AO (mois)	13,2 $\pm$ 2,1	12,9 (9,1 ; 17,0)	26	AS > AO et AO >AS	0,798
AS < AO (mois)	13,2 $\pm$ 1,8	12,7 (10,2 ; 17,2)	65	AS = AO et AO >AS	0,978

**Tableau III - XIV : comparaison statistique des zincémies en fonction des différences entre l'âge osseux et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.**

Certains enfants ont une **zincémie** < 10,7  $\mu\text{mol/l}$ , seuil à partir duquel il y a risque de carence en zinc. Il s'agit de 8 garçons (sur 80) et 3 filles (sur 48) de la population testée et de 1 garçon (sur 80) et de 7 filles (sur 80) de la population de référence. Le résultat d'un test du chi-carré permet d'affirmer que le pourcentage d'enfants ayant une zincémie < 10,7  $\mu\text{mol/l}$  et présentant un retard de croissance (8,6%) est identique du point de vue statistique à celui de la population de référence (5%) ( $p = 0,222$ ). Le pourcentage de garçons présentant une carence en zinc est statistiquement identique à celui des filles dans la population grenobloise (respectivement 10% et 6,25%  $p = 0,464$ ), mais différent dans la population du Val de Marne (respectivement 1,25% et 8,75%,  $p = 0,03$ ).

Pour les enfants de la population testée ayant une zincémie inférieure à 10,7  $\mu\text{mol/l}$ , les étiologies les plus fréquentes du retard de croissance sont par ordre décroissant :

- retard de croissance et de maturation essentiel (4 garçons et 2 filles),
- déficit somatotrope (total : 1 garçon, partiel : 1 garçon),
- syndrome de malabsorption (2 garçons),
- origine génétique (1 garçon et 1 fille),
- retard de croissance à début intra utérin (1 garçon).

Nous rappelons que pour certains enfants le retard de croissance peut avoir plusieurs étiologies.

Le *tableau III-XV* nous permet de comparer les enfants grenoblois présentant une zincémie inférieure à 10,7  $\mu\text{mol/l}$  à ceux dont la zincémie est supérieure à cette valeur. Comme la concentration plasmatique en zinc n'est pas influencée par le sexe, nous traiterons garçons et filles simultanément.

Nous ne trouvons aucune différence statistique autre que la zincémie entre la population présentant une concentration plasmatique en zinc inférieure à 10,7  $\mu\text{mol/l}$  et celle dont la zincémie est supérieure à ce seuil. Les enfants ayant un début de carence ne présentent donc pas de différence au niveau des paramètres étudiés par rapport aux enfants dont le taux plasmatique en zinc est normal.

	ZINCEMIE $\leq 10,7 \mu\text{mol/l}$			ZINCEMIE $> 10,7 \mu\text{mol/l}$			p
	m $\pm$ DS	Médiane (Extrêmes)	n	m $\pm$ DS	Médiane (Extrêmes)	n	
AGE CHRONO (mois)	106 $\pm$ 45	111 (35 ; 167)	11	123 $\pm$ 51	132 (7 ; 204)	117	0,221
AGE OSSEUX (mois)	76 $\pm$ 36	82 (26 ; 132)	11	95 $\pm$ 45	102 (3 ; 168)	111	0,133
AGE STATURAL (mois)	76 $\pm$ 37	75 (24 ; 132)	11	93 $\pm$ 41	99 (3 ; 168)	117	0,178
RETARD OSSEUX (mois)	30 $\pm$ 14	32 (5 ; 49)	11	25 $\pm$ 15	26 (-24 ; 64)	111	0,22
TAILLE (m)	1,13 $\pm$ 0,19	1,17 (0,84 ; 1,38)	11	1,21 $\pm$ 0,24	1,25 (0,58 ; 1,62)	117	0,208
POIDS (kg)	21,3 $\pm$ 8,2	20,5 (10,0 ; 31,5)	11	24,7 $\pm$ 11,1	25 (5,1 ; 62)	116	0,229
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,0 $\pm$ 2,4	16,0 (12,9 ; 20,8)	11	16,0 $\pm$ 2,4	15,8 (9,2 ; 24,0)	116	0,950
POIDS/TAILLE (kg/m)	18,2 $\pm$ 4,6	18,1 (11,9 ; 24,6)	11	19,6 $\pm$ 6,0	19,5 (7,1 ; 38,3)	116	0,372
Z SCORES T (DS)	-2,94 $\pm$ 0,46	-2,82 (-3,69 ; -2,36)	11	-2,76 $\pm$ 0,48	-2,67 (-4,36 ; 1,59)	117	0,247
Z SCORES P (DS)	-1,89 $\pm$ 0,89	-2,20 (-2,96 ; 0,09)	11	-1,88 $\pm$ 0,85	-1,81 (-5,90 ; 1,14)	116	0,993
Z SCORES PT (DS)	-1,44 $\pm$ 1,46	-1,65 (-3,15 ; 1,41)	11	-1,36 $\pm$ 1,41	-1,19 (-6,28 ; 3,38)	116	0,863
SMC PLASMA (UI/ml)	0,53 $\pm$ 1,81	0,45 (0,30 ; 1,52)	10	0,77 $\pm$ 1,85	0,71 (0,25 ; 3,6)	102	0,163
DHAS ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,25 $\pm$ 0,95	1,10 (0,07 ; 3,00)	8	1,32 $\pm$ 0,79	1,00 (0,02 ; 6,6)	85	0,869
ZINCEMIE ( $\mu\text{mol/l}$ )	10,1 $\pm$ 0,5	10,2 (9,1 ; 10,7)	11	13,6 $\pm$ 1,2	13,2 (10,8 ; 18,5)	117	<b>&lt;0,0001</b>
ZINC CAPILLAIRE( $\mu\text{g/g}$ )	205 $\pm$ 59	213 (68 ; 283)	10	195 $\pm$ 69	192 (45 ; 411)	78	0,637

Tableau III - XV : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une zincémie inférieure et supérieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$  :  
RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

### 2.3.2. Le zinc capillaire

Les valeurs normales sont dispersées. Au CHU de Grenoble, le laboratoire donne comme fourchette pour la concentration en zinc capillaire des valeurs comprises entre 70 et 299  $\mu\text{g/g}$ .

Pour la population étudiée ici, ce taux s'étend de 45 à 383  $\mu\text{g/g}$  pour les garçons et de 68 à 411  $\mu\text{g/g}$  pour les filles avec une moyenne respective de  $189 \pm 66 \mu\text{g/g}$  et  $205 \pm 76 \mu\text{g/g}$  (cf. *tableau III-IV*). La différence entre les garçons et les filles n'est pas significative ( $p = 0,332$ ).

Pour la population de référence nous n'avons pas de valeurs correspondant à un sous-groupe masculin et à un sous-groupe féminin, mais uniquement des valeurs globales.

Pour la population de référence nous n'avons pas de valeurs correspondant à un sous-groupe masculin et à un sous-groupe féminin, mais uniquement des valeurs globales. Nous comparons donc les populations testées et de référence dans leur intégralité, sans tenir compte du sexe des enfants.

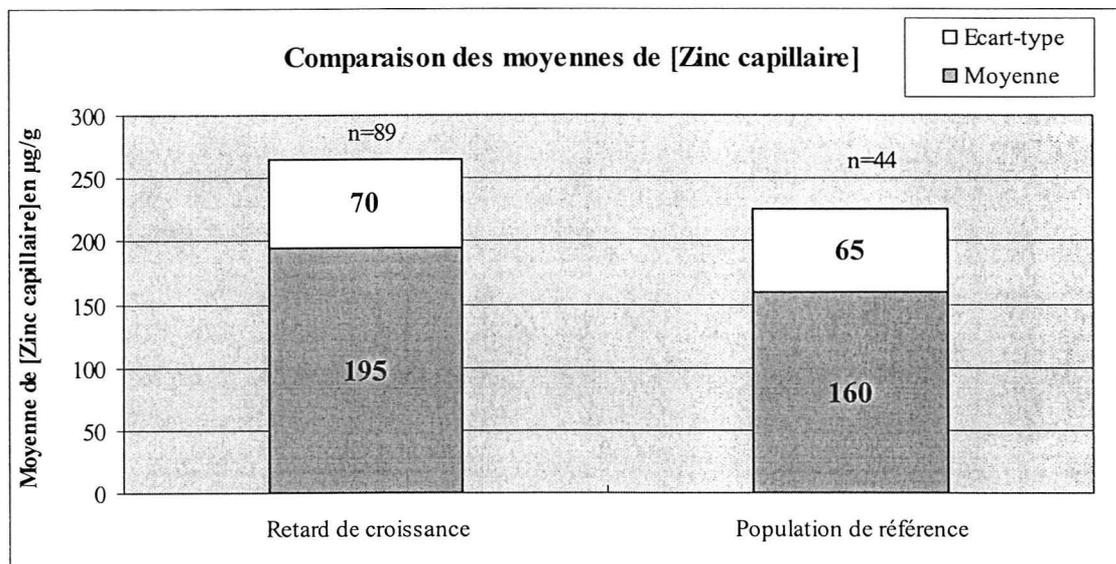
Le *tableau III-XVI* nous montre les caractéristiques de la population de référence :

	<b>m ± DS</b>	<b>MEDIANE (EXTREMES)</b>	<b>n</b>
<b>AGE CHRONOLOGIQUE (mois)</b>	125 ± 63	144 (6 ; 228)	44
<b>[ZINC CAPILLAIRE] (µg/g)</b>	160 ± 65	154 (32 ; 316)	44

**Tableau III - XVI : moyennes et écarts types, médianes et extrêmes des concentrations en zinc capillaire : POPULATION DE RÉFÉRENCE.**

Statistiquement, les deux populations ont le même âge chronologique ( $p = 0,450$ ).

La *figure 3-19* nous permet de comparer les moyennes de zinc capillaire des deux populations.



**Figure 3 - 19 : comparaison des concentrations en zinc capillaire : POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE.**

La moyenne de concentrations en zinc capillaire de la population de référence est statistiquement inférieure à celle de la population testée ( $p = 0,0059$ ).

La *figure 3-20* nous montre les corrélations existant entre la concentration en zinc capillaire et l'âge chronologique.

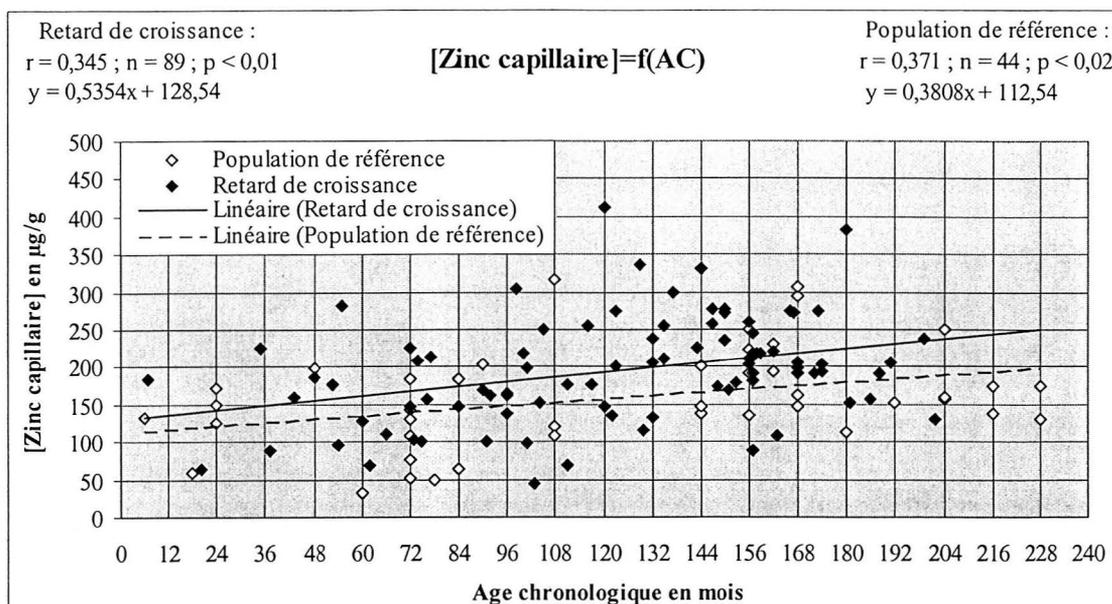


Figure 3 - 20 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge chronologique :  
 POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE

L'âge est donc directement corrélé à la concentration en zinc capillaire, que l'enfant présente ou non un retard de croissance, les sujets les plus âgés ayant un taux plus élevé. Dans le groupe testé, cette corrélation existe pour l'ensemble de la population et chez les garçons. Par contre, elle ne se retrouve pas chez les filles.

La figure 3-21 nous montre les moyennes de concentration en zinc capillaire par tranches d'âges :

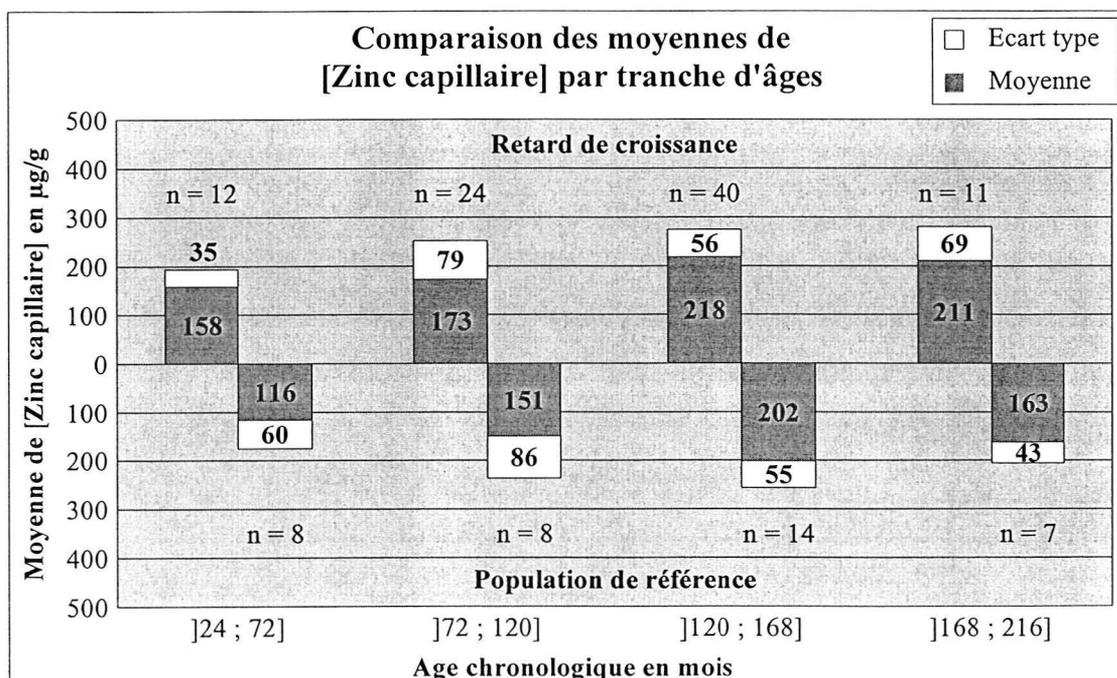


Figure 3 - 21: comparaison des moyennes de concentrations en zinc capillaire par tranche d'âges:  
 POPULATION TESTÉE ET POPULATION DE RÉFÉRENCE

Si nous considérons les populations de référence et testée dans leur intégralité, nous trouvons une différence statistique entre ces deux groupes en ce qui concerne la concentration en zinc capillaire ( $p = 0,0059$ ). Par contre si nous étudions chacune des tranches d'âges utilisées dans la *figure 3-21*, nous ne retrouvons cette différence statistique pour aucun intervalle. Ceci vient du fait que les groupes sont trop petits et les écarts types trop importants.

Globalement, notre population testée présente une moyenne des concentrations capillaires en zinc supérieure à celle de la population de référence. En ce qui concerne les enfants présentant un retard de croissance, il n'existe aucune différence liée au sexe en ce qui concerne ce paramètre. Cette concentration est corrélée de manière positive à l'âge dans les deux populations.

Il existe également chez les enfants présentant un retard de croissance, une corrélation avec l'AO et l'AS (que nous étudierons dans le paragraphe suivant). Mais il n'y a pas de variation de la concentration en zinc capillaire que l'AS soit inférieur, supérieur ou égal à l'AO comme nous le montre le *tableau III-XVIII* :

[ZINC CAPILLAIRE] en $\mu\text{g/g}$	m $\pm$ DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	COMPARAISON	p
AS > AO (mois)	171 $\pm$ 66	161 (63 ; 278)	21	AS > AO et AO = AS	0,09
AS = AO (mois)	209 $\pm$ 72	216 (45 ; 332)	20	AS > AO et AO > AS	0,09
AS < AO (mois)	201 $\pm$ 68	193 (68 ; 411)	47	AS = AO et AO > AS	0,699

**Tableau III - XVII : comparaison statistique des concentrations en zinc capillaire en fonction des différences entre l'âge osseux et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.**

Certains enfants présentent une concentration en zinc capillaire inférieure à 70  $\mu\text{g/g}$ . Il s'agit de 3 garçons et de 1 fille de la population testée et de 5 enfants de la population de référence (respectivement 4,5 % et 13,4 %, pourcentages statistiquement identiques  $p = 0,640$ ).

Les étiologies retrouvées pour les enfants grenoblois sont les suivantes :

- retard de croissance et de maturation essentiel (1 garçon et 1 fille),
- début intra utérin (1 garçon et 1 fille),
- nanisme extrême de Silver Russel (1 garçon),
- syndrome de malabsorption (1 garçon),
- note génétique (1 fille),
- déficit en GH (1 fille).

Là encore, nous retrouvons plusieurs étiologies possibles pour un même enfant.

Le tableau III-XVIII nous permet de comparer dans la population testée les enfants présentant une concentration en zinc capillaire inférieure à 70 µg/g et ceux ayant un taux de zinc capillaire supérieur à cette valeur.

La comparaison statistique des deux populations montre que les enfants dont le taux de zinc capillaire est inférieur à 70 µg/g sont plus jeunes que ceux dont ce taux est supérieur. Ils présentent également un AS et un AO inférieurs, mais le retard osseux est identique dans les deux groupes. Nous retrouvons également une différence au niveau de la concentration plasmatique en DHAS et du poids, mais ces résultats sont probablement directement liés à l'âge.

	[ZINC CAPILLAIRE] ≤ 70 µg/g			[ZINC CAPILLAIRE] > 70 µg/g			p
	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	
AGE CHRONO (mois)	74 ± 42	83 (20 ; 111)	4	126 ± 44	135 (7 ; 202)	85	0,041
AGE OSSEUX (mois)	50 ± 42	51 (3 ; 96)	4	99 ± 42	108 (3 ; 168)	84	0,038
AGE STATORAL (mois)	49 ± 34	54 (7 ; 84)	4	95 ± 37	102 (3 ; 162)	85	0,036
RETARD OSSEUX (mois)	24 ± 9	24 (15 ; 35)	4	26 ± 14	27 (-24 ; 64)	84	0,616
TAILLE (m)	0,98 ± 0,22	1,03 (0,68 ; 1,16)	4	1,23 ± 0,19	1,26 (0,58 ; 1,59)	85	0,106
POIDS (kg)	14,3 ± 6,4	16,2 (5,5 ; 19,4)	4	25,0 ± 8,4	25,9 (5,2 ; 41,5)	84	<b>0,04</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14,3 ± 1,9	14,6 (11,8 ; 16,0)	4	16,1 ± 1,7	16,0 (11,6 ; 20,8)	84	0,264
POIDS/TAILLE (kg/m)	14,1 ± 4,2	15,42 (8,02 ; 17,32)	4	19,9 ± 4,3	20,2 (9,0 ; 27,9)	84	0,065
Z SCORES T (DS)	-3,57 ± 1,16	-3,41 (-5,11 ; -2,35)	4	-2,78 ± 0,58	-2,67 (-4,36 ; -1,59)	85	0,264
Z SCORES P (DS)	-2,90 ± 1,44	-2,32 (-5,04 ; 1,93)	4	-1,83 ± 0,73	-1,68 (-4,05 ; 0,09)	84	0,233
Z SCORES PT (DS)	-2,08 ± 1,93	-1,64 (-4,79 ; -0,23)	4	-1,27 ± 1,19	-1,13 (-4,86 ; 1,41)	84	0,467
SMC PLASMA (UI/ml)	0,87 ± 1,46	0,85 (0,60 ; 1,30)	4	0,77 ± 1,99	0,73 (0,25 ; 3,6)	78	0,600
DHAS (µmol/l)	0,055 ± 0,02	0,055 (0,04 ; 0,07)	2	1,44 ± 1,18	1,15 (0,02 ; 6,6)	66	<b>0,021</b>
ZINCÉMIE (µmol/l)	12,2 ± 1,7	12,8 (10,3 ; 13,6)	3	13,1 ± 1,97	12,7 (9,1 ; 18,5)	85	0,472
ZINC CAPILLAIRE(µg/g)	61 ± 11	66 (45 ; 68)	4	221 ± 65	199 (88 ; 411)	85	<b>&lt;0,0001</b>

Tableau III - XVIII : moyennes et écarts-types, médianes et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une concentration en zinc capillaire inférieure et supérieure à 70 µg/g : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

La concentration en zinc capillaire subit des variations saisonnières. Or, tous les prélèvements n'ont pas été faits à la même période ce qui peut fausser ce type de comparaison. Pour corriger l'erreur possible nous pouvons également utiliser comme valeur seuil le chiffre de 110 µg/g et réaliser le même type de comparaison (cf. tableau III-XIX).

	[ZINC CAPILLAIRE] ≤ 110 µg/g			[ZINC CAPILLAIRE] > 110 µg/g			P
	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	m ± DS	MEDIANE (EXTREMES)	n	
AGE CHRONO (mois)	86 ± 42	75 (20 ; 163)	13	130 ± 42	135 (7 ; 202)	76	0,02
AGE OSSEUX (mois)	54 ± 38	36 (3 ; 134)	12	104 ± 40	110 (3 ; 168)	76	<0,0001
AGE STATURAL (mois)	60 ± 37	54 (7 ; 128)	13	99 ± 36	108 (3 ; 162)	76	<0,0001
RETARD OSSEUX (mois)	26 ± 10	29 (9 ; 39)	12	26 ± 14	27 (-24 ; 64)	76	0,592
TAILLE (m)	1,04 ± 0,2	1,04 (0,68 ; 1,37)	13	1,24 ± 0,18	1,29 (0,58 ; 1,59)	76	0,004
POIDS (kg)	17,8 ± 7,6	16,7 (5,5 ; 32,4)	13	25,7 ± 8,2	26 (5,2 ; 41,5)	75	0,003
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,6 ± 1,86	16,0 (11,8 ; 18,9)	13	16,1 ± 1,8	16,0 (11,6 ; 20,8)	75	0,342
POIDS/TAILLE (kg/m)	15,4 ± 4,3	16,0 (8,0 ; 24,0)	13	20,1 ± 4,2	20,2 (9,0 ; 27,9)	75	0,010
Z SCORES T (DS)	-3,12 ± 0,90	-2,78 (-5,11 ; -2,18)	13	-2,76 ± 0,56	-2,66 (-4,31 ; -1,59)	76	0,174
Z SCORES P (DS)	-2,09 ± 1,12	-1,93 (-5,04 ; 0,25)	13	-1,85 ± 0,72	-1,73 (-4,06 ; 0,09)	75	0,459
Z SCORES PT (DS)	-0,05 ± 0,04	-0,05 (-0,14 ; 0,02)	13	-1,23 ± 1,19	-1,05 (-4,86 ; 1,41)	74	<0,0001
SMC PLASMA (UI/ml)	0,67 ± 1,65	0,60 (0,34 ; 1,68)	11	0,79 ± 2,01	0,81 (0,25 ; 3,6)	71	0,342
DHAS (µmol/l)	0,63 ± 1,07	0,07 (0,02 ; 2,50)	5	1,39 ± 1,22	1,05 (0,08 ; 6,6)	60	0,191
ZINCEMIE (µmol/l)	14,2 ± 2,2	14,3 (10,3 ; 18,5)	12	12,9 ± 1,9	12,6 (9,1 ; 17,2)	76	0,087
ZINC CAPILLAIRE(µg/g)	87 ± 20	95 (45 ; 110)	13	213 ± 58	205 (115 ; 411)	76	<0,0001

Tableau III - XIX : moyennes et écarts types, médiane et extrêmes des différents paramètres étudiés pour les enfants présentant une concentration en zinc capillaire inférieure et supérieure à 110 µg/g : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

Treize enfants ont un taux inférieur à ce seuil de 110 µg/g. Il s'agit de 9 garçons et de 4 filles (différence au niveau des pourcentages non significative p = 0,673). Les étiologies du retard de croissance sont :

- retard de croissance et de maturation essentiel (5 garçons et 3 filles),

- origine génétique (1 garçon et 1 fille),
- début intra utérin (1 garçon et 1 fille),
- déficit en GH (2 garçons et 1 fille),
- syndrome de malabsorption (1 garçon),
- déficit thyroïdienne partiel (1 garçon),
- nanisme constitutionnel (1 garçon),
- cause non déterminée pour 1 fille.

Les enfants dont la concentration en zinc capillaire est inférieure à 110 µg/g sont plus jeunes que ceux dont le taux est supérieur à ce seuil. Par conséquent, ils ont également un poids et une taille inférieure. Il est intéressant de noter qu'ils ont également un z score poids pour taille statistiquement supérieur, c'est à dire que leur retard du poids par rapport à la taille est moins important que celui des enfants dont la concentration en zinc capillaire est supérieure à 110 µg/g : ils sont donc moins fluets.

La zincémie tend également à être supérieure chez les enfants dont le taux en zinc capillaire est bas, sans atteindre la significativité.

### 2.3.3. Carence en zinc plasmatique et en zinc capillaire

Un garçon présente à la fois une zincémie < 10,7 µmol/l et une concentration en zinc capillaire < 70 µg/g. Voici les différents paramètres caractérisant cet enfant :

- Etiologie du retard de croissance : syndrome de malabsorption.
- AC = 62 mois, AO = 30 mois, AS = 36 mois, retard osseux = 32 mois.
- Z score taille = -3,69, z score poids = -2,24, z score poids pour taille = -0,04.
- [SMC] = 0,6 UI/ml, zincémie = 10,3 µmol/l et [zinc capillaire] = 68 µg/g.

Aucun autre enfant n'a à la fois une zincémie inférieure à 10,7 µmol/l et une concentration en zinc capillaire inférieure à 110 µg/g.

## **2.4. EN RESUME**

Les conclusions de la comparaison des concentrations plasmatiques en SMC de la population testée et de la population de référence varient selon l'âge et le sexe. Pour les deux populations, ce taux est influencé par le sexe des sujets, les filles présentant des moyennes supérieures à celles des garçons, et par l'âge. Nous retrouvons également pour la population testée, une corrélation avec le retard au niveau de la taille : plus ce retard est important, plus les concentrations plasmatiques de SMC sont élevées.

Les enfants de l'étude grenobloise présentent également un retard de maturation sexuelle qui semble plus prononcé chez les garçons.

Ces enfants ont une zincémie statistiquement inférieure à celle de la population de référence. Il n'existe aucune influence du sexe et de l'âge sur la concentration plasmatique en zinc pour ces deux groupes. Nous ne retrouvons pas de différence statistique au niveau des paramètres étudiés, entre les sujets présentant un début de carence en zinc et les autres.

En ce qui concerne la concentration en zinc capillaire, il n'y a pas non plus d'influence du sexe. Par contre ce taux augmente avec l'âge de l'enfant. Les sujets chez lesquels ce taux est inférieur à 110 µg/g sont plus jeunes et ont un poids pour taille supérieur. Leur zincémie a également tendance à être supérieure à celle des autres enfants.

### 3. CORRELATION ENTRE LE STATUT EN ZINC ET LES DIFFERENTS PARAMETRES ETUDIES

Nous allons étudier pour la population présentant un retard de croissance, les corrélations existant entre le statut en zinc et les différents paramètres déjà étudiés.

#### 3.1. CORRELATION AVEC LA ZINCÉMIE

Nous ne retrouvons aucune corrélation entre la zincémie et :

- l'âge chronologique, l'âge osseux, l'âge statural, le retard osseux,
- la taille, le poids, les z scores taille, les z scores poids, les z scores poids pour taille,
- la concentration en SMC, les hormones sexuelles,

et ceci aussi bien pour les garçons, les filles ou l'ensemble de la population.

Il existe par contre une corrélation négative entre la **zincémie et la concentration en zinc capillaire**.

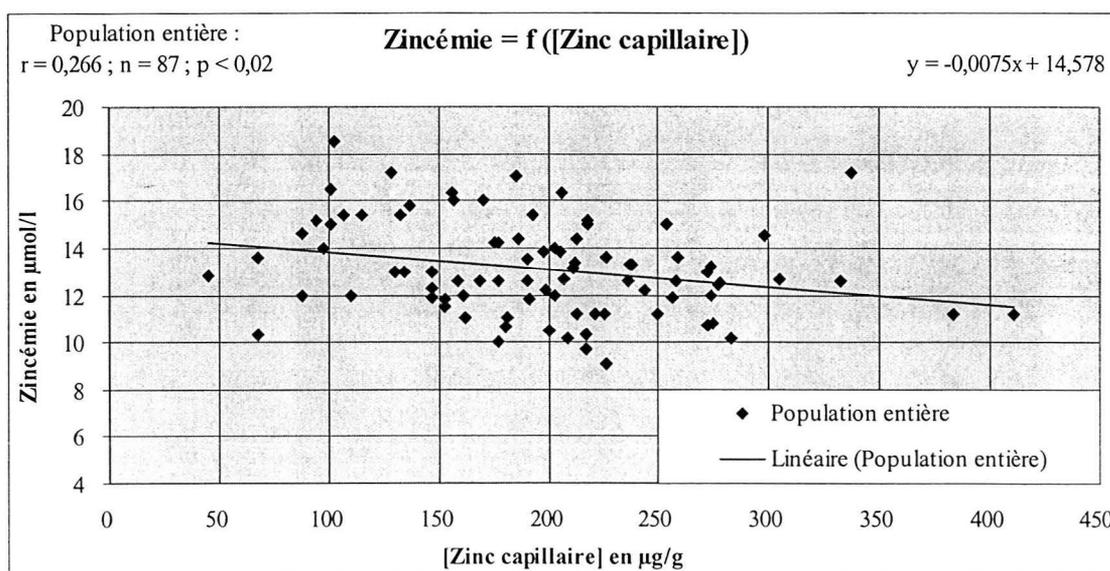


Figure 3 - 22 : corrélation entre la zincémie et la concentration en zinc capillaire : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

Cette corrélation existe si nous considérons le groupe dans son ensemble et la population masculine. Par contre nous ne la retrouvons pas chez les filles.

Cette corrélation étant négative, la zincémie diminue au fur et à mesure que la concentration en zinc capillaire augmente.

### 3.2. CORRELATION AVEC LA CONCENTRATION EN ZINC CAPILLAIRE

La concentration en zinc capillaire est corrélée avec les différents paramètres résumés dans le tableau suivant :

	r	p	n	pente	constante
AC	0,345	< 0,01	89	0,5354	128,54
AO	0,382	< 0,01	88	0,6161	136,00
AS	0,384	< 0,01	89	0,7026	129,03
TAILLE	0,376	< 0,01	89	133,63	32,35
POIDS	0,315	< 0,01	88	2,571	130,67
POIDS/TAILLE	0,282	< 0,01	88	4,488	105,82
Z SCORES T	0,308	< 0,01	89	34,135	290,71

Tableau III - XX : paramètres corrélés avec la concentration capillaire en zinc : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

Toutes les corrélations concernent la population entière, ainsi que les garçons. Par contre, elles ne se retrouvent pas chez les filles (sauf en ce qui concerne l'AS).

#### 3.2.1. Ages

- AC, AO, AS : les figures 3-25 à 3-27 nous montrent les corrélations existant entre l'AC, l'AO, l'AS et la concentration en zinc capillaire.

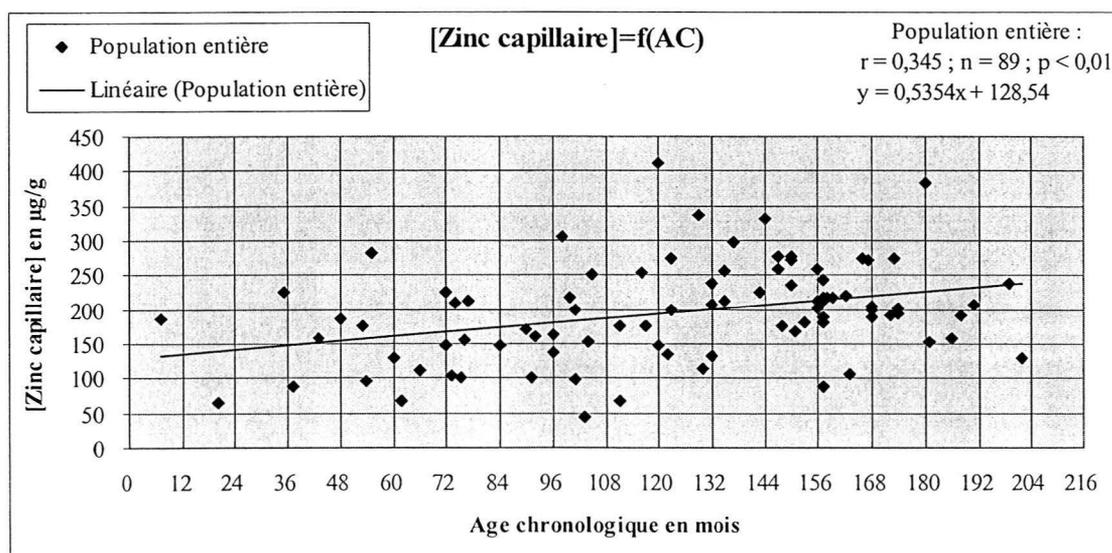
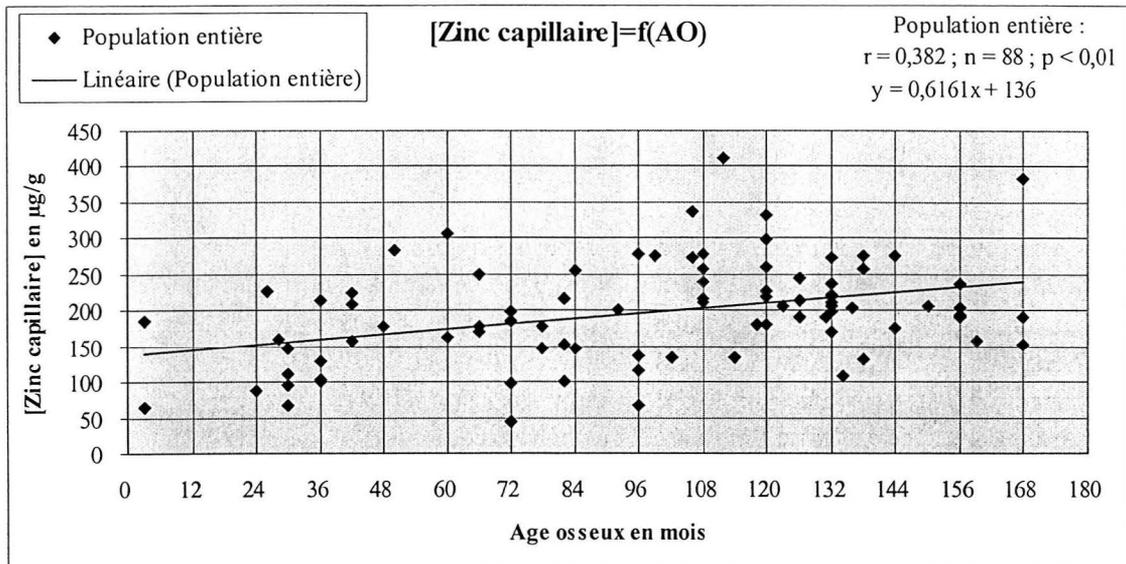
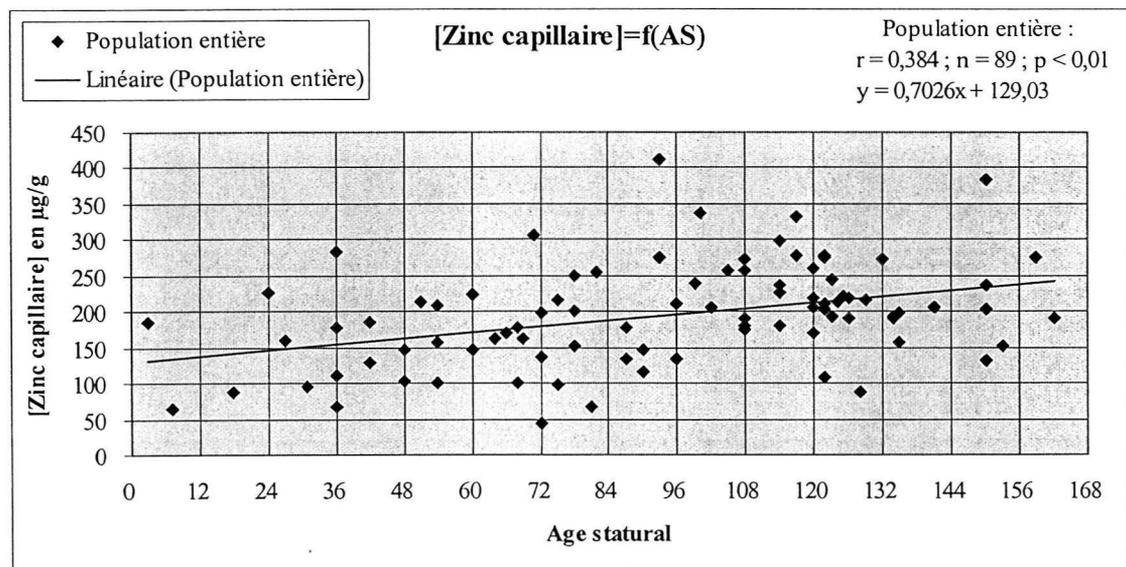


Figure 3 - 23 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge chronologique : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.



**Figure 3 - 24 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge osseux : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.**



**Figure 3 - 25 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et l'âge statural : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.**

La concentration capillaire en zinc est donc corrélée de manière positive à l'âge chronologique, l'âge statural et l'âge osseux : elle augmente avec l'âge des enfants. Ces corrélations se retrouvent pour l'ensemble de la population et chez les garçons. Chez les filles seul l'âge statural est lié à ce taux.

La *figure 3-28* permet une comparaison de la concentration en zinc capillaire en fonction du type d'âge. Il n'existe aucune différence statistique entre les droites  $[Zinc\ capillaire] = f(AC)$ ,  $[Zinc\ capillaire] = f(AO)$ ,  $[Zinc\ capillaire] = f(AS)$ .

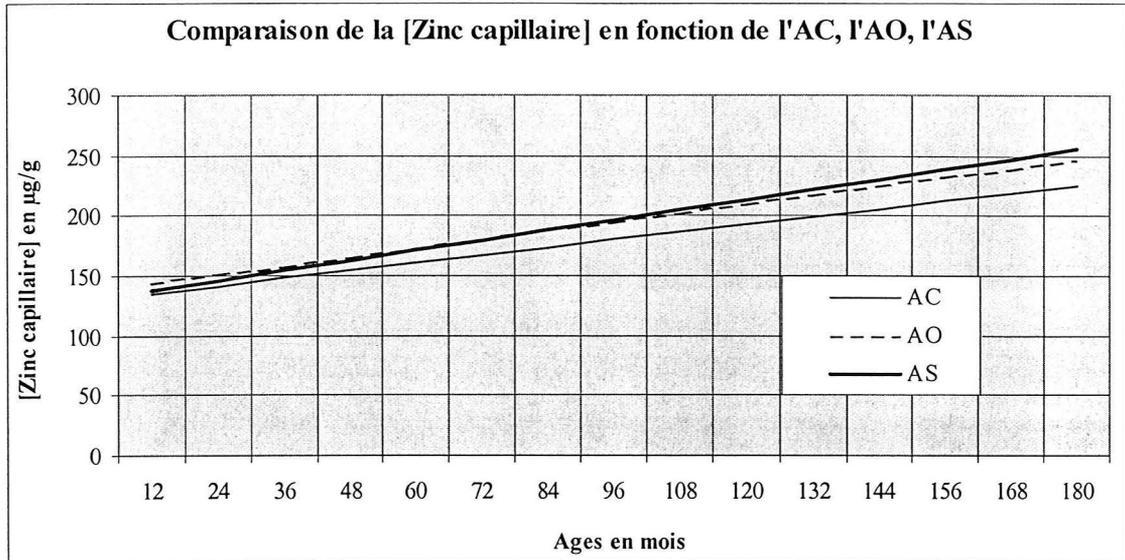


Figure 3 - 26 : comparaison de la concentration en zinc capillaire en fonction de l'âge : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

- **Retard osseux** : il n'existe par contre aucune corrélation entre le taux de zinc capillaire et le retard osseux.

### 3.2.2. Paramètres statur pondéraux

Les figures suivantes nous montrent les corrélations existant entre la concentration en zinc capillaire et les paramètres statur pondéraux.

- **Taille et poids** : comme nous le montre la *figure3-27*, il existe une corrélation positive entre le taux de zinc capillaire et la taille. Celle-ci existe pour la population entière et pour les garçons.

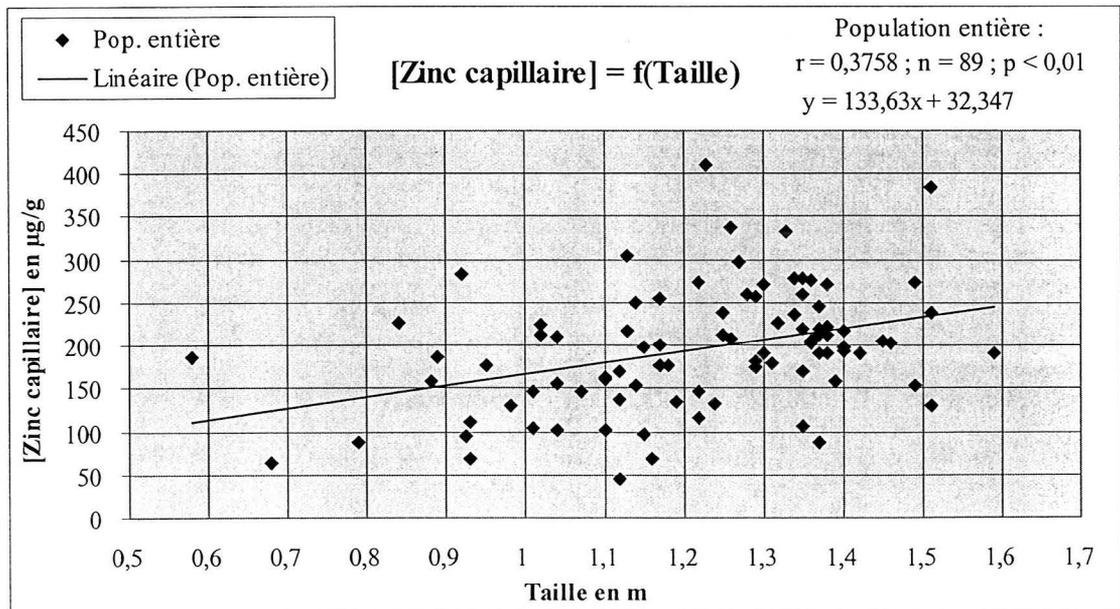


Figure 3 - 27 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et la taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

Nous retrouvons le même phénomène pour le poids.

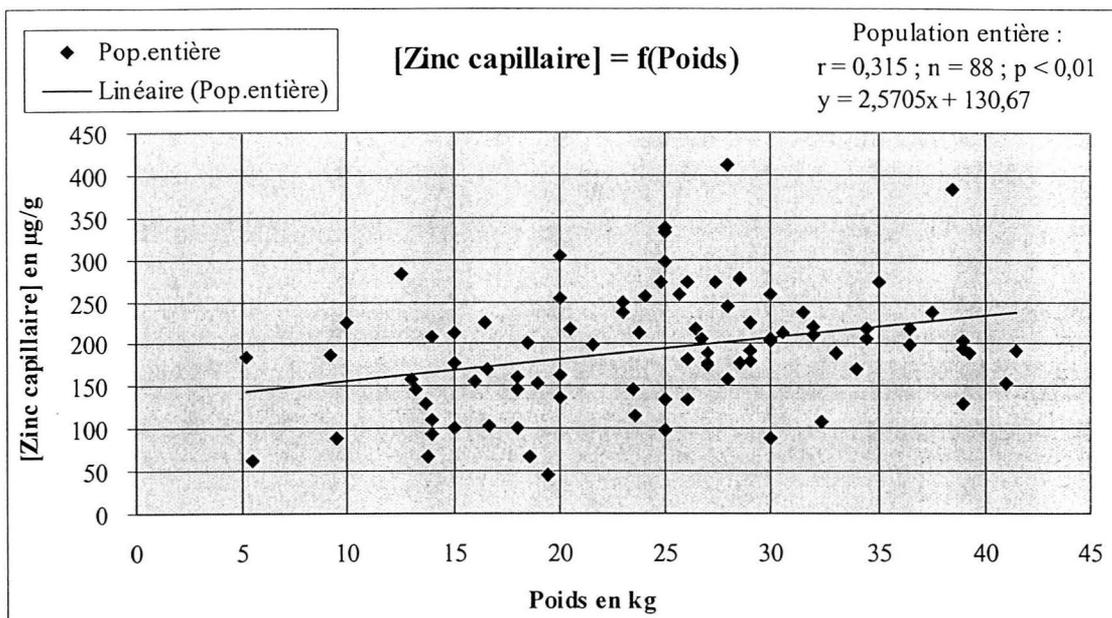


Figure 3 - 28 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et le poids :  
RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE.

- **IMC et rapport poids/taille** : pour la population entière et les garçons, il existe une corrélation positive entre la concentration en zinc capillaire et le rapport poids/taille (figure 3-29). Nous ne retrouvons pas ce type de corrélation avec l'IMC.

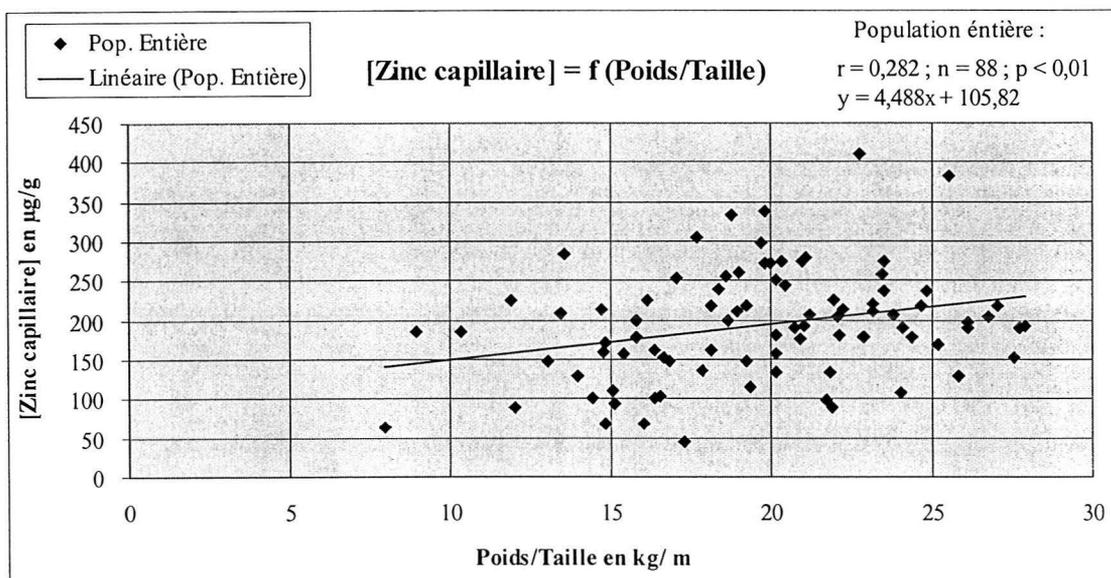
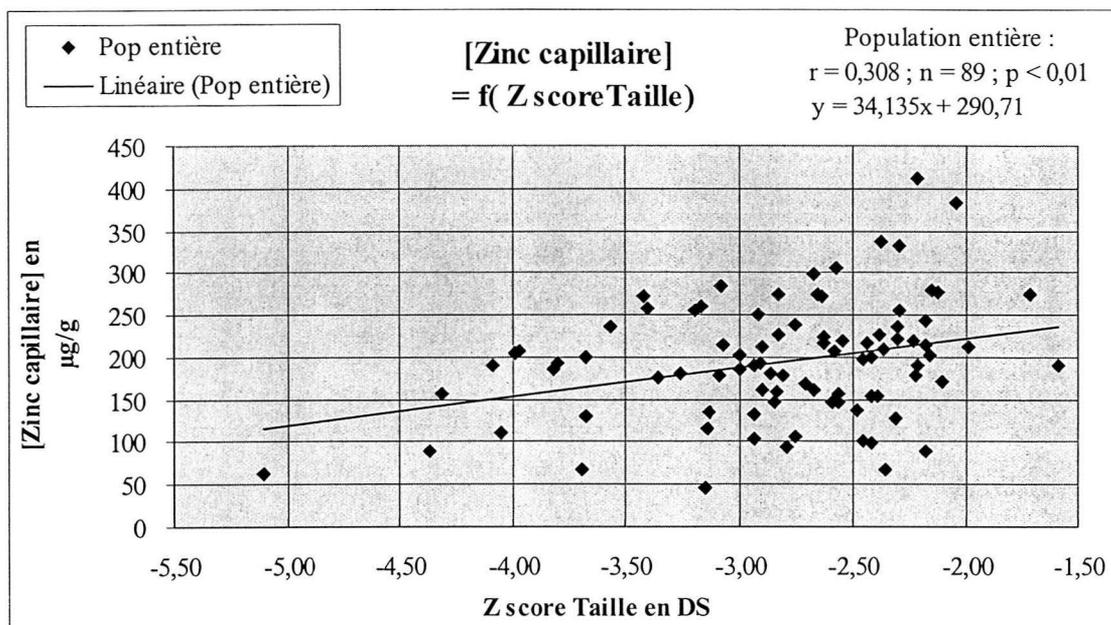


Figure 3 - 29 : corrélation entre la concentration en zinc capillaire et le rapport poids/taille :  
RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIÈRE

Mais le poids, la taille, le rapport poids/taille sont directement liés à l'âge, tout comme la concentration en zinc capillaire, ce qui peut influencer ces corrélations.

Pour éviter cette interaction, nous pouvons étudier les corrélations existant avec les z scores.

- **Z scores**



**Figure 3 - 30: corrélation entre la concentration en zinc capillaire et les z scores taille : RETARD DE CROISSANCE, POPULATION ENTIERE**

Cette corrélation entre les z scores taille et la concentration en zinc capillaire existe pour l'ensemble du groupe et pour la population masculine. Le retard au niveau de la taille diminue donc au fur et à mesure que la concentration en zinc capillaire augmente.

Par contre, nous ne retrouvons pas de corrélation avec les z scores poids et les z scores poids pour taille, que ce soit chez les filles, chez les garçons ou dans la population totale.

### 3.2.3. Hormones

Nous ne retrouvons aucune corrélation entre la concentration en zinc capillaire et les concentrations plasmatiques des différentes hormones étudiées dans cette étude, que ce soit la SMC ou les hormones sexuelles, et ceci dans la population globale ou quel que soit le sexe des enfants.

### 3.3. EN RESUME

La zincémie n'est corrélée à aucun des paramètres étudiés excepté au taux de zinc capillaire. Il existe une corrélation négative entre ces deux paramètres.

Par contre, la concentration en zinc capillaire est corrélée à l'âge des enfants et à leur retard de croissance au niveau de la taille. Plus les enfants sont âgés, plus leur concentration en zinc capillaire est élevée. De plus les enfants présentant un retard de croissance important au niveau de la taille ont un taux de zinc capillaire plus faible que ceux dont le retard est moins important. Il est donc étonnant de constater que les sujets de la population de référence qui ne présentent pas de retard de croissance ont une moyenne de concentrations en zinc capillaire inférieure à celle de la population testée.

Les corrélations avec le taux de zinc capillaire existent pour la population présentant un retard de croissance dans son ensemble, pour les garçons, mais sont absentes chez les filles (excepté en ce qui concerne l'âge statural).

## Chapitre 4

### DISCUSSION

Contrairement à la plupart des études antérieures, où les sujets provenaient de pays industrialisés ou en voie de développement mais étaient choisis en fonction d'un milieu socio-économique défavorisé, le choix des enfants qui ont participé à ce projet ne s'est fait qu'en fonction de leur retard de croissance, sans tenir compte du milieu socio-économique, ni de l'origine ethnique. Ceci pourrait expliquer certaines discordances entre nos résultats et ceux déjà publiés.

De plus, les comparaisons ont été effectuées entre deux groupes d'enfants, l'un étant constitué de sujets présentant un retard de croissance et l'autre d'enfants dont la taille était proche de la moyenne, sans que ces deux populations soient appariées en âge, sexe, origine ethnique ...

Dans la plupart des études, les prélèvements sanguins se font à la même heure de la journée pour tous les enfants, généralement le matin après 10 heures de jeûne, et les prélèvements de cheveux à la même période de l'année. Dans notre cas, les prélèvements ont été faits à l'heure de la consultation, qui n'était pas forcément la même pour tous les enfants, et donc pas toujours à jeun. Or il existe un cycle nyctéméral du zinc sérique et la zincémie diminue après les repas. De plus, les prélèvements de cheveux se sont étalés sur plusieurs mois.

Les différentes études citées dans ce chapitre sont résumées dans le *tableau IV-I* page 84 et suivantes.

#### 1. AGES

Les enfants de notre étude ont de part leur retard de croissance un âge chronologique (=AC) supérieur à leur âge statural (=AS).

- Nous retrouvons également un retard de maturation osseuse pour 97% des garçons et 84% des filles (la différence entre les pourcentages d'enfants en fonction du sexe n'étant pas significative). Le retard osseux est par contre significativement plus accentué chez les garçons que chez les filles et il est corrélé de manière positive à l'AC pour les deux sexes.

Nous retrouvons ce retard de maturation osseuse chez des enfants présentant une altération de la croissance (taille < 5<sup>e</sup> percentile), dans une étude de Castillo-Duran et al, 1994 [4] (*cf. le tableau récapitulatif des études de supplémentation page 29*). Par contre cette étude ne montre aucune différence entre filles et garçons et il n'y a pas d'influence de l'âge.

- L'AO est supérieur à l'AS pour 39,5% des garçons et 67% des filles (il y a significativement plus de filles ayant un AO > AS que de garçons) : le pronostic en ce qui concerne la taille adulte de ces enfants et notamment celui des filles est donc défavorable.

## **2. TAILLE ET POIDS**

Une taille définie comme étant inférieure à  $-2DS$  par rapport aux courbes de Sempé devrait correspondre à un z score taille pour âge également inférieur à  $-2 DS$ . Or, parmi les enfants étudiés, 4% ont un z score taille pour âge compris entre  $-1,59$  et  $-2 DS$ . Il s'agit de 1 fille (taille à  $-1,98 DS$ ) et de 5 garçons (taille de  $-1,98$  à  $-1,59 DS$ ). Ces enfants ont tout de même été conservés pour l'étude car l'écart constaté peut être expliqué par :

- Un léger décalage entre les courbes de Sempé de 1974 et les tableaux de mensurations d'après Sempé et coll, 1979 à partir desquelles ont été calculés les z score taille pour âge (par exemple pour un garçon de 14 ans les courbes donnent une taille moyenne de 159,9 cm et la table 162 cm).
- Un mode de calcul des z scores taille pour des âges chronologiques non cités dans la table et qui ont été calculés par interpolation linéaire à partir des valeurs qui l'encadrent. La table de Sempé indique en effet la taille moyenne d'enfants pour des âges chronologiques de 6 mois en 6 mois. Pour un enfant âgé par exemple de 122 mois, le calcul de la taille moyenne et de l'écart type correspondant a été effectué à partir de ces mêmes valeurs pour des âges chronologiques de 120 et de 126 mois.

L'intérêt de l'utilisation des z scores est de pouvoir quantifier le retard, et de court-circuiter la notion d'âge dans la comparaison avec une population témoin. En effet dans notre population, tout comme c'est le cas en général, la taille et le poids sont liés à l'âge. Les corrélations existant entre certains paramètres et le poids et/ou la taille peuvent donc être influencées en grande partie par le facteur âge.

L'utilisation des z scores nous permettra donc de comparer nos sujets à une population dont la moyenne d'âge est différente.

### **2.1. DIFFERENCES LIEES AU SEXE**

Dans notre étude, l'intensité du retard de croissance au niveau de la taille et du poids est identique pour la population féminine et masculine.

Le retard au niveau du poids pour taille est par contre plus accentué chez les garçons.

Gibson et al, 1991 [16] définissent un amaigrissement important au niveau du poids lorsque le z score poids pour taille est inférieur à  $-2 DS$  et un amaigrissement modéré lorsqu'il est compris entre  $-2$  et  $-1DS$ .

Dans l'étude grenobloise, les garçons présentent un amaigrissement bien plus important que les filles, la plupart d'entre elles ne présentant qu'un faible amaigrissement voire aucun retard au niveau du poids pour taille. Il y a une discordance entre les garçons

et les filles en ce qui concerne les z scores poids pour taille chez les enfants de notre étude.

Cavan et al [6] ne trouvent aucune différence liée au sexe pour ces trois z scores chez des enfants du Guatemala.

Gibson et al, 1991 [16] par contre, lors d'une étude en Papouasie, Nouvelle Guinée notent un retard plus important au niveau de la taille chez les garçons, lorsque les enfants sont âgés de 48 à 120 mois . Chez les enfants plus jeunes (de 24 à 47,99 mois), ils retrouvent la même intensité de retard quel que soit le sexe.

Cavan et al [6] et Gibson et al, 1991 [16] comparent le retard de croissance des enfants qu'ils étudient aux valeurs du NCHS (North American National Center for health Statistics). Mais dans ces études seul un certain pourcentage d'enfants (27 % chez Cavan et 38% chez Gibson) présentent un réel retard de croissance (c'est à dire un z score taille inférieur à -2DS).

## 2.2. CORRELATIONS

Nous retrouvons également chez les garçons, une corrélation positive entre les z scores taille, les z scores poids et l'âge chronologique que l'on ne retrouve pas chez les filles. Les garçons les plus âgés ont un retard au niveau du poids et de la taille moins important que des garçons plus jeunes.

La corrélation positive entre l'âge chronologique et le z score poids pour taille n'existe par contre que chez les filles : les plus âgées ont donc un retard du poids par rapport à la taille moins important et semblent mieux nutries que les filles les plus jeunes.

Mais la corrélation entre z scores taille et z scores poids existe quel que soit le sexe : un enfant présentant un retard au niveau de la taille de moindre intensité a un plus faible retard au niveau du poids.

## 3. MATURATION SEXUELLE

On retrouve également chez ces enfants un retard de maturation sexuelle en plus du retard osseux et du retard de croissance. Ce retard se retrouve pour les enfants âgés de 12 ans et plus.

Castillo-Duran et al,1994 [4] retrouvent chez des enfants dont les z scores taille sont inférieurs à -2 DS un retard de maturation sexuelle. Dans leur étude, les garçons, âgés de 153 à 182 mois devraient être en stade III ou IV selon Tanner (d'après les valeurs utilisées dans la partie résultats de l'étude grenobloise) et sont en stade II. Les filles âgées de 118 à 169 mois qui devraient être entre le stade I et IV, sont en stade II.

## **4. CONCENTRATION PLASMATIQUE EN SMC**

### **4.1. COMPARAISON POPULATION TESTEE ET POPULATION TEMOIN**

Lorsque nous comparons les résultats de la population grenobloise aux valeurs de référence, nous notons une variation des conclusions en fonction de l'âge et du sexe.

En effet, les garçons de la population testée âgés de 0 à 72 et de 132 à 156 mois et les filles âgées de 0 à 36 et de 156 à 180 mois présentent un taux de SMC conforme aux valeurs attendues. Les autres enfants ont, quant à eux, des taux de SMC inférieurs aux valeurs attendues.

Dans une étude portant sur 80 enfants de la région parisienne âgés de 24 à 60 mois, Mokni et al [24] trouvent une différence statistique de la concentration plasmatique en IGF1 entre des enfants présentant une altération de la croissance (groupe HR : z score taille pour âge compris entre -1 et -2 DS et z score poids pour taille supérieur à -1 DS) et des enfants du groupe contrôle présentant un z score taille pour âge et un z score poids pour taille compris entre -1 et +2 DS. Les enfants présentant une altération au niveau du poids uniquement (groupe WR : z score poids pour taille inférieur à -1 DS et z score taille supérieur à -1 DS) avaient un taux de SMC plasmatique comparable aux enfants du groupe contrôle. Mais chez Mokni et al la différence significative entre le groupe contrôle et les groupes HR et WR ne tient pas compte du sexe des enfants.

Or, dans notre étude, les valeurs de référence se présentent sous forme de médianes et valeurs extrêmes par tranche d'âges, en fonction du sexe. Nous ne pouvons donc pas faire de comparaison sur l'ensemble de la population, garçons et filles.

Si dans l'étude grenobloise nous considérons une tranche d'âges proche de celle utilisée par Mokni et al, nous retrouvons une concentration plasmatique en SMC comparable entre le groupe témoin et le groupe testé pour les filles de 0 à 36 mois et pour les garçons de 0 à 72 mois. Les filles de 36 à 72 mois ont par contre une concentration en SMC plasmatique inférieure aux témoins.

### **4.2. DIFFERENCES LIEES A L'AGE ET AU SEXE**

Nous retrouvons pour la population testée, comme c'est également le cas pour la population de référence, un effet de l'âge et du sexe sur la concentration plasmatique en SMC.

Dans les deux populations, la concentration plasmatique de SMC augmente avec l'âge.

Pour la population de référence, les concentrations plasmatiques de SMC sont statistiquement supérieures chez les filles, sauf pour les enfants les plus âgés (de 180 à 216 mois) pour lesquels les valeurs des filles et des garçons sont identiques.

Pour la population testée, et si nous considérons l'ensemble des sujets, nous retrouvons également des valeurs plus élevées chez les filles. Par contre, si nous étudions chaque

tranche d'âges, nous notons des concentrations statistiquement identiques chez les filles et les garçons âgés de 0 à 72 mois, et pour les enfants de plus de 156 mois.

Dans l'étude de Mokni et al, les filles avaient un taux plasmatique en SMC supérieur aux garçons dans le groupe testé et le groupe témoin.

### 4.3. CORRELATIONS

Dans l'étude de Mokni et al, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'IGF1 plasmatique et l'âge, alors que pour notre population testée nous retrouvons une corrélation positive lorsque nous considérons l'ensemble de la population. Si nous nous limitons aux enfants âgés de moins de 72 mois, nous ne retrouvons plus cette corrélation.

Mokni et al trouvent également une corrélation positive entre l'IGF1 et les z scores taille pour âge. Dans notre étude, et si nous considérons l'ensemble de la population sans tenir compte du groupe d'âges, nous trouvons une corrélation négative entre ces deux paramètres : la concentration plasmatique en SMC est donc d'autant plus élevée que le retard au niveau de la taille est important. Ceci pourrait s'expliquer d'une part par l'âge plus élevé de la population étudiée, et/ou par une absence de réponse des tissus cibles à la sécrétion de SMC par les organes périphériques (plusieurs hypothèses sont possibles : diminution du nombre de récepteurs à la SMC au niveau des cellules cibles, diminution de la sensibilité de ces récepteurs...). L'effet de la sécrétion de SMC sur la croissance serait donc altéré.

## 5. LA ZINCÉMIE

Dans notre étude nous comparons la zincémie de notre population à celle d'une population du Val de Marne dont les enfants ont une taille supérieure à  $-1DS$ .

### 5.1. COMPARAISON POPULATION TESTEE ET POPULATION TEMOIN

Les enfants de la population de référence du Val de Marne ont statistiquement une zincémie supérieure à celle des enfants grenoblois étudiés, que ce soit pour les garçons ou pour les filles. Nous retrouvons ce résultat, sans toutefois tenir compte du sexe, dans différentes études : Mokni et al [24], Fons et al [12], Simmer et al [37].

Nos résultats montrent également que, ni le sexe, ni l'âge des enfants, n'influencent la zincémie.

Mokni et al [24] dans leur étude parisienne, bien que les enfants étudiés soient plus jeunes et présentent une altération de la croissance notamment au niveau de la taille moins importante que celle de notre population grenobloise, retrouvent une zincémie supérieure pour les enfants de leur population de référence ( $13,36 \pm 1,71$  contre  $12,61 \pm 1,38$   $\mu\text{mol/l}$  pour leur population testée).

Fons et al [12], dans une étude dans le sud de la France chez des enfants présentant un retard de croissance, trouvent une hypozinémie pour la moitié de leur population testée en comparaison avec leur population témoin de taille pour âge normale (zincémie de la population de référence 13  $\mu\text{mol/l}$ , et zincémie de la moitié de la population testée inférieure à 9,64  $\mu\text{mol/l}$ ).

Simmer et al [37] trouvent une zincémie inférieure chez des enfants malnutris âgés de 12 à 84 mois et ayant un poids, un poids pour âge en pourcentage ( $46 \pm 3\%$ ) et un poids pour taille ( $70 \pm 2\%$ ) significativement inférieurs à la population témoin ayant une alimentation correcte (zincémie respectivement égale à  $9,1 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$  et  $14,1 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}$ ).

## 5.2. DIFFERENCES LIEES AU SEXE

Chakar et al, dans une étude portant également sur des enfants de la région parisienne âgés de 24 à 60 mois (116 enfants dont la moitié formaient le groupe placebo), montrent que la différence au niveau de la zincémie entre la population témoin et la population testée est en fait liée au sexe des enfants, puisqu'on la retrouve pour les filles et non pour les garçons [7].

Dans notre étude, par contre, ce phénomène se retrouve aussi bien chez les filles que chez les garçons. Il n'existe pas de différence statistique liée au sexe en ce qui concerne la zincémie que ce soit dans la population présentant un retard de croissance ou dans celle de référence.

Cette absence de relation entre le sexe et la zincémie se retrouve dans une étude de Cavan et al réalisée sur 162 enfants scolarisés dans une zone périurbaine du Guatemala. Parmi les sujets étudiés, seuls 27% présentent un retard de croissance (z score taille pour âge inférieur à -2DS), et 3% une altération du poids (z scores poids pour taille inférieur à -1 DS) [6].

Ceci tend à démontrer que, dans la population en général, la concentration en zinc plasmatique est statistiquement identique chez les filles et chez les garçons que l'enfant présente ou non un retard de croissance. Ceci est généralement le cas jusqu'à la puberté. Ensuite la zincémie des garçons devient plus élevée que celle des filles pour des raisons hormonales [3].

Par contre, dans l'étude de Cavan et al [6], le pourcentage de garçons présentant une carence en zinc est statistiquement supérieur à celui des filles (12,3% des garçons contre 1,5% des filles ont une zincémie  $<10,7$ ,  $p < 0,05$ ).

Nous retrouvons cette tendance en ce qui concerne notre population présentant un retard de croissance bien que la différence entre les garçons et les filles ne soit pas statistiquement significative (respectivement 10 % contre 6,25 %,  $p = 0,464$ ). Le résultat s'inverse pour la population du Val de Marne (1,25 % des garçons contre 8,75 % des filles ont une zincémie inférieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,03$ ). Mais les z scores taille pour âge de ces différentes populations sont totalement différents, puisque seuls 27 % des enfants de la population de Cavan et al ont un z scores taille pour âge inférieur à -2 DS, alors que 96 % des enfants de la population grenobloise et aucun des enfants de la population du Val de Marne ne sont en deçà de cette valeur seuil.

De plus les enfants de la population du Val de Marne sont plus âgés (de 38 à 216 mois contre 76 à 87 mois pour les sujets de Cavan et al et de 44 à 174 mois pour les enfants grenoblois dont la plupart présente un retard pubertaire). Or, comme nous venons de l'expliquer, la zincémie des garçons est, après la puberté, supérieure à celle des filles. Ceci peut également expliquer la différence des résultats entre ces trois études.

### 5.3. RELATION ENTRE L'INTENSITE DE LA CARENCE EN ZINC ET RETARD DE CROISSANCE

Dans notre étude, bien que la zincémie soit inférieure chez les enfants présentant un retard de croissance, il n'y a pas de relation pour un enfant entre le fait d'avoir une carence en zinc et celui de présenter un retard de croissance. Le pourcentage d'enfants ayant une zincémie inférieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$  et appartenant à la population testée est statistiquement le même que celui des enfants appartenant à la population de référence (respectivement 8,5 % et 5 %,  $p = 0,222$ ). Néanmoins, plus d'enfants présentant un retard de croissance ont des zincémies basses en accord avec Chakar et al [7], puisque la moyenne et la médiane des enfants testés sont statistiquement inférieures à celle de la population de référence.

### 5.4. CORRELATION AVEC LA ZINCÉMIE

- Dans l'étude grenobloise nous ne retrouvons aucune corrélation entre la **zincémie et les paramètres anthropométriques**, que ce soit pour la population masculine ou féminine. Ceci est en accord avec les conclusions des études de Chakar et al [7] et de Cavan et al [6] déjà citées.

Par contre, Mokni et al [24] trouvent une corrélation positive entre la zincémie et les z scores taille pour âge, à la fois chez des enfants présentant un z score taille inférieur à -1 DS, chez des enfants dont le z score poids pour taille est inférieur -1 DS (aucun sujet n'a à la fois un z score taille et un z score poids pour taille inférieurs à -1 DS) et dans leur groupe contrôle où les z scores taille et poids pour taille sont compris entre -1 et + 2 DS.

Les enfants étudiés par Mokni et al sont toutefois moins âgés que ceux étudiés par Cavan et al et par nous même.

- La **zincémie est corrélée de manière positive au retard osseux** dans une étude de Fons et al [12] chez des enfants présentant un retard de croissance. Ils comparent des

sujets dont la zincémie est supérieure ou inférieure à la valeur seuil de 0,63 mg/l ( $\approx 9,64 \mu\text{mol/l}$ ) et retrouvent cette corrélation dans les deux groupes. Ce retard osseux était de  $-24 \pm 12$  mois chez les enfants dont la zincémie est inférieure à 0,63 mg/l et  $+10,8 \pm 8,4$  mois chez les enfants dont la zincémie est supérieure à cette valeur, la différence étant statistiquement significative ( $p = 0,02$ ).

Dans notre étude, aucune corrélation n'est retrouvée entre ces deux paramètres. Il n'existe pas de différence statistique entre les valeurs de retard osseux, que la zincémie soit supérieure ou inférieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$  (respectivement  $-25 \pm 15$  mois contre  $-30 \pm 14$  mois). Par contre les enfants étudiés par Fons et al sont un peu plus âgés que ceux de notre étude, et nous avons déjà démontré qu'il existait une corrélation positive entre l'AC et le retard osseux des enfants, le retard étant d'autant plus important que les enfants sont plus âgés. Ceci pourrait expliquer la différence de résultats entre nos deux études.

## **6. CONCENTRATION EN ZINC CAPILLAIRE**

### **6.1. DIFFERENCES LIEES AU SEXE**

- Les filles de notre étude présentent une concentration en zinc capillaire légèrement supérieure à celle des garçons (respectivement  $205 \pm 75$  contre  $189 \pm 66 \mu\text{g/g}$ ), mais la différence n'est pas significative.

Ce résultat est en accord avec ceux de Gibson et al, 1991 [16] qui ont étudié 123 enfants de Papouasie, âgés de 24 à 120 mois, présentant une altération de la croissance. Parmi ces enfants, 38 % des garçons et 20 % des filles avaient un z score taille pour âge inférieur à  $-2$  DS.

Cavan et al [6] quant à eux trouvent que les filles présentent des taux de zinc capillaire significativement supérieurs à ceux des garçons.

- Gibson et Cavan concluent également que le nombre de garçons dont le taux de zinc capillaire est inférieur à  $1,68 \mu\text{mol/g}$  ( $\approx 110 \mu\text{g/g}$ ) est statistiquement supérieur à celui des filles.

Dans notre étude, nous retrouvons un pourcentage plus élevé de garçons que de filles ayant une concentration en zinc capillaire inférieur à ce taux (respectivement 15,8 % et 12,5 %), mais la différence n'est pas significative.

Nous avons également étudié le nombre d'enfants présentant un taux de zinc capillaire inférieur à 70 µg/g et là non plus la différence entre garçons et filles n'est pas significative bien que le pourcentage de garçons soit plus élevé (respectivement 5,26 et 3,13 %).

## 6.2. COMPARAISON DES POPULATIONS AYANT UNE CONCENTRATION EN ZINC CAPILLAIRE EVOCATRICE D'UN DEFICIT

Nous avons utilisé un taux de zinc capillaire inférieur à 70 µg/g pour définir une déficience en zinc. Les différentes études citées n'utilisent pas cette valeur seuil, mais celle de 110 µg/g. Cette valeur a été choisie car elle prend en compte les variations saisonnières mises en évidence par Gibson et al [15] lors d'une étude sur des enfants canadiens et africains. De plus, elle a été associée à une amélioration de la croissance linéaire dans une étude de supplémentation par le zinc d'enfants canadiens de ces mêmes auteurs (Gibson et al, 1989 [14]).

Si dans notre étude, nous comparons les populations ayant un taux de zinc capillaire inférieur et supérieur à 70 µg/g, les différences entre ces deux groupes se retrouvent au niveau de l'âge et du poids. Les enfants dont le taux en zinc capillaire est le plus faible sont plus jeunes par rapport à ceux dont ce taux est plus élevé et ont donc un poids plus faible.

Si nous utilisons le chiffre de 110 µg/g, nous trouvons également une différence statistique entre les enfants présentant un taux inférieur et ceux présentant un taux supérieur à cette valeur, pour la taille et le z score poids pour taille. Les enfants ayant un faible taux en zinc capillaire sont plus petits et présentent un retard du poids par rapport à la taille moins prononcé.

Gibson et al, 1989 dans une étude de supplémentation de garçons du sud de l'Ontario dont la taille est inférieure au 15<sup>e</sup> percentile [14], ne trouvent par contre aucune différence entre les garçons dont le taux de zinc capillaire est inférieur à 110 µg/g et ceux dont ce taux est supérieur à cette valeur en ce qui concerne l'âge, le poids, la taille, les z scores taille pour âge, poids pour âge, poids pour taille et la zincémie (test de Student).

Les enfants de l'étude de Gibson et al, 1989 sont uniquement des garçons. Ils sont plus jeunes et présentent un retard de croissance moindre que les enfants de l'étude grenobloise. Les auteurs ont réalisé une étude de variance et ont conclu que lorsque la taille est utilisée comme covariable, les enfants dont la concentration en zinc est basse ont un poids significativement inférieur à celui des garçons dont cette concentration est supérieure à 110 µg/g.

Cavan et al [6] par contre notent une différence au niveau des z scores poids pour taille. Ils en trouvent également une en ce qui concerne les z scores poids pour âge que nous ne retrouvons pas dans notre étude. Dans leur travail, les enfants ayant un faible taux en zinc capillaire ont un retard au niveau du poids pour âge et du poids pour taille moins

important que ceux qui ont une concentration en zinc capillaire plus élevée. Les tests statistiques utilisés sont différents puisque les comparaisons ont été réalisées par une analyse des variances (ANOVA), le sexe, l'âge, la taille ou le poids étant traités comme des variables indépendantes.

### 6.3. CORRELATIONS AVEC LE ZINC CAPILLAIRE

#### 6.3.1. Corrélation avec les paramètres anthropométriques

Nous retrouvons chez les garçons de notre étude une corrélation positive entre la concentration en zinc capillaire et l'âge, le poids et la taille. Les deux dernières corrélations comportent certainement une composante âge puisqu'il existe une corrélation entre poids et âge et entre taille et âge. En effet, les z scores poids et poids pour taille ne sont pas corrélés à la concentration en zinc capillaire.

Toutefois et plus intéressant, il existe une corrélation positive entre le z score taille pour âge et le taux de zinc capillaire : plus le z score taille est élevé, c'est-à-dire moins le retard au niveau de la taille est important, et plus le chiffre de la concentration en zinc capillaire est grand. Ceci semble en contradiction avec les résultats obtenus lors de la comparaison des moyennes de concentration en zinc capillaire des populations testées et de référence. En effet, le groupe témoin du Val de Marne a des moyennes inférieures à la population grenobloise bien que les enfants qui la composent ne présentent pas de retard de croissance. Mais les dosages, et notamment le lavage des cheveux, ont certainement été réalisés de manière différente.

Nous ne trouvons aucune de ces corrélations, sauf en ce qui concerne l'âge statural, chez les filles.

Gibson et al, 1991 lors de leur étude en Papouasie [16], divisent leur population en 4 groupes d'âges : 24 à 47,99 mois, 48 à 71,99 mois, 72 à 95,99 mois et 96 à 120 mois. De plus, dans cette étude, seuls 30% des enfants âgés de 24 à 95,99 mois et 33% des enfants de plus de 96 mois présentent un réel retard de croissance. Les auteurs retrouvent une corrélation également positive entre le zinc capillaire et le z score taille pour âge uniquement pour les garçons âgés de 24 à 96 mois. Ils ne retrouvent cette corrélation ni chez les garçons plus âgés, ni chez les filles.

Dans notre étude la corrélation a été réalisée sur l'ensemble de la population et non en fonction de groupe d'âge.

L'analyse de la variance dans l'étude de Gibson et al, montre que l'âge, le sexe et la concentration en zinc capillaire sont des facteurs influençant de manière positive le z score taille en fonction du groupe d'âge. Le sexe et le taux de zinc capillaire sont tous deux des facteurs significatifs pour les enfants les plus âgés. Mais dans chaque groupe d'âge, l'interaction entre l'âge et la concentration en zinc capillaire et entre le sexe et le taux de zinc capillaire n'est pas significative.

Dans notre étude, avec des corrélations simples, le z score taille est influencé chez les garçons uniquement, par l'âge et la concentration en zinc capillaire et il existe également une corrélation entre l'âge et cette concentration.

Cavan et al [6] quant à eux, dans leur étude sur des enfants du Guatemala de milieu défavorisé, utilisent une analyse de la variance pour estimer l'effet des indices biochimiques du statut en zinc sur des variables dépendantes : z scores taille pour âge, poids pour âge et poids pour taille. Chaque modèle inclu le sexe et soit l'âge, soit le poids, soit la taille comme des variables indépendantes.

- Lorsque le z score poids pour taille est traité comme variable dépendante, Cavan et al retrouvent une influence du sexe, de l'âge, de la concentration en zinc capillaire et de la combinaison âge x sexe.
- Dans le modèle où le z score poids pour âge est considéré comme la variable dépendante, ils notent l'influence du sexe, de la taille, de la concentration capillaire en zinc et de la combinaison taille x âge.
- Par contre ils ne retrouvent pas cette influence du taux de zinc capillaire sur le z score taille puisque dans ce troisième modèle, seuls le sexe, le poids et les phosphatases alcalines plasmatiques sont des variables ayant une influence significative.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de corrélation entre le taux de zinc capillaire et le z score poids ou le z score poids pour taille. Cette différence entre les deux études provient peut-être de l'utilisation de tests différents. De plus les taux de zinc capillaire, chez les sujets étudiés par Cavan et al, que ce soit chez les garçons ou chez les filles, sont statistiquement inférieurs à ceux des enfants grenoblois (garçons  $99,52 \pm 30$  n = 86, filles  $113 \pm 35$  n = 69, p < 0,05). Les enfants étudiés par Cavan et al sont également plus jeunes que les enfants de notre étude (en moyenne de l'ordre de 80 mois) et nous avons montré qu'il existait une corrélation positive entre âge et zinc capillaire.

### 6.3.2. Corrélation avec la zincémie

Nous notons également dans nos travaux, et uniquement chez les garçons, une corrélation entre la zincémie et la concentration en zinc capillaire.

Cette corrélation ne se retrouve pas dans l'étude de Gibson et al, 1989 se déroulant dans le sud de l'Ontario [14], bien que les sujets soient uniquement des garçons. La moyenne de zincémie des enfants canadiens est statistiquement supérieure à celle des enfants grenoblois (respectivement  $15,6 \pm 1,7$  n = 21 contre  $13,19 \pm 1,99$  n = 80, p < 0,05) alors que les concentrations en zinc capillaire des deux populations sont statistiquement identiques. De plus les enfants de l'Ontario sont plus jeunes (en moyenne 76 mois), et nous savons que dans notre étude le taux en zinc capillaire est lié à l'âge chez les garçons.

Dans l'étude grenobloise, la corrélation entre la zincémie et la concentration en zinc capillaire est négative, c'est à dire que le taux de zinc capillaire augmente au fur et à mesure que la zincémie diminue et vice et versa. Ceci peut s'expliquer par le fait que lors d'une carence en zinc, la pousse du cheveu est retardée et donc, par conséquent, il y a une augmentation de la concentration en zinc au niveau capillaire [29].

Tableau IV - I : tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc.

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS
<p>Simmer K 1988  [37]</p>	<p>Bangladesh.</p> <p><u>Groupe étudié :</u> 25 enfants présentant une infection, Age ; 12 à 96 mois, Malnutrition (2 cas de marasme, 8 cas de kwashiorkor, 13 cas de malnutrition protéo-énergétique sévère, Taille/âge : ≈ 80%, Poids/ âge ≈ 47%, Poids/taille ≈ 68%, 83 % des enfants ont un déficit en vitamine A.</p> <p>2 groupes : 12 enfants supplémentés en zinc 50mg/j, 11 enfants non supplémentés. Réhabilitation nutritionnelle des 2 groupes.</p> <p><u>Groupe témoin</u> pour la zincémie : 11 enfants bien nourris, Age : 34 à 46 mois , Poids/âge ≈ 82%, Poids/taille ≈ 92%.</p>	<p>Les <u>enfants du groupe testé</u> ont au départ :</p> <p>-un poids/âge et un poids/taille significativement inférieurs à ceux du groupe contrôle,</p> <p>-une zincémie inférieure à celle du groupe contrôle. groupe testé : <math>9,1 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}</math>, groupe témoin <math>14,1 \pm 1,1 \mu\text{mol/l}</math>.</p>

Différences significatives

*Différences non significatives*

Tableau IV - I suite : tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc.

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS																														
Gibson R 1989  [14]	Ontario, Canada. 60 garçons, Age : 60 à 84 mois, Taille < 15 <sup>e</sup> percentile, Milieu socio-économique variable, Bonne santé apparente.	Ancune différence significative entre le groupe dont la [zinc capillaire] est supérieure à 1,68µmol/g et celui dont la [zinc capillaire] est inférieur à 1,68 µmol/g (=110µg/g)  <table> <tr> <td>[Zinc capillaire]</td> <td>&lt; 110 µg/g</td> <td>&gt; 110 µg/g</td> </tr> <tr> <td>Age en mois</td> <td>81,0 ± 11,6 n=16</td> <td>82,7 ± 10,7 n=44</td> </tr> <tr> <td>Poids en kg</td> <td>18,1 ± 2,3 n=16</td> <td>19,0 ± 2,2 n=44</td> </tr> <tr> <td>Taille en cm</td> <td>110,0 ± 5,3 n=16</td> <td>111,2 ± 5,2 n=44</td> </tr> <tr> <td>Z score T</td> <td>-1,44 ± 0,47 n=16</td> <td>-1,37 ± 0,43 n=44</td> </tr> <tr> <td>Z score P</td> <td>0,44 ± 0,59 n=16</td> <td>-0,08 ± 0,84 n=44</td> </tr> <tr> <td>Z score PT</td> <td>+1,28 ± 0,52 n=16</td> <td>-1,00 ± 0,64 n=44</td> </tr> <tr> <td>[Zincémie] µmol/l</td> <td>16,5 ± 2,0 n=9</td> <td>15,9 ± 2,3 n=33</td> </tr> <tr> <td>[Zinc capillaire] µmol/g</td> <td>1,24 ± 0,37 n=16</td> <td>2,37 ± 0,46 n=42</td> </tr> <tr> <td>[Albumine sérique] g/l</td> <td>51,1 ± 2,3 n=9</td> <td>50,5 ± 2,3 n=31</td> </tr> </table> <p>Analyse de covariance : le poids des enfants dont la [zinc capillaire] est inférieure à 110 µg/g est significativement inférieur à celui des enfants dont la [zinc capillaire] est supérieur à ce seuil lorsque la taille est utilisée comme covariable.</p>	[Zinc capillaire]	< 110 µg/g	> 110 µg/g	Age en mois	81,0 ± 11,6 n=16	82,7 ± 10,7 n=44	Poids en kg	18,1 ± 2,3 n=16	19,0 ± 2,2 n=44	Taille en cm	110,0 ± 5,3 n=16	111,2 ± 5,2 n=44	Z score T	-1,44 ± 0,47 n=16	-1,37 ± 0,43 n=44	Z score P	0,44 ± 0,59 n=16	-0,08 ± 0,84 n=44	Z score PT	+1,28 ± 0,52 n=16	-1,00 ± 0,64 n=44	[Zincémie] µmol/l	16,5 ± 2,0 n=9	15,9 ± 2,3 n=33	[Zinc capillaire] µmol/g	1,24 ± 0,37 n=16	2,37 ± 0,46 n=42	[Albumine sérique] g/l	51,1 ± 2,3 n=9	50,5 ± 2,3 n=31
[Zinc capillaire]	< 110 µg/g	> 110 µg/g																														
Age en mois	81,0 ± 11,6 n=16	82,7 ± 10,7 n=44																														
Poids en kg	18,1 ± 2,3 n=16	19,0 ± 2,2 n=44																														
Taille en cm	110,0 ± 5,3 n=16	111,2 ± 5,2 n=44																														
Z score T	-1,44 ± 0,47 n=16	-1,37 ± 0,43 n=44																														
Z score P	0,44 ± 0,59 n=16	-0,08 ± 0,84 n=44																														
Z score PT	+1,28 ± 0,52 n=16	-1,00 ± 0,64 n=44																														
[Zincémie] µmol/l	16,5 ± 2,0 n=9	15,9 ± 2,3 n=33																														
[Zinc capillaire] µmol/g	1,24 ± 0,37 n=16	2,37 ± 0,46 n=42																														
[Albumine sérique] g/l	51,1 ± 2,3 n=9	50,5 ± 2,3 n=31																														
Gibson R 1991  [16]	Wosera , Papouasie, Nouvelle Guinée. Carences alimentaires importantes.  123 enfants : 64 garçons, 59 filles, Age : de 24 à 120 mois.  Z scores T < -2 DS pour 38% des garçons contre 20% des filles.  Pas de groupe témoin.	-Z scores T des garçons inférieur à ceux des filles (enfants de 48 à 120 mois), -Z score T<-2DS : 36% des garçons, 20% filles.  -[zinc capillaire] µg/g: garçons de 24 à 95,99 mois : 134 (114 ; 151) filles de 24 à 95,99 mois : 136 (125 ; 174)  garçons de 96 à 120 mois : 134 (116 ; 221) filles de 96 à 120 mois : 143 (91 ; 198)  26% de garçons et 11% de filles ont 1 [zinc capillaire] < 1,68 µmol/g ≈110µg/g.  -l'âge, le sexe, la [zinc capillaire] influencent de manière positive les z scores T pour les enfants âgés de 96 à 120 mois.																														

Différences significatives

Différences non significatives

Tableau IV - I suite : tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc.

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS
Fons C 1992  [12]	<p>Sud de la France. Groupe testé : 50 enfants, Age : de 108 à 168 mois, Taille &lt; -2 DS. 2 groupes en fonction de la zincémie : &lt; 0,63 mg/l soit 9,64 <math>\mu\text{mol/l}</math> =HZ, &gt; 0,63 mg/l = NZ.</p> <p>Groupe témoin pour la zincémie : 160 enfants de taille &gt;-2DS, Age 150 <math>\pm</math> 29 mois, Zincémie : 0,85 <math>\pm</math> 0,22 mg/l (<math>\approx</math> 12,98 <math>\pm</math> 3,36 <math>\mu\text{mol/l}</math>)</p>	<p>Les enfants appartenant au groupe HZ ont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-un retard osseux plus important que ceux du groupe NZ (respectivement -24 <math>\pm</math> 12 mois et +10,8 <math>\pm</math> 8,4 mois),</li> <li>-une vitesse de croissance inférieure à ceux du groupe NZ (respectivement 4 <math>\pm</math> 1,6 mm/mois et 5,2 <math>\pm</math> 2 mm/mois).</li> </ul> <p>Il n'y a pas de différence en ce qui concerne la [IGF1].</p> <p>Corrélation positive entre la zincémie et la [IGF1].</p>

Différences significatives  
Différences non significatives

Tableau IV - I suite : tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc.

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS
<p>Cavan K 1993</p> <p>[6]</p>	<p>Guatemala, zone périurbaine, faible niveau socio-économique. 162 enfants : 89 garçons, 73 filles, Age : 76 à 87 mois.</p> <p>Moyennes de Z scores T et P &lt; valeurs de référence du NCHS, Moyennes de Z scores PT proches de ces valeurs de référence, <u>Z score T &lt; -2</u> : 27 % des enfants, <u>Z score PT &lt; -1</u> : 3 % des enfants, <u>Z score T &lt; -2 et z score PT &lt; -1</u> : 0,6% des enfants, <u>Z score PT &gt; 1</u> : 11 % des enfants.</p>	<p>Z scores T : garçons : -1,49 (-2,15 ; -0,81),                   Filles : -1,36 (-1,93 ; -0,94), Z scores P : garçons -0,92 (-1,55 ; -0,28),                   Filles : -0,83 (-1,34 ; -0,39), Z scores PT : garçons : +0,23 (-0,25 ; +0,31),                   Filles : +0,17 (-0,29 ; +0,74).</p> <p>Zincémie : corrélation positive avec la [Albumine plasmatique] et la [Phosphatase alcaline]. Zincémie (µmol/l) Garçons = 14,34 ± 2,78   Filles = 14,29 ± 2,08 % zincémie &lt; 10,7 µmol/l : 12,3 % des garçons, 1,5 % des filles.</p> <p>[Zn capillaire] : absence de corrélation avec la [Albumine plasmatique] et la [Phosphatase alcaline]. [Zinc capillaire] (µmol/g) : garçons=1,52±0,56,   filles = 1,73±0,54. % [Zinc capillaire] &lt; 1,68µmol/g : 63,5% des garçons, 44,1% des filles.</p> <p>Les enfants ayant 1 [Zinc capillaire] &lt; 1,68 µmol/g ont un retard de poids et de poids/taille inférieurs à ceux avec 1 [Zinc capillaire] &gt; 1,68 µmol/g : [Zinc capillaire] &lt; 1,68 µmol/g : Z score P = -0,74 (-1,23 ; -0,16),   et 1 z score PT = 0,29 (-0,19 ; +0,72). [Zinc capillaire] &gt; 1,68 µmol/g : Z score P = -1,14 (-1,47 ; -0,63),   et 1 z score PT = + 0,02 (-0,44 ; +0,56). Pas de différence entre les 2 groupes au niveau du z score T.</p>

Différences significatives

Différences non significatives

Tableau IV - I suite : Tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS
<p><b>Chakar et al</b> 1993  [7]</p>	<p>Banlieue parisienne, faible niveau socio-économique. 116 enfants : 72 garçons et 44 filles, Age : de 24 à 60 mois.</p> <p><u>Groupe testé</u> (GI= 58 enfants) Z scores T <b>et/ou</b> z scores PT inférieurs à -1 DS. Il comprend 3 sous-groupes : - WR : Z score PT &lt;-1 ( et z score T &gt;-1) (n=28), - HR : Z score T &lt;-1 (et z score PT&gt;-1) (n=23), - Z scores PT et T &lt;-1 (n=7).</p> <p><u>Groupe contrôle</u> (C : n=58 ) Z scores T et P entre -1 et +2 DS</p>	<p><b>Pour GI + C</b> : absence de corrélation entre la zincémie et : la [Albumine plasmatique], la[phosphatase alcaline sérique], les indices anthropométriques.</p> <p><b>Groupe GI :</b> Zincémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>) : groupe testé : <math>12,58 \pm 1,84</math>, Groupe témoin : <math>13,27 \pm 1,98</math>. Différence entre GI et C uniquement chez les filles.</p> <p>Zincémie &lt; <math>12\mu\text{mol/l}</math> : pourcentage de sujets du groupe GI &gt; pourcentage de sujets du groupe C.</p> <p>Corrélation zincémie et activité de la phosphatase alcaline plasmatique.</p> <p>[Albumine plasmatique] &lt; 35 g/l pour 10 enfants dont 2 ont une zincémie &lt; <math>12\mu\text{mol/l}</math>.</p> <p><b>Groupe WR :</b> Zincémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>) : groupe testé : <math>12,29 \pm 1,89</math>, Groupe témoin : <math>13,36 \pm 1,94</math>. Différence WR et C uniquement chez les filles. Corrélation zincémie et activité de la phosphatase alcaline plasmatique.</p> <p><b>Groupe HR :</b> pas de différence quel que soit le sexe. Zincémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>) : groupe testé : <math>12,84 \pm 1,86</math>, Groupe témoin : <math>13,41 \pm 2,19</math>. Pas de corrélation zincémie et activité de la phosphatase alcaline plasmatique.</p>

∞

Différences significatives

Différences non significatives

Tableau IV - I suite : Tableau récapitulatif des résultats de différentes études sur le zinc

REFERENCES	POPULATIONS ETUDIEES	RESULTATS ET CONCLUSIONS
Mokni R 1993  [24]	Région Parisienne, faible niveau socio-économique. Age : de 24 à 60 mois.  Groupe testé (GI = 40 enfants) : Z scores T ou z scores PT compris entre -1 et -2DS et qui comprend 2 sous groupes : -WR : Z score PT entre -1 et -2 ( et z score T >-1) (n=24), -HR : z score T entre -1 et -2 ( et z score PT >-1) (n=16). aucun enfant avec Z score PT <- 1 et z score T <-1.  groupe témoin : n=40 , Z scores T et P entre [-1 et +2 DS].	<b>Pour GI et témoins :</b> Corrélations positives : Z score T et [IGF1], Z score T et zincémie, Z score PT et [albumine sérique].  <b>Groupe GI :</b> -IGF1 plasmatique (nmol/l): groupe testé : 13,3 ± 6,13, groupe témoin : 16,40 ± 6,06 , avec [IGF1] filles = 16,43±7,28 > [IGF1] garçons = 13,88±4,77 l, mais différence entre filles et garçons non significative. -zincémie (µmol/l) : groupe testé : 12,61 ± 1,38, groupe témoin : 13,36 ± 1,71. - albumine plasmatique (g/l) : groupe testé : 39,32 ± 4,38, groupe témoin : 41,55 ± 4,36.  <b>Groupe WR :</b> -IGF plasmatique(nmol/l) : groupe testé : 14,10 ± 6,20, groupe témoin : 15,54 ± 4,64. -zincémie (µmol/l) : groupe testé : 12,52 ± 1,26, groupe témoin 13,52 ± 1,73. - albumine plasmatique (g/l) : groupe testé : 38,08 ± 4,77, groupe témoin : 40,87 ± 5,04.  <b>Groupe HR :</b> -IGF1 plasmatique (nmol/l): groupe testé : 12,10 ± 6,01, groupe témoin : 17,69 ± 7,87. -zincémie (µmol/l) : groupe testé : 12,73 ± 1,57, groupe témoin : 13,11 ± 1,72. - albumine plasmatique (g/l) : groupe testé : 41,26 ± 2,88, groupe témoin : 42,55 ± 2,96. Corrélation positive: Z score T et [IGF1] uniquement pour HR, pas pour C.

Différences significatives.

Différences non significatives

THESE SOUTENUE PAR : MARIANA Patricia

TITRE : Statut en zinc d'enfants présentant un retard de croissance.

## CONCLUSION

Nous avons mis en évidence chez des enfants de la population grenobloise sélectionnés pour un retard de croissance, toute étiologie confondue, une zincémie inférieure à celle de leur groupe de référence. Toutefois, très peu de ces sujets présentaient une réelle déficience (caractérisée par une concentration en zinc plasmatique inférieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$  et par un taux de zinc capillaire inférieur à  $110 \mu\text{g/g}$ ).

Certains travaux ont démontré qu'au cours d'une altération de la croissance sans cause nutritionnelle, la zincémie n'était pas modifiée. Par contre, lors d'un épisode de malnutrition caractérisé par une baisse de la concentration plasmatique en albumine, la zincémie diminuait. Le zinc serait donc plus un marqueur de la nutrition qu'un indicateur de retard de croissance.

Il a également été prouvé que l'apport de zinc chez des enfants non carencés, n'entraînait pas d'amélioration staturo-pondérale. Il est donc inutile de supplémenter des sujets dont la zincémie est normale. Par contre, chez des enfants déficients en zinc, la supplémentation permet d'améliorer la vitesse de croissance.

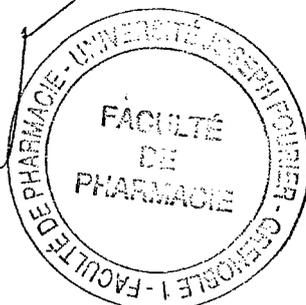
Il serait donc intéressant lors d'un retard de croissance sans déficit somatotrope, d'associer un bilan comportant un dosage de l'albumine, de la trans-thyrétine sériques et de la zincémie, afin de mettre en évidence des carences nutritionnelles éventuelles, et ceci même si les enfants ne proviennent pas, à priori, de milieux socio-économiques défavorisés. La supplémentation en zinc n'étant pas sans occasionner certains effets secondaires, seuls les sujets malnutris présentant les statuts en zinc les plus bas, pourraient faire l'objet d'un apport en zinc, en plus d'une réhabilitation nutritionnelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

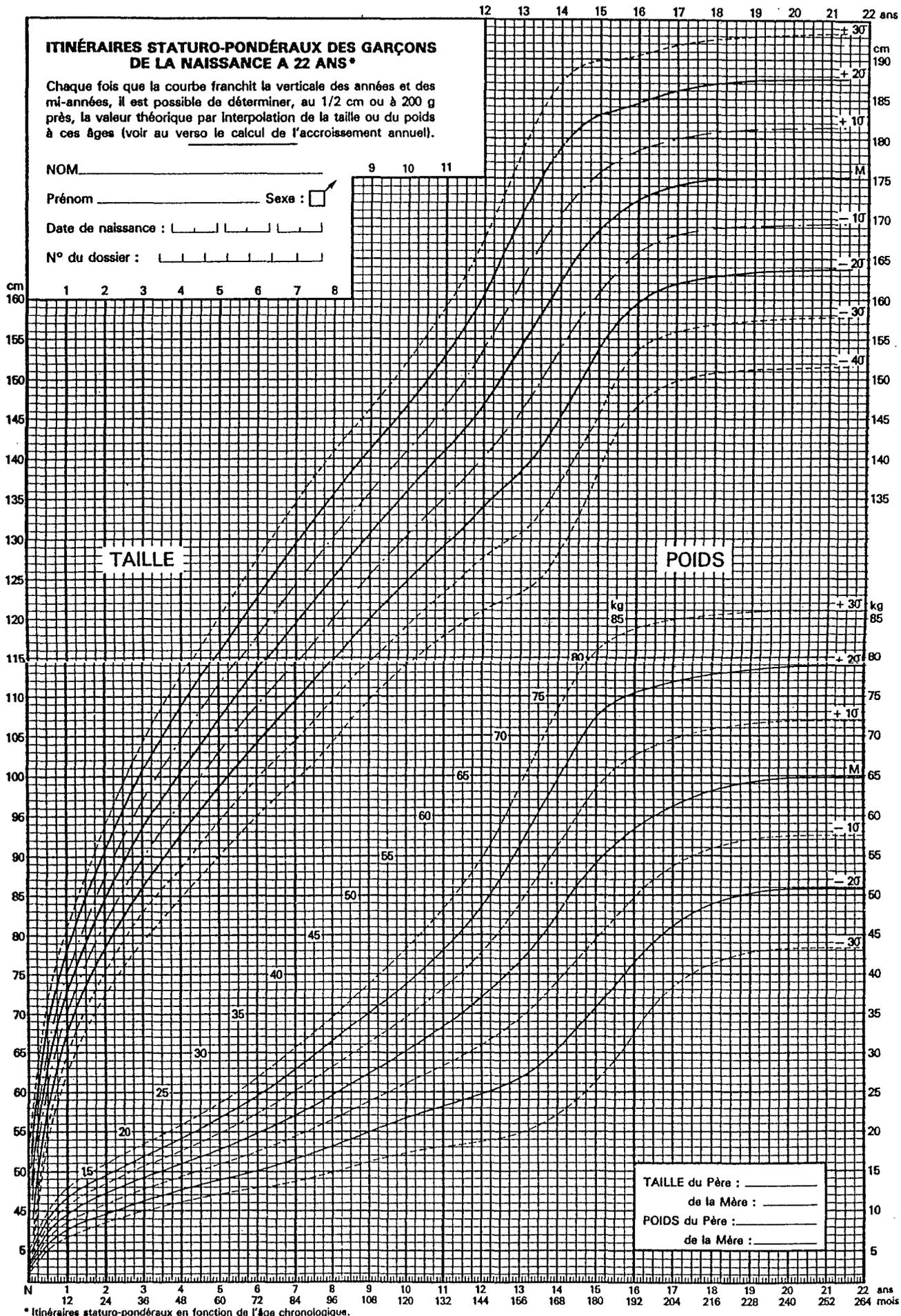
PROFESSEUR : A.M. ROUSSEL

- 1- ARMENGAUD D. Retard de croissance. In : ARMENGAUD D. eds Pédiatrie, Med-Line, Paris, 1995 : 243-255.
- 2- ARNAUD J., FAVIER A. Le zinc in CHAPPUIS P.eds. Les oligoéléments en médecine et biologie, Tec et doc, 1991, Paris, 345 : 398.
- 3- BRADFIELD RB., HAMBIDGE KM. Problems with hair zinc as an indicator of body zinc status. Lancet.1980 :1 : 363.
- 4- CASTILLO DURAN C., GARCIA H., VENEGAS P., TORREALBA P., PANTEON E., CONCHA N., PERZ P. Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescents with short stature. Acta Paediatr. 1994 : 83 : 833-837.
- 5- CASTILLO DURAN C., RODRIGUEZ A., VENEGAS G., ALVAREZ P., ICAZA G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. J Pediatr. 1995 : 127 : 206-211.
- 6- CAVAN K.R., GIBSON RS., GRAZIOSO CF., ISALGUE AM, RUZ M., SOLOMONS NW. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status : a cross sectional study. Am J Clin Nutr. 1993 : 57 : 334-343.
- 7- CHAKAR A., MOKNI R., WALRAVENS PA., CHAPPUIS P., BLEIBERG-DANIEL F., MAHU JL., LEMONNIER D. Plasma zinc and copper in Paris area preschool children with growth impairment . Biol Trace Elem Res. 1993 : 38 : 97-106.
- 8- CHATELAIN P., FRANCOIS R., DAVID M. Les facteurs hormonaux de croissance. Rev Prat. 1985 : 45 : 2725-2730.
- 9- CLAUSEN T., DORUP I. Micronutriments, minerals and growth control. Bibl Nutr Dieta. 1998 : 54 : 84-92.
- 10- DIMEGLIO A. Le cartilage de croissance... la micro croissance. In : DIMEGLIO A. eds. La croissance en orthopédie, Sauramps Médical, Montpellier, 1987 : 19-66.

- 11- FAVIER A., FAVIER M. Conséquences des déficits en zinc durant la grossesse pour la mère et le nouveau-né. Rev fr Gynécol Obstét. 1990 : **85**:13-27.
- 12- FONS C., BRUN JF., FUSSELIER M., CASSANAS G., BARDET L., ORSETTI A. Serum zinc and somatic growth in children with growth retardation. Biol Trace Elem Res. 1992 : **32** : 399-404.
- 13- FOREST MG. Modifications hormonales et mécanismes neuroendocriniens de la puberté, In ARVIS G., FOREST MG., SIZONENKO PC. eds. La puberté masculine et ses pathologies, Doin, Paris, 1993 : 7-25.
- 14- GIBSON RS., SMIT VANDERKOOY PD., MAC DONALD C., GOLDMAN A., RYAN B., BERRY M. A growth limiting, mild deficiency in some Southern Ontario boys with low height percentiles. Am J Clin Nutr. 1989 ; **49** : 1266-1273.
- 15- GIBSON RS., SMIT-VANDERKOOY PD., MAC DONALD AC. Seasonal variation in hair zinc concentrations in Canadian and African children. Sci Total Environ. 1989 ; **84** : 291-298.
- 16- GIBSON RS., HEYWOOD A., YAMAN C., SOHLSTROM A., THOMPSON LU., HEYWOOD P. Growth in children from the Wosera subdistrict, Papouasie New Guinea, in relation to energy and protein intakes and zinc status. Am J Clin Nutr. 1991 : **53** : 782-789.
- 17- GOURMELEN M., PERELMAN R. Exploration du testicule, In PERELEMAN R, eds. Pédiatrie pratique III, Maladies des glandes endocrines, Maloine, Paris,1994 : 613-617.
- 18- GOURMELEN M., PETELMAN R. Exploration de l'ovaire et de l'appareil génital féminin, In PERELEMAN R, eds. Pédiatrie pratique III, Maladies des glandes endocrines, Maloine, Paris,1994 : 751-754.
- 19- GRENIER B. Développement de l'enfant, In GRENIER B., eds. Pédiatrie en poche, Doin, Paris, 1993 : 19-61.
- 20- GUILLOIS B. Le zinc. Mouv biol. 1980 : **8** : 947-956.
- 21- HAMBIDGE K.M. Assessing the trace element status of man. Proc Nutr Soc.1988 : **14** : 37-44.

- 22- HELBECQUE N., HENICHART J.P. Les « doigts à zinc », éléments de reconnaissance de l'ADN .Méd sci. 1988 : 4 : 624-628.
- 23- KING C.J. Does poor nutrition retard skeletal growth and mineralization in adolescents?. Am J Nutr. 1996 : 64 : 375-376.
- 24- MOKNI R., CHAKAR A., BLEIBERG-DANIEL F., MAHU JL., WALRAVENS PA., CHAPPUIS P., NAVARRO J., LEMONNIER D. Decreased serum levels of nutritional biochemical indices in healthy children with marginally delayed physical growth. Acta Paediatr. 1993 : 82 : 539-543.
- 25- NAKAMURA T., NISHIYAMA S., FUTAGOISHI-SUGINOHARA Y., MATSUDA I., HIGASHI A. Mild to moderate zinc deficiency in short children : Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. J Pediatr. 1993 : 123 : 65-69.
- 26- NINH NX., THISSEN JP., COLLETTE L., GERARD G., KHOI HH., KETELSTEGERS JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor 1 (IGF1) in growth-retarded Vietnamese children. Am J Clin Nutr. 1996, 63 : 514-519.
- 27- NISHI Y. Zinc and growth. J Am Coll Nutr. 1996 : 15 : 340-344.
- 28- PIERSON M., DESCHAMPS JP., LEHEUP B, GUILLEMOT M. La croissance normale. Rev Prat. 1985 : 45 : 2715-2724.
- 29- PILCH S., SENTI F. Assessment of the zinc nutritional status of the US population based on data collected in the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-1980. eds Life Sciences research office federation of American societies for experimental biology, Maryland, juin 1984.
- 30- PLOYSANGAM.A., FALCIGLIA G.A., BREHM B.J. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. J Trop Pediatr. 1997 : 43 : 192-198.
- 31- RIVERA JA., RUEL MT., SANTIZO MC., LONNERDAL B., BROWN KH. Zinc supplementation improves the growth of stunted rural Guatemalan infants. J Nutr. 1998 : 128 : 556-562.
- 32- ROCHICCIOLI P. Conduite à tenir devant un retard de croissance staturale. In : DAVID M., FLORET D. eds. Endocrinologie et croissance, Pédiatrie 2, SIMEP, Villeurbanne, 1984 : 206-212.

- 33- ROCHICCIOLI R. Stratégie des explorations des retards de croissance. Rev Prat. 1985 : **45** : 2739-2745.
- 34- SALMENPERA L. Detecting subclinical deficiency of essential trace elements in children with special reference to zinc and selenium. Clin Biochem. 1997 : **30** : 115-120.
- 35- SANDSTEAD H.H. Zinc deficiency, a public health problem ?. Am J Dis Child. 1991 : **145** : 853-859.
- 36- SEMPE M. La pédiatrie au quotidien Analyse de la maturation squelettique. eds INSERM, Doin, Paris, 1987.
- 37- SIMMER K., KHANUM S., CARLSSON L., THOMPSON RPH. Nutritional rehabilitation in Bangladesh-the importance of zinc. Am J Clin Nutr. 1988 : **47** : 1036-1040.
- 38- VAN CAILLIE-BERTRAND M. Métabolisme des micronutriments. In : RICOUR C., GHISOLFI J., PUTE G., GOULET O. eds. Traité de nutrition pediatrique, Maloine, Paris, 1993 : 177-291.
- 39- WALRAVENS P., HAMBIDGE KM., KOEPFER DM. Zinc supplementation in infants with a nutritional pattern of failure to thrive : A double blind, controlled study. Pediatrics. 1989 ; **83** : 532-538.
- 40- WALRAVENS P., CHAKAR A., MOKNI R., DENISE J., LEMONNIER D. Zinc supplements in breastfed infants. Lancet. 1992 ; **340** : 683-685.
- 41- WASANTWISUT E. Nutrition and development : other micronutrients'effect on growth and cognition. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997 : **28** suppl 2 : 78-82.
- 42- ZULFIQAR A. The role of zinc in health and disease : Relevance to child health in developping countries. J Pak Med Assoc. 1997 : **47** : 68-73.



\* Itinéraires staturo-pondéraux en fonction de l'âge chronologique.

## ITINÉRAIRES STATURO-PONDÉRAUX DES FILLES DE LA NAISSANCE A 22 ANS\*

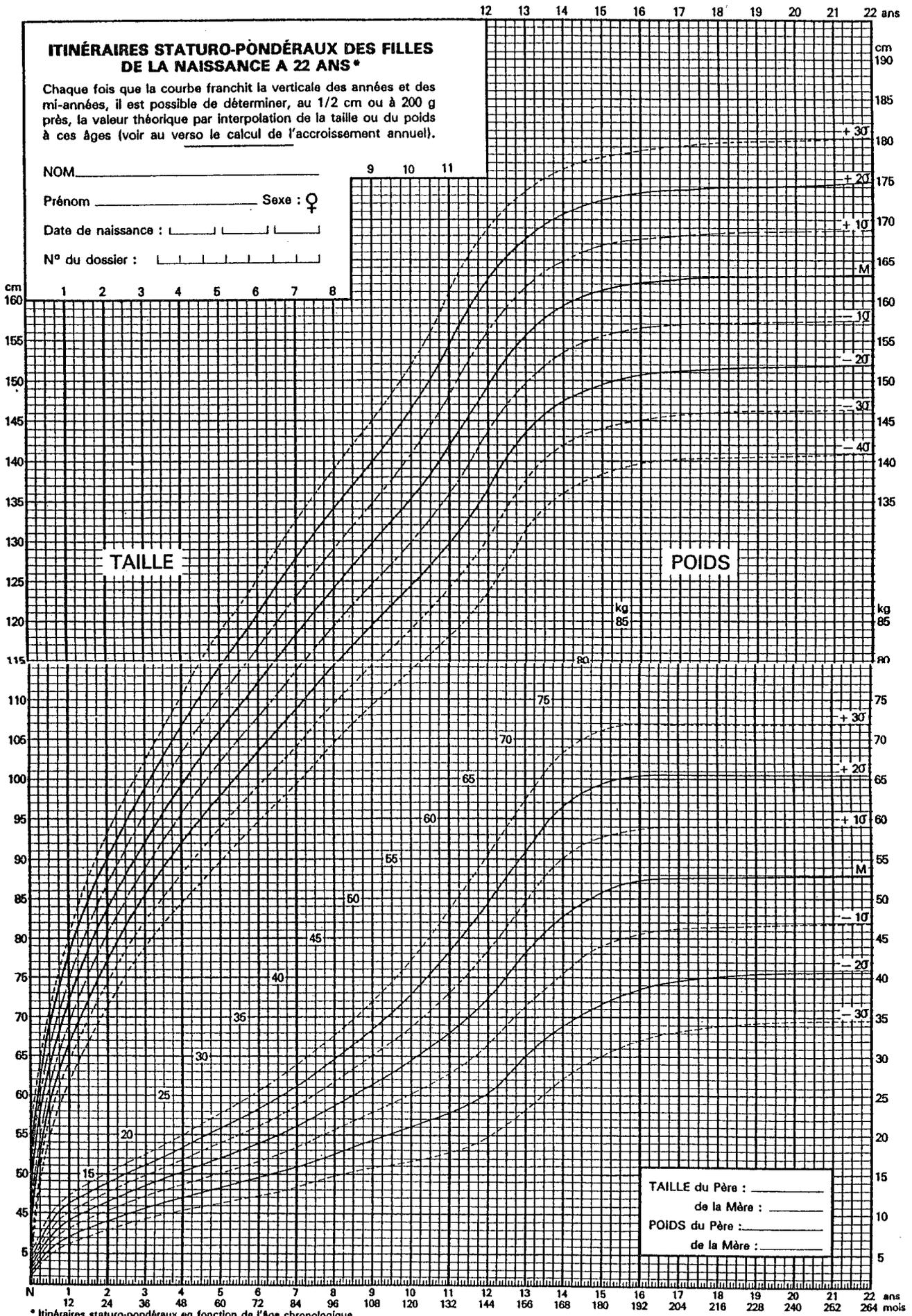
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges (voir au verso le calcul de l'accroissement annuel).

NOM \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_ Sexe : ♀

Date de naissance : \_\_\_\_\_

N° du dossier : \_\_\_\_\_



\* Itinéraires staturo-pondéraux en fonction de l'âge chronologique.

## Annexe II

### Tableau récapitulatif des données concernant la population présentant un RETARD DE CROISSANCE, GARCONS

ETIOLOGIE	AGE CHRONOLOGIQUE (mois)	AGE OSSEUX (mois)	AGE STATURAL (mois)	RETARD OSSEUX (mois)	TAILLE (m)	POIDS (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	POIDS/TAILLE (kg/m)	Z SCORE TAILLE (DS)	Z SCORE POIDS (DS)	Z SCORE PDS/TAILLE (DS)	SMC (U/ml)	SMC/AGE (U/mois*ml)	SMC/AGE OSSEUX (U/ml*mois)	DHAS (µmol/l)	DHAS/AGE (µmol/l*mois)	TESTOSTERONE (nmol/l)	TESTOSTERONE /AGE (nmol/l*mois)	ZINCÉMIE (µmol/l)	ZINC CAPILLAIRE (µg/g)
	3	9	4	5	-5	0,64	5,1	12,5	8,0	-3,17	-4,12	-5,06							15,2	
13+3	20	3	7	-17	0,68	5,5	11,8	8,0	-5,11	-5,04	-4,79	1,30	0,065	0,433						63
6	28	20	14	-8	0,77	5,5	9,2	7,1	-3,81	-5,90	-6,28	0,43	0,015	0,022					16,0	
7	35	26	24	-9	0,84	10,0	14,2	11,9	-2,82	-2,96	-2,55	0,30	0,009	0,012					9,1	226
1	43	28	27	-15	0,88	13,0	16,8	14,8	-2,84	-1,52	-0,60	0,38	0,009	0,014	6,60	0,1535			12,6	159
4	44	24	28	-20	0,89	12,5	15,8	14,0	-2,73	-1,92	-1,22	0,33	0,008	0,014					12,8	
3	48	48	28	0	0,89	14,0	17,8	15,8	-3,18	-1,25	-0,01	0,70	0,015	0,015	0,06	0,0013			12,2	
2	53	48	36	-5	0,95	15,0	16,6	15,8	-2,23	-1,04	-0,27	0,53	0,010	0,011	0,40	0,0075			14,2	177
1+6	60	36	42	-24	0,98	13,7	14,3	14,0	-2,31	-2,17	-2,30	0,50	0,008	0,014					17,2	129
7	62	30	36	-32	0,93	13,8	16,0	14,8	-3,69	-2,24	-1,65	0,60	0,010	0,020	0,07	0,0011			10,3	68
4a+16	66	30	36	-36	0,93	14,0	16,2	15,1	-4,05	-2,37	-1,68	0,47	0,007	0,016	0,02	0,0003	0,20	0,003	12,0	110
1+2	70	48	48	-22	1,02	14,1	13,7	13,9	-2,53	-2,49	-2,75	0,36	0,005	0,008	0,10	0,0014			15,2	
1	72	30	48	-42	1,01	13,2	12,9	13,1	-2,84	-2,98	-3,43	0,30	0,004	0,010	0,17	0,0024			13,0	147
1+3	72	32	48	-40	1,02	13,6	13,2	13,4	-2,73	-2,80	-3,17	1,00	0,014	0,031	0,40	0,0056	0,20	0,003	13,6	
4a	72	42	60	-30	1,02	16,5	15,9	16,2	-2,62	-1,50	-1,00	0,30	0,004	0,007	0,10	0,0014	0,20	0,003	11,2	225
1	73	36	48	-37	1,01	16,7	16,4	16,5	-2,93	-1,47	-0,78	0,34	0,005	0,009					18,5	103
1+2	74	42	54	-32	1,04	14,0	12,9	13,5	-2,36	-2,69	-3,15	0,37	0,005	0,009	0,50	0,0068			10,2	209
1	75	36	54	-39	1,04	15,0	13,9	14,4	-2,46	-2,30	-2,45								15,0	101
1	76	42	54	-34	1,04	16,0	14,8	15,4	-2,57	-1,92	-1,78	0,40	0,005	0,010	0,30	0,0039			16,3	156
4a	77	36	51	-41	1,02	15,0	14,4	14,7	-3,06	-2,38	-2,30	0,27	0,004	0,008	0,20	0,0026			14,4	213
3+2	84	84	60	0	1,07	18,0	15,7	16,8	-2,59	-1,51	-1,11	1,10	0,013	0,013	0,70	0,0083			11,9	147
1	90	66	66	-24	1,12	16,6	13,2	14,8	-2,10	-2,26	-2,56	0,50	0,006	0,008	0,50	0,0056			16,0	170
3	91	72	65	-19	1,10	16,0	13,2	14,5	-2,58	-2,50	-2,75	0,42	0,005	0,006	0,40	0,0044			11,2	
1	92	60	64	-32	1,10	18,0	14,9	16,4	-2,67	-1,90	-1,73	0,40	0,004	0,007	0,40	0,0043			12,0	161
1	96	66	61	-30	1,08	17,0	14,6	15,7	-3,39	-2,38	-2,23	0,34	0,004	0,005	0,20	0,0021			13,8	
8	98	60	71	-38	1,13	20,0	15,7	17,7	-2,57	-1,55	-1,23	0,40	0,004	0,007	0,08	0,0008			12,7	305
4b	101	72	75	-29	1,15	25,0	18,9	21,7	-2,42	-0,25	0,77	0,39	0,004	0,005	0,50	0,0050			14,0	98
1	101	72	72	-29	1,15	21,5	16,3	18,7	-2,42	-1,25	-0,83	0,54	0,005	0,008	0,60	0,0059			12,2	199
1	103	72	72	-31	1,12	19,4	15,5	17,3	-3,15	-1,93	-1,62	0,66	0,006	0,009	0,04	0,0004			12,8	45
1	105	66	78	-39	1,14	23,0	17,7	20,2	-2,91	-1,03	-0,27	0,70	0,007	0,011	1,10	0,0105	0,90	0,009	11,2	250
1	108	66	72	-42	1,17	21,0	15,3	17,9	-2,57	-1,69	-1,48	0,60	0,006	0,009	0,40	0,0037			13,5	
1	111	66	68	-45	1,17	28,5	20,8	24,4	-2,80	0,09	1,41				1,00	0,0090	0,30	0,003	10,0	177
1	112	66	81	-46	1,15	21,0	15,9	18,3	-3,26	-1,86	-1,49	0,30	0,003	0,005	0,10	0,0009			14,2	
8	116	84	82	-32	1,17	20,0	14,6	17,1	-3,19	-2,26	-2,17	0,51	0,004	0,006	0,30	0,0026			15,0	254
1+2+3	117	78	87	-39	1,18	27,0	19,4	22,9	-3,08	-0,62	0,38	1,28	0,011	0,016	1,60	0,0137	0,30	0,003	12,6	177
1	120	78	90	-42	1,22	23,5	15,8	19,3	-2,57	-1,59	-1,35	0,48	0,004	0,006	0,60	0,0050	0,20	0,002	12,3	147
4a	123	92	78	-31	1,17	18,5	13,5	15,8	-3,67	-2,83	-2,93	0,31	0,003	0,003	0,70	0,0057			10,5	200
1	125	84	87	-41	1,19	26,0	18,4	21,8	-3,40	-1,23	-0,46	0,70	0,006	0,008	1,30	0,0104	0,40	0,003	9,7	
1+2	128	84	98	-44	1,27	26,0	16,1	20,5	-2,13	-1,34	-1,13	0,70	0,005	0,008	0,40	0,0031	0,30	0,002	15,0	
17	129	72	96	-57	1,24	24,0	15,6	19,4	-2,72	-1,79	-1,61	0,60	0,005	0,008			0,50	0,004	11,4	
7	130	96	90	-34	1,22	23,6	15,9	19,3	-3,14	-1,87	-1,63	0,82	0,006	0,009	2,30	0,0177			15,4	115
1+2	135	108	96	-27	1,25	23,7	15,2	19,0	-2,90	-2,00	-1,89	0,25	0,002	0,002	1,70	0,0126			13,4	212
3	137	120	114	-17	1,27	25,0	15,5	19,7	-2,67	-1,80	-1,68				0,50	0,0036			14,5	298
17	144		117		1,34	27,0	15,0	20,1	-1,93	-1,61	-1,63								14,0	
3	147	108	117	-39	1,34				-2,13										12,4	277
1	150	96	122	-54	1,35	28,5	15,6	21,1	-2,15	-1,63	-1,60	0,39	0,003	0,004	0,70	0,0047			12,5	278
1	150	132	114	-18	1,34	31,5	17,5	23,5	-2,30	-1,18	-0,86	0,81	0,005	0,006	1,90	0,0127	1,00	0,007	12,6	236
4b	150	126	114	-24	1,33	26,0	14,7	19,5	-2,45	-2,01	-2,08	1,24	0,008	0,010	2,00	0,0133			14,6	

## Annexe II

### Tableau récapitulatif des données concernant la population présentant un RETARD DE CROISSANCE, GARÇONS

ETIOLOGIE	AGE CHRONOLOGIQUE (mois)	AGE OSSEUX (mois)	AGE STATUREL (mois)	RETARD OSSEUX (mois)	TAILLE (m)	POIDS (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	POIDS/TAILLE (kg/m)	Z SCORE TAILLE (DS)	Z SCORE POIDS (DS)	Z SCORE PDS/TAILLE (DS)	SMC (UI/ml)	SMC/AGE (UI/mois*ml)	SMC/AGE OSSEUX (UI/ml*mois)	DHAS (µmol/l)	DHAS/AGE (µmol/l*mois)	TESTOSTERONE (nmol/l)	TESTOSTERONE /AGE (nmol/l*mois)	ZINCÉMIE (µmol/l)	ZINC CAPILLAIRE (µg/g)
1	153	120	114	-33	1,31	29,0	16,9	22,1	-2,86	-1,63	-1,37	1,30	0,008	0,011	1,20	0,0078	0,30	0,002	10,6	180
4b	155	112	120	-43	1,35	30,5	16,7	22,6	-2,36	-1,47	-1,29	0,57	0,004	0,005	0,30	0,0019	0,40	0,003	13,9	
2	156	132	122	-24	1,38	32,0	16,8	23,2	-1,99	-1,30	-1,15	1,10	0,007	0,008	0,60	0,0038	1,90	0,012	13,1	211
1	157	126	123	-31	1,37	28,0	14,9	20,4	-2,18	-1,87	-1,95	1,30	0,008	0,010	1,30	0,0083	1,30	0,008	12,2	244
4b	157	118	108	-39	1,29	26,0	15,6	20,2	-3,26	-2,13	-2,06	0,32	0,002	0,003	0,30	0,0019			11,0	181
1	157		128		1,37	30,0	16,0	21,9	-2,18	-1,60	-1,62								14,6	88
1	157	126	124	-31	1,37	30,5	16,3	22,3	-2,18	-1,54	-1,56	0,35	0,002	0,003	1,20	0,0076	3,00	0,019	11,2	213
2+5	158	132	126	-26	1,37	26,4	14,1	19,3	-2,23	-2,10	-2,30	0,37	0,002	0,003	2,70	0,0171	0,70	0,004	15,0	218
4	158	138	132	-20	1,38	35,0	18,4	25,4	-2,10	-0,99	-0,64	1,12	0,007	0,008	1,20	0,0076	2,70	0,017	11,0	
5	159	132	120	-27	1,36	29,0	15,7	21,3	-2,41	-1,80	-1,77	0,27	0,002	0,002	0,60	0,0038	2,60	0,016	11,0	
1	159	120	120	-39	1,35	36,5	20,0	27,0	-2,55	-0,84	-0,24	1,74	0,011	0,015	3,40	0,0214	1,80	0,011	15,2	218
2	162	120	112	-42	1,33	27,2	15,3	20,4	-2,94	-2,10	-2,10				0,60	0,0037	0,30	0,002	12,1	
1	162	132	125	-30	1,38	32,0	16,8	23,2	-2,30	-1,52	-1,38	0,38	0,002	0,003	2,10	0,0130			11,2	221
1+2	163	134	122	-29	1,35	32,4	17,8	24,0	-2,75	-1,52	-1,23	1,68	0,010	0,013	2,50	0,0153	7,20	0,044	15,4	107
1	166	138	122	-28	1,36	28,5	15,4	21,0	-2,82	-2,13	-2,17	1,00	0,006	0,007	1,30	0,0078			10,8	275
3+4b	167	132	132	-35	1,38	27,4	14,4	19,9	-2,64	-2,30	-2,50	0,40	0,002	0,003	3,00	0,0180	0,50	0,003	10,7	272
4b	168	132	135	-36	1,40	36,5	18,6	26,1	-2,46	-1,29	-0,96	0,70	0,004	0,005	2,90	0,0173	3,70	0,022	13,8	198
1	168	156	134	-12	1,42	39,3	19,5	27,7	-2,21	-0,97	-0,55	0,97	0,006	0,006	1,80	0,0107	0,72	0,004	13,5	190
1	173	144	159	-29	1,49	35,0	15,8	23,5	-1,72	-1,73	-1,89	1,60	0,009	0,011			11,80	0,068	13,2	274
1	174	156	150	-18	1,46	39,0	18,3	26,7	-2,16	-1,33	-1,13	1,50	0,009	0,010	2,70	0,0155	6,60	0,038	12,0	203
1	174	156	134	-18	1,40	39,0	19,9	27,9	-2,90	-1,33	-0,89				1,80	0,0103	1,30	0,007	15,4	193
1+2	178	156	150	-22	1,48	52,5	24,0	35,5	-2,25	-0,05	0,87	1,18	0,007	0,008	4,70	0,0264	0,70	0,004	14,5	
6	180	168	150	-12	1,51	38,5	16,9	25,5	-2,04	-1,68	-1,71	1,10	0,006	0,007	3,40	0,0189	3,90	0,022	11,2	383
1+3	181	138	141	-43	1,44	28,5	13,7	19,8	-3,05	-2,93	-3,34	0,97	0,005	0,007	1,30	0,0072	6,50	0,036	15,4	
14	181	168	153	-13	1,49	41,0	18,5	27,5	-2,39	-1,52	-1,32	1,10	0,006	0,007	2,70	0,0149	0,40	0,002	11,8	153
1	185	156	156	-29	1,49	28,1	12,7	18,9	-2,78	-3,79	-4,82	1,00	0,005	0,006	3,00	0,0162	12,60	0,068	14,6	
2+3	186	159	135	-27	1,39	28,0	14,5	20,1	-4,31	-4,06	-4,77	2,06	0,011	0,013	3,80	0,0204	4,10	0,022	16,0	157
1	188	168	162	-20	1,59	41,5	16,4	26,1	-1,59	-2,07	-2,42	1,90	0,010	0,011			10,80	0,057	11,8	191
1	191	150	141	-41	1,45	34,5	16,4	23,8	-3,97	-2,83	-2,84	1,18	0,006	0,008	2,40	0,0126	5,70	0,030	16,3	206
1	192	132	150	-60	1,49	27,5	12,4	18,5	-3,45	-3,59	-4,17	2,65	0,014	0,020	1,30	0,0068	0,60	0,003	12,0	
5	199	156	150	-43	1,51	37,5	16,4	24,8	-3,56	-2,86	-2,97	1,70	0,009	0,011	3,00	0,0151	13,20	0,066	13,3	237
1	202	138	150	-64	1,51	39,0	17,1	25,8	-3,67	-2,80	-2,84	1,20	0,006	0,009	2,40	0,0119	9,00	0,045	13,0	130
17	204		168		1,62	62,0	23,6	38,3	-1,92	0,09	0,91								18,0	

	AGE CHRONOLOGIQUE (mois)	AGE OSSEUX (mois)	AGE STATUREL (mois)	RETARD OSSEUX (mois)	TAILLE (m)	POIDS (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	POIDS/TAILLE (kg/m)	Z SCORE TAILLE (DS)	Z SCORE POIDS (DS)	Z SCORE PDS/TAILLE (DS)	SMC (UI/ml)	SMC/AGE (UI/mois*ml)	SMC/AGE OSSEUX (UI/ml*mois)	DHAS (µmol/l)	DHAS/AGE (µmol/l*mois)	TESTOSTERONE (nmol/l)	TESTOSTERONE /AGE (nmol/l*mois)	ZINCÉMIE (µmol/l)	ZINC CAPILLAIRE (µg/g)	
MOYENNE	125	93	94	-30	1,22	25,0	15,9	19,7	-2,74	-1,96	-1,79										
ECART TYPE	49	47	43	13	0,21	10,4	2,4	5,4	0,61	0,99	1,35										
MEDIANE	130	88	96	-31	1,25	26,0	15,8	19,6	-2,64	-1,83	-1,64	0,60	0,006	0,008	0,85	0,0074	1,00	0,007	13,0	193	
MINIMUM	9	3	5	-64	0,64	5,1	9,2	7,1	-5,11	-5,90	-6,28	0,25	0,002	0,002	0,02	0,0003	0,20	0,002	9,1	45	
MAXIMUM	204	168	168	0	1,62	62,0	24,0	38,3	-1,59	0,09	1,41	2,65	0,065	0,433	6,60	0,1535	13,20	0,068	18,5	383	
NOMBRE	81	78	81	78	81	80	80	80	81	80	80	71	71	71	66	66	39,00	39	80	57	

Les différentes étiologies sont précisées dans le tableau page 34

Les moyennes et écarts types ne sont précisés que lorsque les distributions suivent une loi normale.

## Annexe II

### Tableau récapitulatif des données concernant la population présentant un RETARD DE CROISSANCE, FILLES

ETIOLOGIE	AGE CHRONOLOGIQUE (mois)	AGE OSSEUX (mois)	AGE STATURAL (mois)	RETARD OSSEUX (mois)	TAILLE (m)	POIDS (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	POIDS/TAILLE (kg/m)	Z SCORE TAILLE (DS)	Z SCORE POIDS (DS)	Z SCORE PDS/TAILLE (DS)	SMC (UI/ml)	SMC/AGE (UI/mois*ml)	SMC/AGE OSSEUX (UI/mois*mois)	DHAS (µmol/l)	DHAS/AGE (µmol/l*mois)	OESTRADIOL (pmol/l)	OESTRADIOL/AGE (pmol/l*mois)	ZINCÉMIE (µmol/l)	ZINC CAPILLAIRE (µg/g)		
10	7	3	3	-4	0,58	5,2	15,5	9,0	-3,82	-2,78	-3,38	0,36	0,051	0,120					17,0	185		
12	24	24	13	0	0,74	7,0	12,8	9,5	-3,32	-3,92	-4,85									11,7		
6	36	30	23	-6	0,83	9,9	14,4	11,9	-2,94	-2,68	-2,84	1,20	0,033	0,040						16,4		
17	37	24	18	-13	0,79	9,5	15,2	12,0	-4,36	-3,06	-3,34	0,50	0,014	0,021						12,0	88	
10	48	72	42	24	0,89	9,2	11,6	10,3	-3,00	-3,87	-4,86	0,70	0,015	0,010	0,20	0,004	187	3,90	14,4	186		
12	49	40	33	-9	0,90	9,5	11,7	10,6	-2,89	-3,71	-5,41	0,72	0,015	0,018			144	2,94	12,5			
1+3	54	30	31	-24	0,93	14,0	16,4	15,1	-2,79	-1,30	-0,61	0,70	0,013	0,023						15,2	95	
2	55	50	36	-5	0,92	12,5	14,8	13,6	-3,08	-2,20	-2,43	0,50	0,009	0,010						10,2	283	
3	56	60	39	4	0,94	15,5	17,5	16,5	-2,64	-0,61	0,15	0,71	0,013	0,012	1,40	0,025	167	2,98	11,6			
4	62	36	48	-26	0,99	16,0	16,3	16,2	-2,06	-0,76	-0,12	0,34	0,005	0,009						12,5		
2+4	69	36	45	-33	0,98	14,7	15,3	14,9	-3,07	-1,83	-1,38	0,50	0,007	0,014						16,2		
4b	84	36	63	-48	1,09	14,5	12,3	13,4	-2,11	-2,65	-3,17	0,53	0,006	0,015								
1	91	82	68	-9	1,10	18,0	14,9	16,4	-2,45	-1,68	-1,46	0,60	0,007	0,007	0,70	0,008				16,5	101	
1	91	69	69	-22	1,10	18,5	15,3	16,8	-2,45	-1,50	-1,17	0,46	0,005	0,007	0,20	0,002				11,0		
5	95	94	66	-1	1,09	27,0	22,7	24,8	-3,02	1,14	3,38	1,11	0,012	0,012	0,30	0,003				11,5		
5+2	96	96	72	0	1,12	20,0	15,9	17,9	-2,48	-1,27	-0,81	0,80	0,008	0,008			148	1,54	15,8	137		
8	96	60	69	-36	1,10	20,0	16,5	18,2	-2,90	-1,27	-0,62	0,86	0,009	0,014	1,00	0,010				11,0	162	
1	100	82	75	-18	1,13	20,5	16,1	18,1	-2,62	-1,36	-0,08	0,30	0,003	0,004			103	1,03	10,3	217		
1+2	104	82	78	-22	1,14	19,0	14,6	16,7	-2,42	-2,04	-0,17	0,47	0,005	0,006	0,30	0,003			116	1,12	11,5	153
1+3+2+4	111	96	81	-15	1,16	18,6	13,8	16,0	-2,35	-2,41	-0,23	1,10	0,010	0,011			78	0,70	13,6	68		
5+2	114	96	86	-18	1,18	18,6	13,4	15,8	-2,76	-2,49	-0,26	0,62	0,005	0,006						12,4		
1+3	120	112	93	-8	1,23	28,0	18,5	22,8	-2,21	-0,38	0,04	0,40	0,003	0,004	0,70	0,006	48	0,40	11,2	411		
9	122	102	87	-20	1,19	26,0	18,4	21,8	-3,13	-0,97	-0,02	0,99	0,008	0,010	0,50	0,004	71	0,58	13,0	134		
1	123	99	93	-24	1,22	24,8	16,7	20,3	-2,65	-1,29	-0,09	0,90	0,007	0,009	2,20	0,018				12,0	274	
5	124	106	87	-18	1,19	22,0	15,5	18,5	-3,30	-1,96	-0,18	1,00	0,008	0,009	1,90	0,015	84	0,68	14,6			
1+2	129	106	100	-23	1,26	25,0	15,7	19,8	-2,38	-1,52	-0,15	1,70	0,013	0,016			89	0,69	17,2	337		
1+2+11	132	108	99	-24	1,25	23,0	14,7	18,4	-2,75	-2,03	-0,22	1,50	0,011	0,014	0,80	0,006	73	0,55	13,3	238		
1+11	132	120	105	-12	1,26	22,0	13,9	17,5	-2,58	-2,22	-0,26				2,60	0,020	172	1,30	15,2			
4b	132	114	96	-18	1,24	25,0	16,3	20,2	-2,93	-1,64	-0,15	1,60	0,012	0,014	0,30	0,002	55	0,42	15,4	133		
5	132	123	102	-9	1,26	26,7	16,8	21,2	-2,58	-1,31	-0,11	1,02	0,008	0,008	1,20	0,009	74	0,56	12,7	207		
1	135	108	108	-27	1,29	24,0	14,4	18,6	-2,29	-1,95	-0,23	0,56	0,004	0,005	0,70	0,005	78	0,58	11,9	256		
3+2	136	132	99	-4	1,24	24,6	16,0	19,8	-3,21	-1,87	-0,18	1,10	0,008	0,008	1,20	0,009	75	0,55	15,5			
3	143	120	114	-23	1,32	29,0	16,6	22,0	-2,38	-1,43	-0,14	1,00	0,007	0,008			146	1,02	13,6	226		
17	144		120		1,35	33,0	18,1	24,4	-1,98	-0,81	-0,04									13,0		
2	144	120	117	-24	1,33	25,0	14,1	18,8	-2,30	-2,16	-0,27	0,76	0,005	0,006	1,90	0,013				12,6	332	
3+9	147	138	105	-9	1,28	30,0	18,3	23,4	-3,40	-1,50	-0,11	2,49	0,017	0,018	1,80	0,012	148	1,01	12,6	258		
3	148	144	108	-4	1,29	27,0	16,2	20,9	-3,36	-2,05	-0,21	2,40	0,016	0,017	1,90	0,013	194	1,31	14,2	175		
9	150	106	108	-44	1,30	26,0	15,4	20,0	-3,42	-2,31	-0,25	2,65	0,018	0,025	1,30	0,009				13,0	272	
2	151	132	120	-19	1,35	34,0	18,7	25,2	-2,70	-1,11	-0,07	3,60	0,024	0,027			272	1,80	12,6	169		
15	156	96	117	-60	1,33	23,2	13,1	17,4	-3,49	-3,08	-0,38	0,90	0,006	0,009	0,72	0,005	74	0,47	11,5			
5	156	120	120	-36	1,35	25,7	14,1	19,0	-3,16	-2,69	-0,32	1,40	0,009	0,012			273	1,75	13,6	259		
1	156	136	122	-20	1,36	30,0	16,2	22,1	-3,00	-2,03	-0,21	2,12	0,014	0,016	1,10	0,007	76	0,49	14,0	203		
1	157	126	108	-31	1,30	27,0	16,0	20,8	-4,09	-2,54	-0,26						82	0,52	12,6	190		
4b	157	131	126	-26	1,37	33,0	17,6	24,1	-2,93	-1,62	-0,15	0,70	0,004	0,005	2,60	0,017	147	0,94	12,6	190		
1	157	108	129	-49	1,40	34,5	17,6	24,6	-2,43	-1,40	-0,13	1,52	0,010	0,014	2,20	0,014	243	1,55	9,7	217		
17	168		137		1,45	47,0	22,4	32,4	-2,40	-0,11	0,08									18,0		
17	168		137		1,45	43,0	20,5	29,7	-2,40	-0,70	-0,02									17,0		
1	168	132	120	-36	1,36	30,0	16,2	22,1	-3,98	-2,60	-0,27	2,70	0,016	0,020	1,00	0,006	132	0,79	13,8	205		
3+2	172	156	123	-16	1,38	29,0	15,2	21,0	-3,80	-2,90	-0,32	2,50	0,015	0,016	2,60	0,015			11,8	192		



## Annexe II

### Tableau récapitulatif des données concernant la population présentant un RETARD DE CROISSANCE, FILLES

	AGE CHRONOLOGIQUE (mois)	AGE OSSEUX (mois)	AGE STATURAL (mois)	RETARD OSSEUX (mois)	TAILLE (m)	POIDS (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	POIDS/TAILLE (kg/m)	Z SCORE TAILLE (DS)	Z SCORE POIDS (DS)	Z SCORE PDS/TAILLE (DS)	SMC (UI/ml)	SMC/AGE (UI/mois*ml)	SMC/AGE OSSEUX (UI/ml*mois)	DHAS (µmol/l)	DHAS/AGE (µmol/l*mois)	OESTRADIOL (pmol/l)	OESTRADIOL/AGE (pmol/l*mois)	ZINCÉMIE (µmol/l)	ZINC CAPILLAIRE (µg/g)
MOYENNE	113	91	85	-19	1,17	22,8	15,9	18,8	-2,87	-1,85	-0,78									
ECART TYPE	44	39	36	15	0,20	8,7	2,3	4,9	0,55	0,96	1,53									
MEDIANE	124	101	93	-19	1,23	24	15,9	18,6	-2,79	-1,87	-0,23	0,90	0,009	0,012	1,10	0,009	110	0,86	12,9	198
MINIMUM	7	3	3	-60	0,58	5,2	11,6	9,0	-4,36	-3,92	-5,41	0,30	0,003	0,004	0,20	0,002	48	0,40	9,7	68
MAXIMUM	172	156	137	24	1,45	47	22,7	32,4	-1,98	1,14	3,38	3,60	0,051	0,120	2,60	0,025	273	3,90	18,0	411
NOMBRE	49	46	49	46	49	49	49	49	49	49	49	43	43	44	27	27	28	28	48	32

Les différentes étiologies sont précisées dans le tableau page 34

Les moyennes et écarts types ne sont précisés que lorsque les distributions suivent une loi normale.





# Serment des Apothicaire

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.



## RESUME

Le zinc est un élément trace essentiel impliqué dans la croissance et la maturation.

Dans ce travail, nous avons étudié le statut en zinc de 130 enfants et adolescents (81 garçons et 49 filles) de la région grenobloise, âgés de 7 à 204 mois, dont la taille pour âge était inférieure à  $-2DS$ . Les sujets ont été sélectionnés en fonction de leur retard de croissance sans tenir compte de leur statut en zinc, ni de l'étiologie de ce retard.

Ont été évalués, le statut en zinc, les âges chronologique, osseux et statural, les z scores taille, poids et poids pour taille, les concentrations plasmatiques en hormones sexuelles et en somatomédine C, ainsi que les corrélations existant entre le statut en zinc et les autres paramètres.

Les enfants étudiés présentent, en plus du retard de croissance, un retard de maturation osseuse et sexuelle. Leur zincémie est inférieure à celle d'une population de référence, mais n'est influencée par aucun des paramètres étudiés. Peu de sujets présentent une déficience en zinc (zincémie inférieure à  $10,7 \mu\text{mol/l}$ ) et ils ne diffèrent pas des enfants dont la zincémie est normale. La concentration en zinc capillaire est par contre directement corrélée de manière positive à l'âge, à la taille, au poids, au rapport poids sur taille mais également au z score taille. Ces corrélations existent que l'on considère l'ensemble de la population ou les garçons, mais sont absentes chez les filles. Les sujets dont la concentration en zinc capillaire est inférieure à  $110 \mu\text{g/g}$  sont plus jeunes, et ont également un retard du poids par rapport à la taille moins important.

Les résultats obtenus suggèrent donc qu'il n'est pas utile de prescrire systématiquement une zincémie dans le cadre d'un retard de croissance et que dans le cas où elle serait dosée, il faudrait l'associer à un bilan nutritionnel.

### Mots clés :

Retard de croissance, statut en zinc, âge chronologique, âge osseux, âge statural, maturation osseuse, concentration plasmatique en somatomédine C, maturation sexuelle.