



République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

# Mémoire

Présenté pour l'Obtention du Diplôme de Master en

Toxicologie et Santé

Par :

## Thème

**Effet oxydatif de la carence en zinc et l'intérêt  
de la supplémentation en vitamine E**

Soutenue le : 23/06/2014

**Devant le jury :**

**Président :** Mn. S. AMEDAH

Prof. Université Constantine 1.

**Rapporteur :** Mn. N. BOUBEKRI.

MTA. Université Constantine 1.

**Examineur :** Mm. BOUMAAZA.

MTA. Université Constantine 1.

Mr. ZOUAGHI.

MC. Université Constantine 1.

**Année universitaire : 2013 – 2014**





## **REMERCIEMENTS**

En premier lieu, je remercie Dieu tout puissant qui m'a donnée la force de mener à terme ce travail.

Je tiens très sincèrement à remercier, mon encadreur durant la préparation du master 2 le maître de conférence université de Constantine :

**Mr. ZOUGHI Youssef**

Sans ses encouragements et aides je ne serais jamais arrivée à ce stade de ma formation. Il a toujours su me faire confiance et m'apporter l'aide nécessaire, tant sur le plan scientifique que moral.

Je remercie vivement professeur de l'université de Constantine :

**Mme : AMADEH.S**

Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'examiner ce travail;

Je remercie vivement la maîtresse assistante de l'université de Constantine:

**Mme : BOUMAAZA**

Pour avoir accepté de juger ce travail

Je remercie également la maîtresse assistante à l'université de Constantine:

**Mme : BOUBEKRI .N**

Pour avoir accepté de juger ce travail

Je n'oublie pas de présenter mes remerciements à tous ce qui a contribué de Près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## Plan de travail

<b>I :</b>	Introduction .....	01
<b>II :</b>	Le métabolisme du zinc.....	03
<b>II. 1-</b>	Répartition du zinc dans l'organisme.....	04
<b>II. 2-</b>	Le zinc dans les aliments.....	04
<b>II. 3-</b>	Apport et besoin en zinc.....	04
<b>II. 4-</b>	Absorption du zinc.....	05
<b>II. 5-</b>	Distribution du zinc.....	06
<b>II. 6-</b>	L'élimination du zinc .....	06
<b>II. 7-</b>	Interactions du zinc avec des autres éléments.....	07
<b>II. 7-1</b>	Interaction avec le fer et le cuivre.....	07
<b>II. 7-2</b>	Interaction avec les médicaments.....	07
	• Antibiotiques.....	07
	• Penicillamine.....	08
	• Diurétiques.....	08
<b>III.</b>	Rôle du zinc dans l'organisme.....	<b>09</b>
<b>III.1-</b>	Les rôles biochimiques.....	10
<b>III. 1-1</b>	Métabolisme des hormones.....	10
<b>III. 1-2</b>	Métabolisme des acides nucléiques.....	11
<b>III. 1-3</b>	L'action enzymatique .....	12
<b>III. 1-4</b>	Zinc et métabolisme des acides gras.....	13
<b>III. 2</b>	Les rôles biologiques.....	13
<b>III. 2-1</b>	La Reproduction.....	13
<b>III. 2-2</b>	Le système immunitaire.....	14
<b>III. 2-3</b>	Zinc et cerveau.....	15
<b>III. 2-4</b>	Zinc et os.....	15
<b>III. 2-5</b>	Zinc et grossesse .....	16
<b>III. 2-6</b>	La cicatrisation.....	16
<b>III. 2-7</b>	Vision.....	16
<b>III. 2-8</b>	Appoptose.....	17
<b>III.2-9</b>	Zinc et goût.....	17
<b>III. 2-10</b>	Défense contre les radicaux libres.....	17

IV. la carence en zinc.....	21
IV. 1 Les causes de la carence.....	22
IV.1-1 Faibles apports et faible biodisponibilité du zinc alimentaire.....	22
IV.1-2 Les états physiologiques .....	22
IV.1-2-1 Les personnes atteintes de gastro-intestinal et d'autres maladies.....	22
IV.1-2-2 Les végétariens.....	23
IV.1-2-3 Les femmes enceintes et les mères allaitantes.....	23
IV.1-2-4 Les bébés plus âgés qui sont exclusivement allaités .....	23
IV.1-2-5 Les personnes atteintes de la drépanocytose.....	23
IV.1-2-6 Les alcooliques.....	23
IV.2 Les différents types de la carence en zinc .....	25
IV.2-1 Carence sévère.....	25
IV.2-2 Carence modérée.....	25
IV.3 Carence en zinc et le stress oxydatif.....	26
IV.3-1 Rappel sur le stress oxydant.....	26
IV.3-1-1 Les radicaux libres .....	27
IV.3-1-2 Les systèmes antioxydants.....	28
IV .3-2 Les cibles biologiques du stress oxydant en cas de carence en zinc.....	29
IV .3-2-1 Oxydation des protéines.....	29
IV.3-2-2 La peroxydation lipidique.....	30
IV.3 -2 -3Oxydation des acides nucléiques.....	31
IV.3-2- 4 Oxydation du glucose .....	32
IV.4- physiopathologie de la carence du zinc.....	33
IV.4-1 Grossesse .....	33
IV.4-2 Les nouveau-nés et pédiatrie .....	34
IV.4-3 Chez l'enfant .....	34
IV.4-4 Au cours du vieillissement.....	35
IV.4-5 Reproduction .....	36
IV.4-6 La fonction immunitaire.....	36
IV.4-7 Fonction du cerveau.....	37
IV.4-8 Carence en zinc et sida .....	37
IV.8-9 Carence en zinc et insulino-résistance.....	38
IV.8-10 Pathologies néonatales.....	39
IV.4-11 Pathologie digestive et hépatique.....	39

V. l'effet de la supplémentation en vitamine E en cas de carence en zinc.....	40
V. 1 Structure de la vitamine E.....	41
V. 2 Apport et besoin en vit E.....	41
V.3 Métabolisme du vitamine E.....	42
V.4- Rôle antioxydant .....	42
V.5- La Supplémentation en vitamine E.....	45
VI. Conclusion .....	48

Références

Résumé en arabe

Résumé en anglais

Résumé en français

## **Liste des abréviations**

AGPI	: acide gras polyinsaturé
ADN	: acide désoxyribonucléique
ATP	: adénosine-5'-triphosphate
Cu	: Cuivre
DHT	: testostérone-dihydrotestostérone
ER	: espèces réactives de l'oxygène
MT	: métallothionéine
MDA	: malondialdéhyde
OMS	: organisation mondiale de la santé
PTP 1B	: Protéine Tyrosine Phosphatase 1B
RBP	: retinol binding protein
RDA	: recommended dietary allowance
ROS	: reactive oxygen species (Reactive Oxygen Specie)
RBP	: Retinol-Binding protéine
TBP	: tocopherol binding protein
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: peroxide d'hydrogène
RL	: radicaux libres
Zn	: zinc

## **TABLES DES FIGURES**

**Figure 1 :** Les flux corporels de zinc ( Favier 1992)

**Figure 2 :** Effet du Zn et du couple redox sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline (Haase, 2003)

**Figure 3 :** Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN, fonctionnant comme une protéine dactyle à zinc et pourvu de deux doigts de zinc ( Favier 1992)

**Figure 4 :** Mode de liaison d'un atome de zinc à un enzyme à zinc, l'alcool déshydrogénase ( Favier 1992 )

**Figure 5:** Systèmes de production , ou de protection contre les radicaux libres de l'oxygène ( Favier 1992 )

**Figure 6 :** Zinc, un agent antioxydant et anti-inflammatoire. Les flèches en pointillé signifient une inhibition. D'après (Prasad, 2008a)

**Figure 7 :** Le stress oxydant est un déséquilibre de la balance prooxydants / antioxydants En des premiers qui entraîne des dommages oxydatifs des biomolécules Helmut Sies (1985)

**Figure 8 :** Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie. D'après (Favier, 2003).

**Figure 9 :** Ces changements sont elles qui conduisent généralement à une perte de la fonction catalytique, ou structurale des protéines affectées (Levine, 2002)

**Figure 10 :** Mécanismes de la peroxydation lipidique

**Figure 11 :** Effet de la carence en zinc sur le dommage d'ADN( Ho E. 2004)

**Figure 12 :** Réactions de la peroxydation lipidique et protection par la vitamine E (Daumbadouard, 2006)

**Figure 13 :** Réduction d'un radical peroxyde au sein d'un acide gras par l'alpha-tocopherol

## **Liste des Tableaux**

**Tableau 1 :** apport et besoin en zinc (Houot et al ,1999).

**Tableau 2 :** Principales causes de la carence en zinc (Source: Yanagisawa,2002)

**Tableau 3 :** Les Apports en vitamine E.

**Tableau 4 :** Structure dénomination des quatres tocophérols (Larbier and Leclercq, 1992) .

# I. Introduction

## Introduction

En raison de l'importance du zinc dans l'organisme, Le zinc à un rôle essentiel dans des nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération cellulaire et l'apoptose, la défense contre les radicaux libres, et la réparation des dommages de l'ADN il ya plusieurs études qui suggèrent que le zinc à des propriétés anti oxydantes et protège les tissus contre les dommages oxydatifs.

La carence en zinc est un problème important de santé publique dans le monde entier. Il ya environ 2milliards de personnes qui sont exposées à la carence en zinc.

Les effets de la carence en zinc sont multiples et complexes et les dommages intracellulaires générés concernent tous les types de biomolécules : dénaturation de certaines protéines, peroxydation lipidique, cassures de l'ADN, répression ou au contraire surexpression de nombreux gènes. Tous ces effets sont généralement dut au stress oxydatif provoqué par la carence en zinc .Par ailleurs, la supplimentation en vitamine E est nécessaire pour métaboliser les radicaux libres et ainsi limiter les dégâts qu'ils provoquent.

La vitamine E connue comme un antioxydant puissant dont son rôle est de piéger les radicaux libres et d empêcher la propagation des réactions de peroxydations lipidiques.

Pour cette raison ont à propose de faire une étude bibliographique dans le but et de connaitre :

- L'effet oxydatif de la carence en zinc
- L'impacte de la supplimentation en vitamine E sur le stress oxydatif causé par la carence en zinc.

# **II : le métabolisme du zinc**

## **1-Répartition du zinc dans l'organisme**

Chez l'adulte, la concentration du zinc dans les tissus dénués de graisse est approximativement 30 ug/g et la quantité totale de zinc corporel se situe entre 2 et 3 g. Les concentrations est maximale dans la prostate est relativement élevées dans la peau, tandis que les viscères contiennent approximativement 30 à 50 ug/g des tissus frais [1].

La plus grande partie du zinc corporel est contenue dans les os où la concentration est d'environ 200 ug/g. Celle des muscles est approximativement de 50 ug/g. De 12 à 14 ug/g dans les érythrocytes.les cheveux contiennent de 125 à 250ug/g chez les nouveaux nés et chez les adultes. Malgré ces teneurs tissulaires relativement élevées, il semble que les échanges de zinc entre tissus soient limités .c'est pourquoi l'organisme doit pouvoir compter sur un apport régulier de zinc exogène pour répondre aux besoins quotidiens en vue de la croissance et a une demande tissulaire exceptionnelle et localisée comme lors de la cicatrisation de lésion [2].

## **2- Le zinc dans les aliments**

Les produits alimentaires d'origine animale sont de bonnes sources de zinc. La viande de bœuf et d'agneau peut en contenir de 20 à 60 ug /g .et le lait de 3 à 5ug/g. Le poisson et les fruits de mer en contiennent généralement plus de 15ug/g [3].

Dans les légumineuses et le froment, il y en a de 15 à 50 ug/g. Les opérations de meunerie entraînent une baisse très sensible de la concentration de zinc dans le produit comestible. Ainsi, des farines blanches fabriquées a partir de mélanges de blés tendre australiens avaient une teneur moyenne de 5 ug /g contre 16 ug/g dans les grains ayant servi a leur fabrication, quant au produit fini, le pain blanc frais, on a signalé qi il ne contenait plus que 1.2 ug/g .les légumes feuilles et les fruits sont de médiocres sources de zinc alimentaire car ils contiennent en générale moins de 2 ug/g à l'état frais [4].

## **3- Apport et besoins**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que les besoins quotidiens du zinc est l'équivalent à la perte journalière en fonction de l'âge, le sexe et l'état physiologique de l'individu (tableaux 1). Les Apports Nutritionnels Conseillés par l'RDA dépasse celle de L OMS. .Les besoins en zinc sont estimés à 15 mg/j chez l'adulte de

sexe masculin et 12 mg/j chez la femme .Les apports nutritionnels conseillés sont en rapport avec le poids. Les besoins sont augmentés chez l'enfant en période de croissance et chez le prématuré [5 .6] et la période de développement fœtal est particulièrement cruciale, notamment les vingt premières semaines de gestation [7.8]. Les apports nutritionnels conseillés sont ainsi augmentés de 3 mg / j pendant la grossesse et de 7 mg /j pendant l'allaitement [5], à cause d'une augmentation de l'excrétion urinaire 0.4 mg/j et à l'arrêt des menstruations qui ne fournit que peu de zinc (0,01mg). Certaines données indiquent que les apports en zinc peuvent être faibles de 2 -4% chez les personnes âgées [9].

**Tableau 1 :** apport et besoin en zinc (Houot et al ,1999)

	<b>Besoin (OMS) (mg)</b>	<b>Apport(RDA) (mg)</b>
<b>Enfants de moins de 1 ans</b>	<b>1,1</b>	<b>3 à 5</b>
<b>Enfants 1 à 10 ans</b>	<b>1,6</b>	<b>5à10</b>
<b>Adolescents</b>	<b>2,8</b>	<b>15</b>
<b>Adultes</b>	<b>2,2</b>	<b>15</b>
<b>Femmes enceintes</b>	<b>2,5 à 3,0</b>	<b>20</b>
<b>Femmes allaitantes</b>	<b>5 à 6</b>	<b>20 à 25</b>

#### **4 – Absorption du zinc**

Le zinc est un oligoélément essentiel pour la vie. Son absorption intestinale est une étape clé de son métabolisme car elle assure en grande partie la régulation de la teneur en ce métal dans le corps humain. De nombreux facteurs alimentaires et physiologiques modulent cette absorption et le transfert du zinc vers le compartiment sérique. L'absorption intestinale a lieu dans la seconde portion du duodénum ; le mécanisme de passage de la muqueuse intestinale implique la fixation du zinc sur une métallo-thionéine puis sur autre protéine dans les cellules intestinales .Le processus de transport est influencé par les prostaglandines E2 F2 et le zinc chélaté par l'acide picolinique, dérivé du tryptophane ; une déficience en tryptophane diminue l'absorption du zinc [10].

Le mode d'absorption est saturable : le zinc induit la synthèse de la métallo-thionéine, dans les cellules muqueuses intestinales, mais n'induit pas de celle des autres protéines de transport. La saturation de ces dernières provoque la rétention du complexe zinc- métallo-thionine dans les cellules muqueuses qui tapissent le tractus gastro-intestinal son excrétion

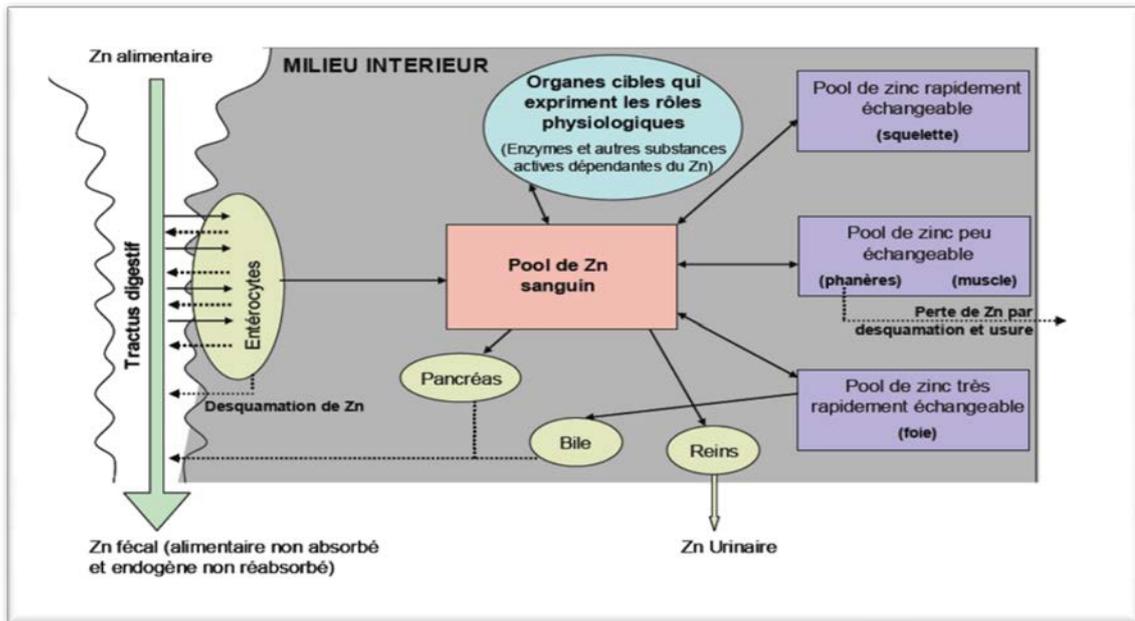
lors du détachement de ces cellules. Les informations sur l'absorption pulmonaire sont limitées et compliquées par l'absorption gastro-intestinale ; suite à la clairance muco-ciliaire et à la déglutition [11].

### **5 – Distribution du zinc**

Le zinc est présent dans le plasma, les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes. Dans le plasma, le zinc est fixé à des protéines principalement l'albumine (60%) et l'alpha 2 macroglobuline, et des aminoacides qui servent de transport. Initialement, le zinc est concentré dans le foie (60%) et les reins, fixé sur une métallo-thionéine. La synthèse de cette protéine hépatique est stimulée quand la concentration plasmatique en zinc est élevée. Puis le zinc est distribué dans tout l'organisme. Le zinc traverse la muqueuse intestinale à partir de 0.4% dans la nourriture et passe dans le lait maternel. La majorité est répartie dans les muscles (60%), et dans les os (30%) ; le reste se distribue entre le foie, la prostate, le tractus gastro-intestinal, les reins, la peau, les poumons, le cerveau, le cœur et le pancréas [12, 13,14 ,15].

### **6 –L'élimination du zinc**

Le zinc ne s'accumule pas dans l'organisme la charge corporelle est régulée par un mécanisme homéostatique qui contrôle l'absorption et le taux hépatique [10]. La voie principale d'excrétion est l'intestin (75-80% de la dose administrée). Une faible partie est éliminée dans l'urine et le reste dans la sueur, le sperme, les cheveux, la salive et le lait [16-17].



**Figure 2 :** Les flux corporels de zinc (Schlegel Patrick 2010)

## 7-Interactions du zinc avec des autres éléments

### 7 – 1 Interaction avec le fer et le cuivre

L'anémie ferriprive est un grave problème mondial de santé publique. Programmes d'enrichissement en fer ont été crédités à l'amélioration de l'état de fer de millions de femmes, les nourrissons et les enfants. l'enrichissement des aliments en fer n'affecte pas significativement l'absorption du zinc. Cependant, des grandes quantités de fer supplémentaire (supérieure à 25 mg) peuvent diminuer l'absorption de zinc [18, 19]. La prise de suppléments de fer entre les repas aide à diminuer son effet sur l'absorption du zinc [20].

Des apports élevés en zinc peuvent inhiber l'absorption du cuivre, produisant parfois une carence en cuivre et l'anémie associée [21, 22,23].

### 7-2 Interaction avec les médicaments

- ANTIBIOTIQUES

Les deux antibiotiques quinolones (par exemple, Cipro ) et des antibiotiques tétracyclines (tels que Achromycin et Sumycin ) interagissent avec le zinc dans le tractus gastro-intestinal, l'inhibition de l'absorption à la fois de zinc et de l'antibiotique [ 24

, 25]. Prenant l'antibiotique moins 2 heures avant ou 4-6 heures après la prise d'un supplément de zinc minimise cette interaction [26].

- **PENICILLAMINE**

Le zinc peut réduire l'absorption et l'action de la pénicillamine, un médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde [26]. Pour minimiser cette interaction, les individus devraient prendre des suppléments de zinc au moins 2 heures avant ou après la prise pénicillamine [ 25 ].

- **DIURETIQUES**

Les diurétiques thiazidiques tels que chlorthalidone (Hygroton) et d'hydrochlorothiazide (Esidrix et Hydrodiuril) augmentent l'excrétion urinaire d'un taux de 60%. L'utilisation prolongée de diurétiques thiazidiques peut épuiser les niveaux tissulaires de zinc, de sorte que les cliniciens devraient surveiller l'état de zinc chez les patients prenant ces médicaments[27].

# **III. Rôle du zinc dans l'organisme**

Le zinc est un élément essentiel pour la croissance et la survie du corps humains.il est nécessaire pour des nombreux processus métaboliques structural et catalytique.

## **1 - Les rôles biochimiques**

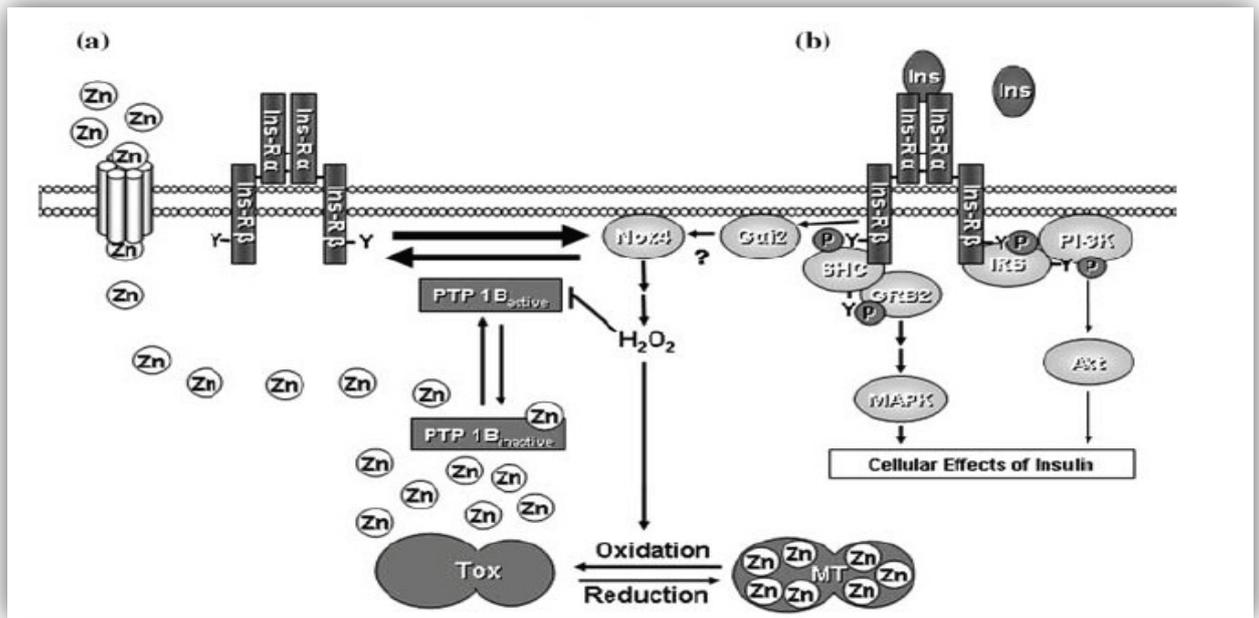
Le zinc intervient dans l'activité de nombreuses enzymes et joue un rôle dans l'expression de gènes et la stabilité de la structure des protéines aussi.

### **1-1- métabolisme des hormones**

Le zinc a un effet sur le métabolisme des hormones au niveau de sécrétion, activité, site de la fixation tissulaire, il peut être un cofacteur, Pour certain enzymes qui synthétisent des hormones par exemple, D-désaturases spécialisé dans la synthèse des prostaglandines, 5 $\alpha$ - réductase qui permet le passage de dihydrotestostérone (DHT), le zinc peut également maintenir la stabilité de la structure quaternés des hormones qui leur donnent une forme active ou une grande stabilité comme le cas de l'insuline [28].

Il existe une relation physico-chimique entre le zinc et l'insuline, bien connue depuis des décennies. Dans les années 30 et avant l'existence de preuves biochimiques sur la relation entre le zinc et l'insuline dans les cellules du pancréas, l'ajout de zinc aux doses d'insuline commerciale permettait de prolonger l'action de l'insuline et ainsi de diminuer le nombre d'injections aux diabétiques. En 1934, Scott et al Découvrent la nécessité du zinc pour former les cristaux d'insuline. En effet, au cours de sa maturation dans le réticulum endoplasmique rugueux, l'insuline est complexée sous forme d'hexamères avec deux atomes de zinc [28].

La phosphorylation des tyrosines du récepteur à l'insuline est l'un des processus central de la transduction du signal de l'insuline. La Protéine Tyrosine Phosphatase 1B (PTP 1B) est la phosphatase clé dans le mécanisme de déphosphorylation du récepteur de l'insuline, et donc dans son inactivation [29]. Or, le zinc inhibe de manière réversible, l'activité enzymatique de la PTP 1B [30] (figure 2).



**Figure 02 :** Effet du Zn et du couple redox sur la phosphorylation du récepteur à l'insuline.

(Haase, 2003)

(a) Zn extracellulaire entre dans la cellule et inhibe PTP 1B. La phosphorylation de récepteur à l'insuline active des voies telles que MAP, PI-3 et Akt kinases.

(b) La liaison de l'insuline à son récepteur induit son autophosphorylation, l'assemblage de complexes protéiques (IRS ou SHC/GRB2) et l'activation des cascades de signalisation de l'insuline. L'insuline induit également la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, par l'intermédiaire d'une protéine-G et d'une oxydase Nox4. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut oxyder la PTP 1B ou relégué le Zn lié aux MTS.

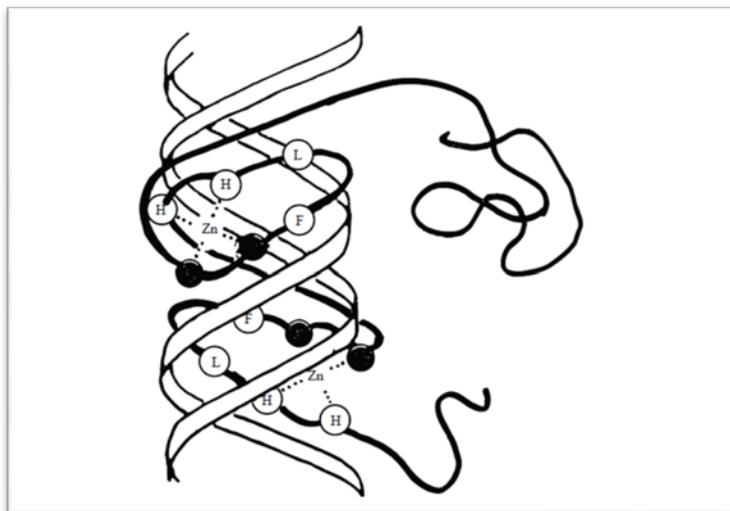
Ces deux mécanismes inactivent la PTP 1B et amplifient la cascade de signalisation [31].

### 1- 2-Métabolisme des acides nucléiques

Le zinc joue un rôle important dans la stabilité et la fonction génétique [32]. Il est un composant essentiel de certaines enzymes qui participent à la synthèse des acides nucléiques. Environ 25% du total du zinc présent dans le foie de rat est trouvé au sein du noyau [33]. In vitro, des quantités importantes de zinc sont incorporées dans les noyaux [33]. Il est clair que, mécaniquement, le zinc a un impact significatif sur l'ADN comme un composant de structure de la chromatine, la réplication de l'ADN et transcription et réparation de l'ADN [34].

Les études menées dans les derniers années ont montre à cette époque est que le zinc doit être présent lors de l'induction des enzymes impliquées dans la synthèse d'ADN avant le passage dans la phase S du cycle cellulaire, et dans l'induction de protéines impliquées dans la différenciation tissulaire. Une découverte récente a permis de comprendre l'action du zinc sur une famille de protéines dont le rôle est de pénétrer dans la chaîne d'ADN à un endroit précis, au

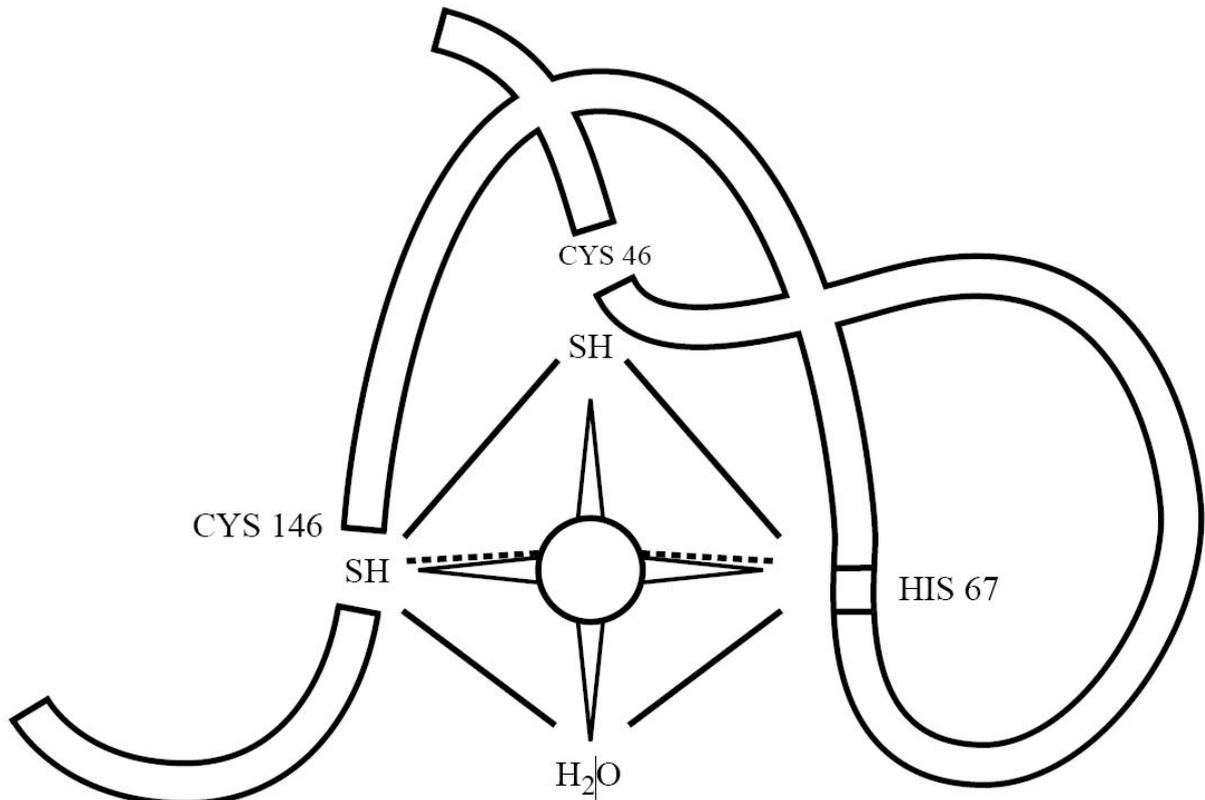
niveau d'un gène, pour ouvrir cette chaîne et permettre la lecture de ce gène par la RNA polymérase DNA dépendante [34] (figure 3).



**Figure 3 :** Fixation au niveau d'un gène d'un facteur de transcription de l'ADN, fonctionnant comme une protéine dactyle à zinc et pourvu de deux doigts de zinc (Favier 1992)

### **1-3- L'action enzymatique**

La corrélation entre le zinc et la protéine stimule la plupart des interactions : déshydrogénation et de déshydratation (phosphatase, peptidase, aldolase). Le zinc intervient aussi dans de nombreux programmes métaboliques malgré sa faible capacité de motivation. La présence d'un atome de zinc est nécessaire non seulement pour le travail du site actif, mais aussi pour maintenir la stabilité de la structure. Comme l'enzyme  $\alpha$ -amylase pour *Bacillus subtilis*, Pourrait avoir un rôle de régulateur comme l'enzyme aspartate transcarbamylase, ou il a un double rôle pour le maintien de structure et la stimulation comme alcool déshydrogénase (Figure 4) Ou de la réglementation et de la stimulation de l'enzyme amine peptidase pour le Corps cristallin[35].



**Figure 4 :** Mode de liaison d'un atome de zinc à un metalloenzyme à zinc, l'alcool déshydrogénase (Favier 1992 )

Mode de liaison d'un atome de zinc à un enzyme à zinc, l'alcool déshydrogénase. Le zinc réalise quatre liaisons rigides ayant la forme d'une pyramide tétraédrale avec deux molécules de cystéine, une molécule d'histidine de la chaîne protéique et une molécule d'eau.

#### **1-4 Zinc et métabolisme des acides gras**

Le zinc est nécessaire à la conversion de l'acide linoléique en acide  $\gamma$ -linoléique, ainsi que dans la mobilisation de l'acide di-homo- $\gamma$ -linoléique dans la synthèse de prostaglandines de série-1[36]

### **2- Les rôles biologiques**

Le zinc joue un rôle dans la plupart des fonctions biologiques [37].

#### **2-1La Reproduction**

Le zinc est essentiel pour la synthèse et la sécrétion d'hormones lutéinisante et hormone follicule-stimulante, la différenciation des gonades, et la fertilisation. Les doigts de zinc exercent des contrôles importants sur les effets biologiques des œstrogènes et androgènes éléments de l'ADN qui tourne sur les gènes actifs dans la synthèse des protéines au cours de la première grossesse. Le zinc est impliqués dans la formation des prostaglandines requises pour l'entretien de la grossesse et également important à parturition d'initier les contractions utérines Le zinc

joue un rôle important chez l'homme comme chez la femme. La spermatogenèse est un processus qui nécessite la présence de zinc, et le liquide séminal est très riche en zinc [37,38].

## **2-2 Le Système immunitaire**

Le zinc joue un rôle important dans les fonctions immunitaires. Il est vraisemblable que les réponses des cellules immunitaires soient régulées par l'homéostasie intracellulaire du zinc [39,40]. De nombreuses maladies chroniques (cirrhoses, insuffisance rénale, cancers, arthrite auto-immune) mènent à une déficience en zinc [41]. Ces pathologies sont associées à une augmentation des infections. Ceci suggère, par conséquent, un rôle du Zinc dans l'homéostasie des cellules immunitaires [42]. Le Zinc joue un rôle important dans la régulation de l'activité du thymus [43] et dans l'expression des gènes des cellules T et dendritiques. Le Zinc régule, également, l'activité des tyrosines phosphatases qui influencent l'expression des cytokines [44].

L'exposition de cellules dendritiques à du lipopolysaccharide (LPS), endotoxine bactérienne, entraîne une diminution intracellulaire de la concentration en Zinc et déclenche leurs maturations. A l'inverse, une élévation artificielle du Zinc intracellulaire supprime la capacité de la cellule dendritique à répondre au LPS [45].

En fait, le LPS, affectant l'expression de transporteurs de zinc (surexpression des transporteurs ZnT, inhibition des transporteurs zip), conduit à une diminution intracellulaire du Zinc. Ceci permet l'exocytose de marqueurs membranaires spécifiques (CMHII) qui déclenchent les réponses immunologiques (activation des cellules T CD4+) [46]. Le zinc est présent dans les mastocytes et permet la dégranulation et la production de cytokines [47]. Le TNF\_ provoque l'activation des facteurs de transcription NF-\_B et AP-1, ainsi que la sécrétion d'IL8. La supplémentation du milieu en zinc provoque une diminution de l'activation de ces facteurs et de la sécrétion de l'IL8 [48]. La fixation d'IL1 sur ses récepteurs entraîne dans plusieurs types cellulaires (foie, moelle osseuse, thymus) un passage accru du zinc du compartiment extracellulaire vers le cytosol. Ce mouvement est provoqué par induction très rapide des métallothionéines [49].

Par un mécanisme identique, l'IL6 provoque une augmentation de la synthèse de métallo- thionines dans l'hépatocyte, provoquant une captation accrue du zinc à partir du milieu extracellulaire [50]. De nombreuses molécules présentes dans les cellules immunitaires comportent des motifs de liaison au Zn. Lck est une tyrosine kinase de la famille Src qui propage le signal nécessaire à la maturation des lymphocytes T. Quatre résidus « cystéines », hautement conservés, coordonnent un site de liaison au Zn qui permet la formation d'un complexe « Lck-récepteur CD4 ou CD8 » et donc son activation [51]. La protéine cytoplasmique A20 contient

sept structures à doigts de zinc [52]. Une surexpression d'A20 inhibe la mort cellulaire induite par TNF et l'activation de NK-B [53].

TRAF6 a trois structures à doigts de zinc et permet la transduction du signal de la superfamille des récepteurs TNF pour activer les facteurs de transcription NF-B et AP1. Des souris déficientes en TRAF6 montrent une inflammation au niveau de nombreux organes. ZFAT, une protéine nucléaire, d'au moins treize structures à doigts de zinc, est exprimée dans les cellules T CD4+, T CD8+, monocytes, cellules B CD29+, et joue un rôle crucial dans les cellules B qui sont impliquées dans le développement des maladies auto-immunes de la thyroïde . De nombreuses autres molécules ayant des motifs de liaison au Zn sont décrites dans la littérature la prévalence de ces motifs indique que le Zn joue un rôle critique dans le système immunitaire et représente un composant constitutif essentiel [54]

### **2-3 Zinc et cerveau**

Le zinc avec le fer sont les plus concentrés dans le cerveau. Il contribue à la structure et participe au bon fonctionnement cérébral [55, 56]. Environ 90 % du zinc présent dans le cerveau est lié à des métalloprotéines. On le trouve au niveau du cortex dans les vésicules pré synaptiques des neurones glutaminergiques. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais il semble qu'il agisse comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutaminergiques [57] et qu'il un effet sur l'humeur. La diminution des activités des désaturases dans le déficit en zinc, en altérant le métabolisme des acides gras oméga 6 et oméga 3 essentiels à la croissance neuronale pourrait être également un autre mécanisme, par lequel la carence en zinc a un effet sur les altérations cérébrales [55].

### **2-4 Zinc et os**

Le squelette est un important lieu de stockage du zinc, il contient 30 % du zinc de l'organisme. Le zinc joue un rôle important dans le métabolisme osseux en tant que cofacteur de métallo enzymes impliquées dans l'activité osseuse, comme la phosphatase alcaline nécessaire à la calcification et le collagène nécessaire à la résorption et au remodelage osseux [58]. Le zinc interagit avec des hormones impliquées dans la croissance osseuse (somatomédine C, testostérone, hormones thyroïdiennes et l'insuline) [59].

Le rôle du zinc dans la réplication et son rôle structural au sein de l'hormone de croissance pourrait expliquer les retards de croissance observés en cas de déficits en zinc, mais le bénéfice des suppléments reste controversé [60].

La zincurie est plus élevée en cas d'ostéoporose [61] et pourrait constituer un marqueur de la résorption osseuse, puisque le zinc du squelette est en grande partie localisé à la surface des cristaux d'hydroxyapatite [59]. Une corrélation significative entre le niveau d'apport en zinc et la densité osseuse où les marqueurs de résorption osseuse est décrite chez l'adulte et chez des enfants, ce qui suggère que le zinc serait nécessaire pour optimiser l'acquisition et le maintien de la masse osseuse [62].

### **2-5-Zinc et grossesse**

Le zinc est un important facteur de développement et de croissance fœtale, puisqu'il intervient dans la synthèse protéique et le métabolisme des acides nucléiques impliqués dans la division cellulaire, très importante lors de la croissance fœtale. Le coût en zinc d'une grossesse est estimé de 100 mg, dont 57 % s'accumulent dans le fœtus et 24 % dans le muscle utérin, soit un besoin journalier additionnel de 0,6 mg/j, soit un total de 2,6 mg/j pour compenser les pertes endogènes et maintenir l'équilibre en zinc. Ce besoin est en partie compensé par une augmentation de la biodisponibilité qui varie de 20 à 40 % Selon les études. Le statut maternel diminue fortement au cours du premier trimestre, ce qui coïncide avec une concentration maximale en zinc dans les tissus fœtaux [63].

### **2-6-La cicatrisation**

Le zinc a des effets positifs dans la cicatrisation des plaies, la reconstruction de l'épithélium a été rapidement augmenté chez les rats dosés de zinc par rapport au témoin avec une alimentation normale [64]. Dans une autre étude, il a été observé que la synthèse du collagène diminue chez les rats déficients en zinc par rapport aux témoins, un changement dans le taux RNA/DNA [65] ont observé une synthèse accrue du collagène dans la blessure chez les rats infectés dans le foie et injectés du zinc. Le zinc est essentiel dans la synthèse de la protéine de liaison au rétinol (RBP). En plus, il est considéré comme un transporteur sanguin de la vitamine E qui est à son tour un facteur important dans la cicatrisation normale des plaies [66].

### **2-7 Vision**

Le zinc participe à l'absorption et au métabolisme des micronutriments dont la vitamine A. En particulier, le zinc est nécessaire à la synthèse de la protéine liant le rétinol (RBP). Le zinc participe aussi à la conversion métabolique du rétinol en rétinaldéhyde par le biais de la métalloenzyme rétinol déshydrogénase. Cette conversion est une étape critique du cycle de la rétine. Le déficit en zinc se traduit par une mauvaise adaptation à l'obscurité [67].

## **2- 8 Apoptose**

Au cours de l'apoptose, le zinc protège l'ADN contre la fragmentation dans nombreuses lignées cellulaires, par l'inhibition des enzymes endonucléases qui est en relation avec le calcium et le magnésium [68]. Des études récentes montrent que le zinc inhibe caspase-3 [69]. Une protéine intervient dans la mort cellulaire. Il semble que un léger changement de concentration intracellulaire joue un rôle essentiel au début de l'apoptose, par contre, une partie du zinc permette la protection contre l'effet de ses molécules responsables à l'activation de l'apoptose. Tout changement dans la localisation du zinc dans la cellule provoque la mort cellulaire [70].

## **2-9 Zinc et goût**

De nombreuses études démontrent le lien étroit entre un taux suffisant de zinc et son rôle dans le goût. Hentkin, directeur de « The taste and smell clinic » à Washington est considéré comme un spécialiste du goût aux USA. Il a étudié le rôle de l'anhydrase carbonique VI (la gustine), une enzyme dépendante du Zinc et sécrétée par les glandes salivaires [71].

Cette enzyme joue un rôle clé dans la fonction gustative et son activité est étroitement liée à la présence en suffisance de zinc. Il estime que la déficience en zinc n'est pas toujours liée à un manque d'apport mais aussi à une mauvaise assimilation de celui-ci. Différentes études de Hentkin montrent l'efficacité du zinc dans son action de stimulation de l'enzyme anhydrase carbonique VI et dans la capacité à régénérer le bourgeon du goût (récupération de la morphologie) cette récupération du goût et de l'odorat est associée à une élévation du taux de zinc dans la salive, les urines et le plasma [71].

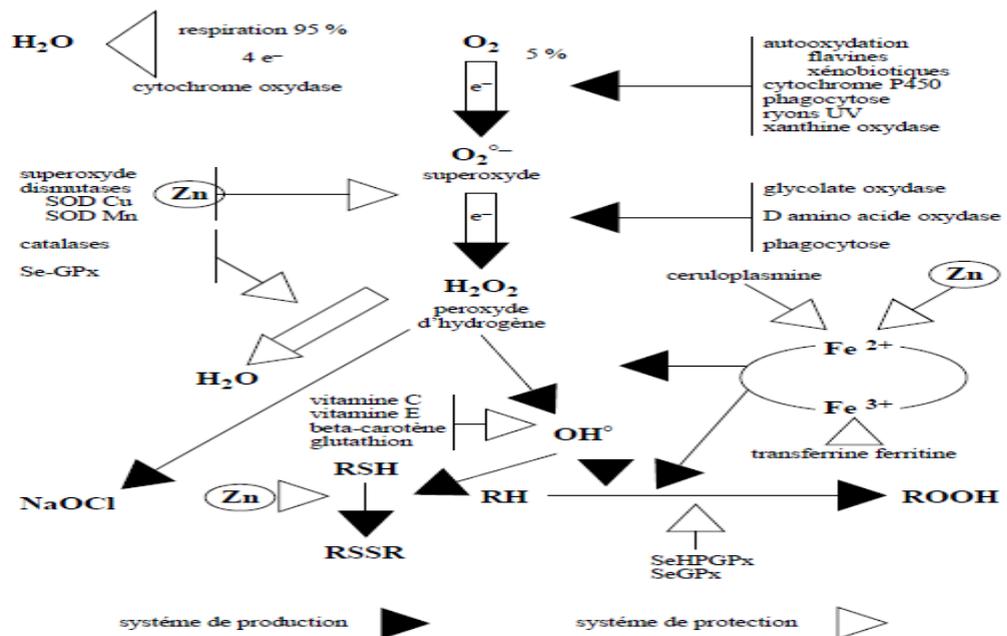
Les déficits en zinc ont été impliqués dans l'altération du goût (la gustine est une hormone à zinc) mais surtout dans la baisse de la fonction immune [72, 73].

## 2-10-Défense contre le radicaux libres

Le rôle antioxydant du zinc, a été mis en évidence dans de nombreux modèles cellulaires ou animaux, protégeant les rats de la toxicité du tétrachlorure de carbone, de la galactos -amine ou du fer [74,75]. Cependant, ce n'est que depuis quelques années que son importance dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres, a été prise en considération [76,77].

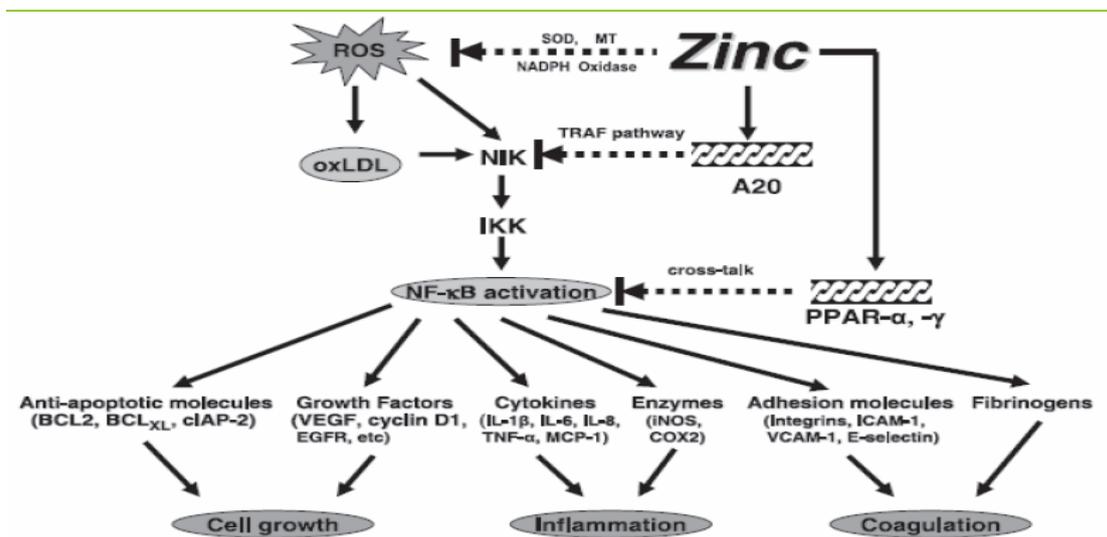
Le rôle antioxydant s'exerce indirectement en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD [78]. Son rôle semble toutefois moins important que celui de l'autre cofacteur le cuivre. Le zinc possède d'autres propriétés anti oxydantes pour les quelles le mécanisme précis reste encore incomplètement connu [79 ,80].Le zinc inhibe la production des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) par les métaux de transition, en entrant en compétition avec eux dans la réaction de Fenton.Le zinc entre en compétition avec le fer et le cuivre, en diminuant, d'une part, leur absorption intestinale et, d'autre part, la chélation de ces derniers par la cystéine. Or, le fer lié à celle-ci peut transférer des électrons à l'oxygène, et permettre la production d'anion super oxyde. Le zinc protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer ou par les ERO, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires [81] .

Le zinc inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange FeSO<sub>4</sub>/acide ascorbique, au niveau de liposomes et de micelles lipidiques. Le zinc joue un rôle important au niveau membranaire en ayant un effet stabilisateur. Le zinc est un inhibiteur de l'enzyme NADPH oxydase qui catalyse la production d'O<sub>2</sub>• à partir d'O<sub>2</sub> [82] (figure 5). Le zinc induit la production de métallo-thionines, riches en cystéine, qui peut piéger les radicaux hydroxyles. Ceci entraîne la formation des ponts disulfures et, ainsi, le relargage de zinc qui pourrait alors être capté par les membranes [83].



**Figure 5 :** Systèmes de production , ou de protection contre les radicaux libres de l’oxygène (Favier 1992 )

Le zinc permet d’inhiber le facteur de transcription NF-B activé par des stimuli tels que les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ ), les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF) les radiations, le stress oxydant .



**Figure 6 :** Zn, un agent antioxydant et anti-inflammatoire. Les flèches en pointillé signifient une inhibition. (Prasad, 2008).

Le zinc diminue la production des espèces réactive de l'oxygène (ERO) par plusieurs mécanismes. Le zinc est un inhibiteur de la NADPH oxydase, il nécessaire pour la super oxyde dismutase (SOD), et il induit le métallo thionine (MT), qui est très efficace pour diminuer  $\cdot\text{OH}$ . ROS active NF- $\kappa$ B qui active à son tour la croissance des facteurs anti-apoptotiques et les molécules résultant de la prolifération des cellules cancéreuses. NF- $\kappa$ B, qui à son tour active les facteurs de croissance et des molécules anti-apoptotiques résultant de la prolifération des cellules cancéreuses. NF- $\kappa$ B activation induit également la production de cytokines inflammatoires et de molécules d'adhésion [82].



## **IV. La carence en zinc**

Il est évident qu'une carence en zinc peut être répandue dans des nombreux pays en développement où les régimes sont principalement à base des plantes et les apports des tissus animaux sont faibles. L'impact potentiel de l'alimentation induite une carence en zinc sur la santé maternelle et la santé des enfants. Dans les pays moins industrialisés n'a pas été reconnue. En effet, jusqu'en 1997, le zinc n'a pas été inclus parmi les carences en micronutriments énumérés comme une priorité par l'Organisation des Nations Unies. Toutefois, dans le Troisième rapport de l'ONU sur la situation nutritionnelle mondiale, le zinc a été à côtés de l'iode, vitamine A, le fer et l'acide folique [84].

#### **IV. 1- les causes de la carence.**

Lorsque la carence en zinc se produit, il est généralement due à un apport insuffisant de zinc ou d'absorption, des pertes excessives de zinc endogène et les états physiologiques qui augmentent les exigences pour ce micronutriment [84].

##### **IV. 1-1 Faibles apports et faible biodisponibilité du zinc alimentaire**

Une carence alimentaire induit par le zinc se produit lorsque la teneur et / ou la biodisponibilité du zinc dans les régimes habituels est faible et que l'homéostasie ne parviennent pas à acquérir suffisamment de zinc exogène et ne parviennent pas à conserver le zinc endogène. Les Régimes rurales dans les pays en voies de développement sont principalement à base des plantes. En conséquence, la teneur et / ou la quantité de zinc disponible pour l'absorption à partir de ces régimes est souvent faible [85].

Les différences dans les grandes sources alimentaires ont un impact important sur la quantité disponible pour l'absorption. Les céréales contiennent des niveaux élevés de l'acide phytique (myo- inositol hexa phosphate), un inhibiteur puissant de l'absorption du zinc, qui forme des complexes insolubles d'acide pythique dans l'intestin. Une mesure de l'effet négatif de l'acide pythique sur l'absorption de zinc est le rapport  $[Phy] \text{ phytate-à-zinc} / [Zn]$  l'a supérieurs à 15 ont été associée à la carence en zinc chez les humains sous-optimale [85].

##### **IV. 1-2 Les états physiologiques**

###### **IV.1-2-1 Les personnes atteintes de gastro-intestinal et d'autres maladies**

La chirurgie gastro-intestinale et des troubles digestifs (par exemple, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, et court le syndrome du côlon) peuvent diminuer l'absorption de zinc et d'augmenter les pertes de zinc endogènes principalement dans le tractus gastro-intestinal et, dans une moindre mesure, du rein. D'autres maladies associées à une carence en

zinc incluent le syndrome de malabsorption, maladie chronique du foie, une maladie rénale chronique, la drépanocytose, le diabète, le cancer et d'autres maladies chroniques [90]. La diarrhée chronique conduit également à une perte excessive de zinc [91].

#### **IV.1-2-2 Les végétariens**

La biodisponibilité du zinc des régimes végétariens est inférieure de régimes non-végétariens, car les végétariens ne mangent pas de viande, qui est riche en zinc biodisponible et peuvent augmenter l'absorption du zinc [86, 87, 88, 89].

#### **IV.1-2-3 Les femmes enceintes et les mères allaitantes**

Les femmes enceintes, en particulier ceux qui débutent leur grossesse avec le statut de zinc marginal, courent un risque accru de devenir zinc insuffisante en raison, en partie, aux exigences élevées de zinc fœtal [92]. La lactation peut également épuiser les réserves de zinc maternel [93]. Pour ces raisons, le zinc recommandé est plus élevé pour les femmes enceintes et les mères allaitantes que pour les autres femmes [86].

#### **IV. 1-2-4 Les bébés plus âgés qui sont exclusivement allaités**

Le lait maternel fournit suffisamment de zinc (2 mg / jour) pendant les 4-6 premiers mois de la vie, mais ne fournit pas les quantités recommandées de zinc pour les nourrissons âgés de 7-12 mois, qui ont besoin de 3 mg / jour [86, 94]. En plus du lait maternel, les nourrissons âgés de 7-12 mois devraient consommer des aliments adaptés à l'âge ou formule contenant du zinc [86]

#### **IV.1-2-5 Les personnes atteintes de la drépanocytose**

Les résultats d'une grande enquête transversale suggèrent que 44% des enfants atteints de drépanocytose ont une faible concentration plasmatique de zinc [95], probablement en raison de besoins nutritionnels accrus et / ou un mauvais état nutritionnel [96]. La carence en zinc affecte également environ 60% à 70% des adultes atteints de drépanocytose [97]

#### **IV.1-2-6 Les Alcooliques**

Environ 30% à 50% des alcooliques ont un statut bas en zinc, parce que la consommation d'éthanol diminue l'absorption intestinale du zinc et augmente l'excrétion urinaire de zinc [98]. En outre, la variété et la quantité de nourriture consommée par de nombreux alcooliques est limitée, conduisant à un apport insuffisant de zinc [86, 99, 100].

**Tableau 2 :** Principales causes de carence en zinc (Source: Yanagisawa, H 2002)

1. Apport insuffisant	<p>1)-Low contenant du zinc régimes: Aliments pauvres en protéines animales (végétarien)</p> <p>2) Perte de zinc pendant la transformation des aliments (Dessalage lors de la production de lait artificiel)</p> <p>3) alimentation intraveineuse prolongée, alimentation entérale</p> <p>4) Le manque de l'apport en nutriments</p>
2. Males absorption	<p>1) congénitale: Acrodermatites enteropathica (très rare)</p> <p>2) Acquis</p> <p>(1) L'ingestion d'inhibiteurs d'absorption: L'acide phytique, fibres alimentaires</p> <p>(2) Le syndrome de malabsorption: Le dysfonctionnement hépatique, dysfonctionnement du pancréas,</p> <p>3) Les médicaments, agents chélateurs: EDTA, pénicillamine</p>
3. Perte excessive	<p>1) Perte en fluide digestif: Enfant diarrhée intractable, la fistule intestinale, maladies gastro-intestinales associées à la diarrhée</p> <p>2) Augmentation de l'élimination urinaire: La cirrhose du foie, le diabète sucré, une maladie rénale, l'anémie hémolytique, l'alimentation intraveineuse, catabolisme accru (chirurgie, un traumatisme, une infection, etc.), 3) Autres: Burns, hémodialyse</p>
4. Demande accrue	Grossesse, les nouveau-nés (bébés prématurés), anabolisme amélioré (durant l'alimentation par voie intraveineuse)
5. une maladie Inexpliquée	Défaut de thymus congénital, mongolisme

## **IV. 2- Les différents types de la carence en zinc**

### **IV.2 -1 Carence sévère**

Se développe à la suite de l'absorption inhibée accompagnée d'une augmentation simultanée de l'excrétion ou l'utilisation de zinc. En général TMA modèles révéler un faibles zinc tissulaire (moins de 12 mg. %). , la carence en zinc entraîne une perte de cheveux, la diarrhée, la maturation sexuelle retardée, l'impuissance, l'hypogonadisme chez les hommes, et des lésions cutanées .La perte de poids, retard de cicatrisation des plaies, des anomalies de goût, et léthargie mentale peut également se produire .Une des manifestations les plus graves de la carence en zinc est vu dans l'acrodermatites enteropathica, une maladie génétique qui se produit chez les enfants avec des symptômes neurologiques, dépression psychologique, Conjonctivite. Des Niveaux bas de zinc trouvé dans le sérum et les cheveux chez les enfants avec cette maladie et qui répondent bien à la supplémentation en zinc. Cette condition est associée à une carence en zinc absolue [101]. Les conditions qui provoquent une carence sévère sont : Une mauvaise digestion et l'absorption, L'alimentation excessive par injection Fluides prévues pour une longue période par apport aux enfants prématuré, Maladie héréditaire du transport intestinal de zinc et rare est le spectacle Pour le gène porteur de la maladie [102].

### **IV.2-2 Carence modérée**

Une carence modérée se développe à la suite d'une perte de stockage du zinc dans le tissu (le déplacement de compartiment mental), sans augmentation de l'excrétion. Une carence relative est vu sur les résultats de la TMA où le niveau de zinc est normale mais relativement faible par rapport à un antagoniste minéral tel que le cuivre, ou cadmium (faible Zn / Cu, Zn bas / Cd). Une relative état de carence peut être contribué à l'insuffisance surrénale , l'hypothyroïdie , et hyperparathyroïdie, perte de goût et l'appétit., retard de développement , Affections de la peau et une mauvaise cicatrisation , baisse de la réponse immunitaire . Des études effectuées sur un groupe des femmes enceintes par rapport à un groupe témoin a révélé que l'excrétion urinaire de zinc n'était pas significativement différent des témoins non enceintes. Analyse des oligo éléments dans les poils sur les deux groupes a révélé une augmentation graduel des niveaux de zinc dans des tissus dans le groupe d'essai vers la fin de la grossesse [103].

Il est bien connu que les concentrations de cuivre augmentent pendant la grossesse ainsi que lors de la contraception orale et l'œstrogène thérapie [104]. Cela est généralement refléchi sur TMA études. et serait apparemment indiquer que le cuivre provoque une carence relative plutôt que carence absolue de zinc[105].

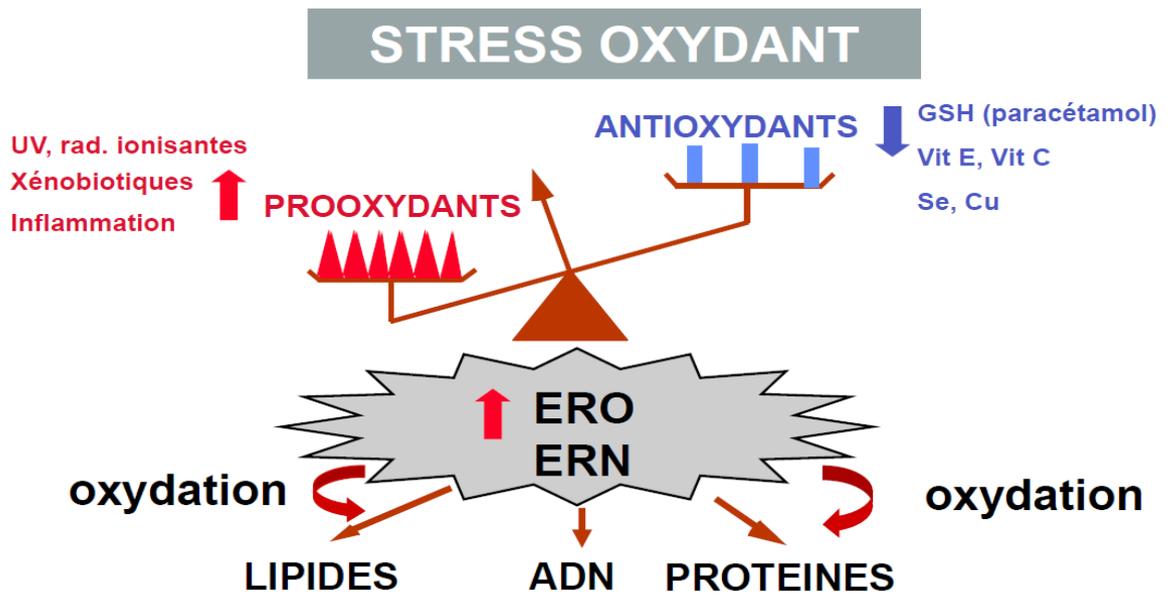
### **IV.3- Carence en zinc et le stress oxydatif**

Bien que le mécanisme, par lequel le Zn agit comme un antioxydant, reste imprécis, un statut Altéré en cet élément-trace a clairement un impact sur les capacités anti oxydantes de la cellule et, par conséquent, de l'organisme tout entier. De nombreuses équipes ont montré une Augmentation de stress oxydant lors d'une concentration en zinc abaissée . La culture de cellules, en présence d'un milieu appauvri en Zn, entraîne Une production accrue de molécules oxydantes [106]. In vivo, l'augmentation des protéines oxydées et des dommages causés à l'ADN a été démontré chez des rats carencés en Zn [107.108.109]. De plus, les animaux carencés en Zn sont plus sensibles à un accroissement de la production de radicaux libres et à une aggravation de leurs lésions comparativement à des animaux recevant un régime normale [110 ,111].

#### **IV. 3-1 Rappel sur le stress oxydant**

La notion de stress oxydant a été évoquée en 1956 par Denham Harman lorsqu'il émit l'hypothèse que le vieillissement serait dû, en partie, à une accumulation de dommages moléculaires et cellulaires provoqués par les espèces réactives de l'oxygène (ERO).

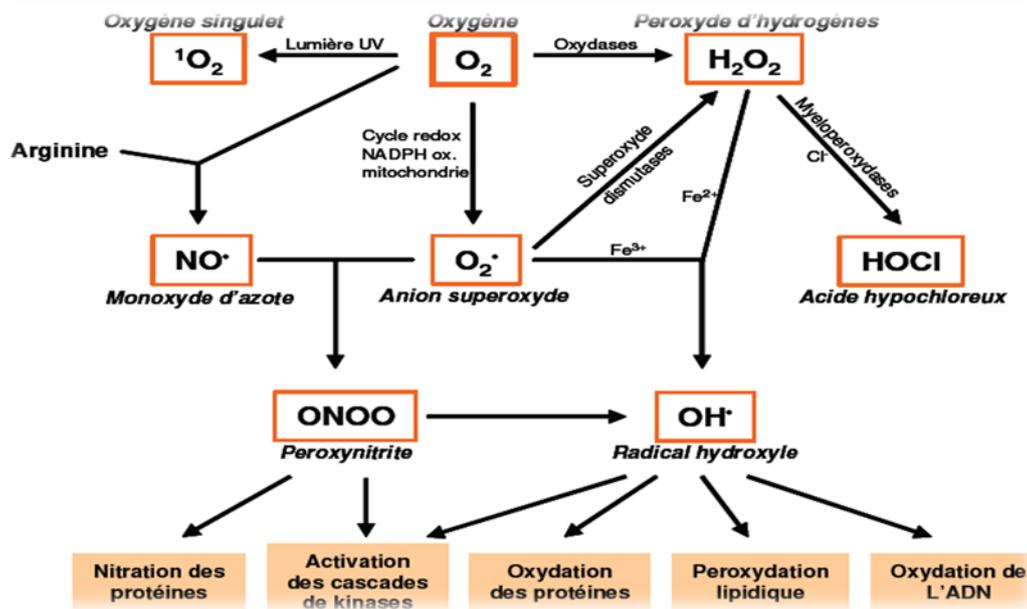
Le rôle délétère de ces dernières a été, par la suite, impliqué dans de nombreuses pathologies comme l'athérosclérose [112], le diabète sucré [113.114], les maladies neurodégénératives. Cependant, les ERO interviennent, aussi, dans de nombreux processus physiologiques (différenciation et prolifération cellulaire, apoptose, destruction de micro-organismes et de cellules tumorales...). Elles sont produites de façon bien contrôlée, participent à l'homéostasie cellulaire et sont neutralisées par les systèmes de défense antioxydants[115.116] .



**Figure 7 :** Le stress oxydant est un déséquilibre de la balance prooxydants / antioxydants  
 En des premiers qui entraîne des dommages oxydatifs des biomolécules Helmut  
 Sies (1985)

#### **IV.3-1-1 Les radicaux libres**

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire sur sa couche périphérique. Cette propriété rend ces composés extrêmement instables et hautement réactifs (demi-vie =  $10^{-9}$  à  $10^{-6}$ s). Dans les phénomènes de stress oxydant, les radicaux libres qui interviennent ont une propriété commune, celle d'avoir un électron célibataire sur un atome d'oxygène. Ceci leur confère la dénomination de radicaux libres « centrés » sur l'oxygène ou « d'espèces réactives de l'oxygène » (ERO). Les ERO peuvent avoir différentes structures (figure 8)



**Figure 8 :** Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie. D'après (Favier, 2003).

#### IV.3-1-2 Les systèmes antioxydants

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants[117].

Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable ,a concentration relativement faible ,d'entrer encompétition avec d'autre substrat oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation des ces substrats [118 ,119,120].

## **IV .3-2 Les cibles biologiques du stress oxydant en cas de carence en zinc**

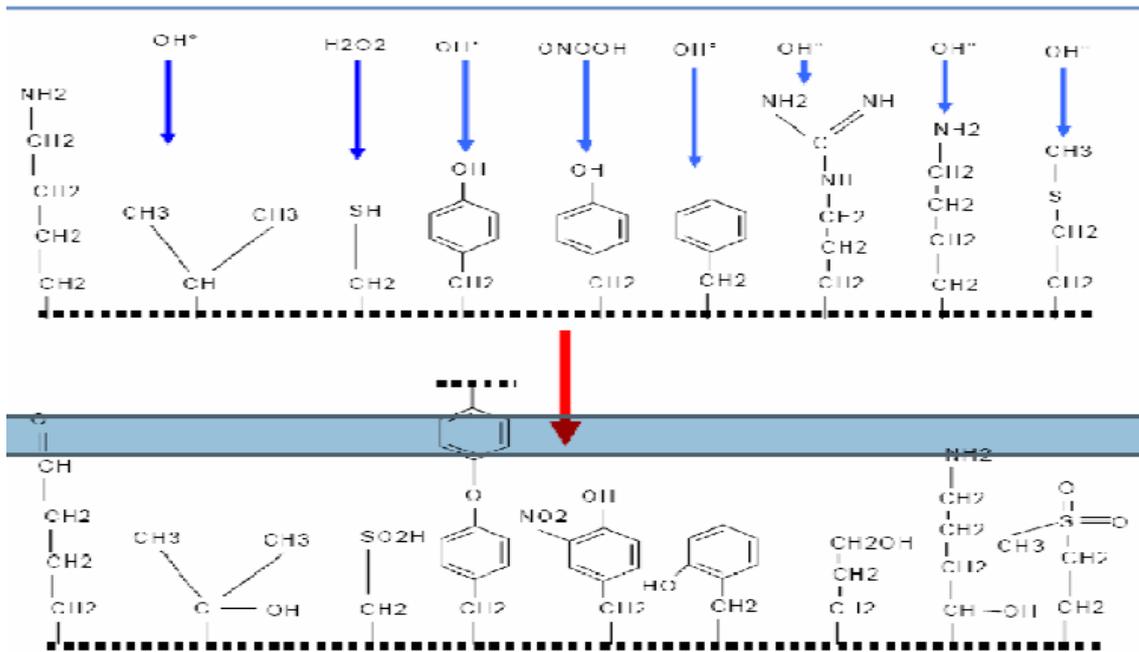
### **IV .3-2-1 Oxydation des protéines**

Les ERO peuvent dénaturer les protéines de soutien comme le collagène mais aussi les protéines circulantes comme l'albumine ou la transferrine. Les protéines de reconnaissance moléculaire (enzymes, anticorps ou récepteurs membranaires) sont aussi des cibles de l'oxydation radicalaire. Les attaques s'effectuent préférentiellement sur les acides aminés portant des chaînes latérales aromatiques (phénylalanine, tyrosine, histamine, tryptophane) et sur les acides aminés soufrés. Les protéines peuvent être la cible des réactions radicalaires ou oxydatives et subir des modifications. Ces modifications provoquent l'introduction d'un groupe carbonyle dans les protéines. Ces réactions d'oxydations, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  et le  $\text{Fe}^{2+}$  [120].

Nous pouvons classer les réactions d'oxydations des protéines en deux catégories : D'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique. Et d'autre part, les modifications des peptides par l'addition des produits issus de la peroxydation lipidiques comme le 4-HNE. Ces changements sont elles qui conduisent généralement à une perte de la fonction catalytique, ou structurale des protéines affectées [120] (figure 09).

Les protéines comportant un pont sulfhydrique sont les plus sensibles aux attaques radicalaires, c'est le cas de nombreuses enzymes antioxydantes et les protéines de transport, qui contiennent très souvent des groupements thiols (SH) [121] .

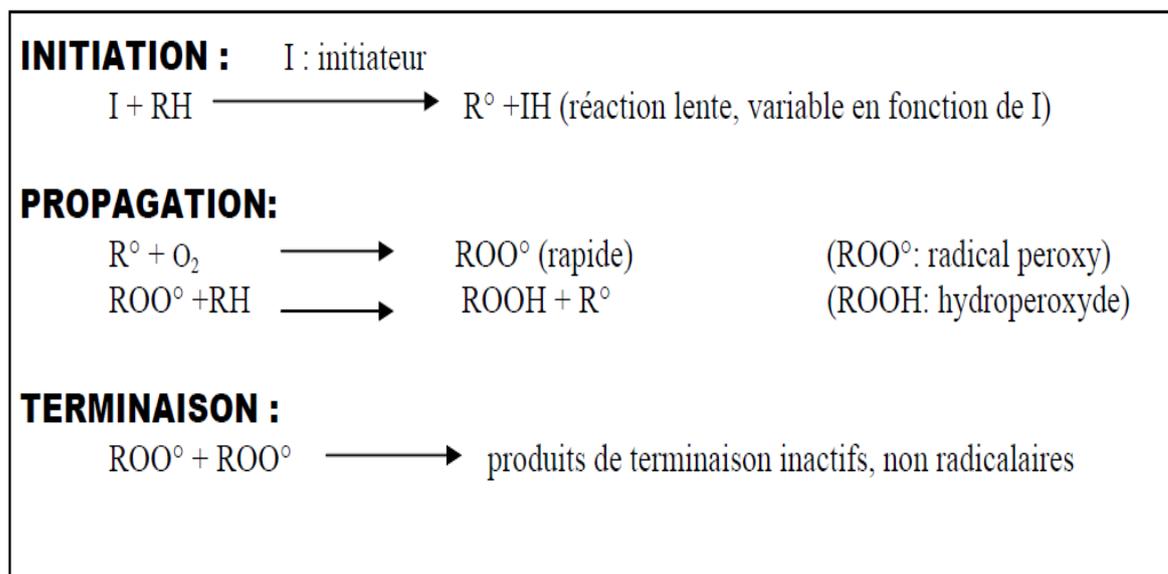
Les protéines modifiées par l'oxydation, vont être prises en charge par des protéines spécifiques dites protéines de stress (Heat Shock Protein, HSP) connues pour leur rôle cytoprotecteur, où elles prennent en charge les protéines dénaturées et participent à la restauration de la fonction de ces protéines [122] . Les HSP permettent à la cellule de répondre à des stress de façon rapide, et la synthèse des HSP pourrait ainsi compléter les capacités de défenses antioxydantes lorsque les protéines intracellulaires sont endommagées par les ROS [120].



**figure 9** : Ces changements sont elles qui conduisent généralement à une perte de la fonction catalytique, ou structurale des protéines affectées (Levine, 2002)

#### IV.3-2-2 la peroxydation lipidique

Les radicaux libres peuvent attaquer les lipides et notamment les acides gras mono- et polyinsaturés (AGPI) des phospholipides membranaires. Ils sont à l'origine de réaction de peroxydation (Figure 10). Il s'agit d'une succession de réactions radicalaires à l'origine de la libération de molécules réactives. En l'absence d'antioxydants, la réaction s'auto-entretient car les espèces produites peuvent à nouveau réagir entre elles.



**Figure 10** : Mécanismes de la peroxydation lipidique

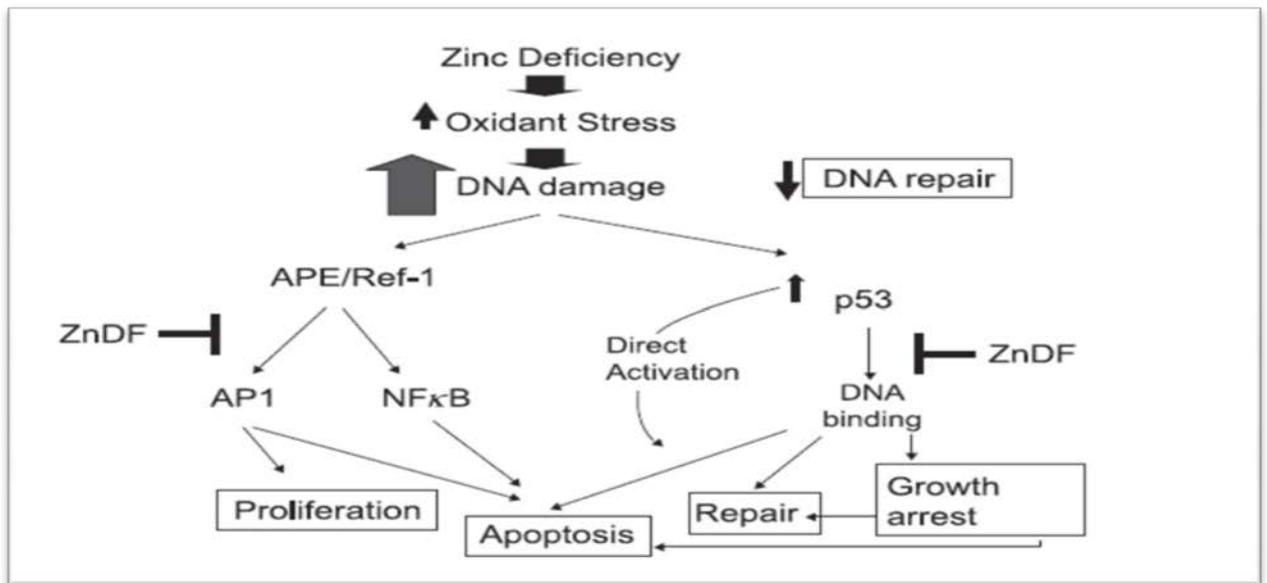
Le zinc peut être un stabilisant des membranes empêchant ainsi la formation des espèces d'oxygène réactives par l'intermédiaire donc qui pourrait impliquer la protection des groupes sulfhydryle contre leur oxydation et / ou l'inhibition de la production d'oxygène réactif espèces de métaux de transition [123]. En conséquence, en truites nourries avec un régime déficient en Zn la peroxydation des lipides des membranes sont favorisée car ils n'ont pas cet ion de stabilisation [124].

Différentes études ont montré que les phospholipides et le taux de cholestérol, du type de phospholipides, et la teneur en acides gras, contribuent au maintien de l'intégrité structurale des membranes. Toute modification de ces variables fera la membrane plus sensible aux dommages oxydatifs [125]. Cela pourrait expliquer pourquoi la restriction de l'alimentation dans truites également conduit à une augmentation du niveau de peroxydation lipidique.

Les résultats présentés dans ce travail suggèrent que le stress oxydatif est possible de se produire à la suite de Zn-déficience, mais aussi d'alimentation restriction. Le dommage oxydatif dans ces circonstances est irréversible, comme on peut être déduit à partir des résultats de la période de récupération. Cela pourrait être particulièrement pertinent pour d'autres espèces, en particulier dans certaines populations humaines, dans lequel la carence en zinc et la malnutrition peuvent être liées à des altérations graves de l'oxygène [125].

#### **IV. 3 -2 -3 Oxydation des acides nucléiques**

Le p53 est un important facteur de transcription contenant du zinc qui joue un rôle essentiel dans la réponse aux dommages de l'ADN. Faible teneur en zinc cellulaire peut augmenter le stress oxydatif, nuire à l'activité de liaison de l'ADN de p53. Ainsi, plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans les processus conduisant à l'intégrité de l'ADN altérée avec la carence en zinc in vivo [127-128].



**figure 11** : effet de la carence en zinc dans dommage à l'ADN ( Ho E. 2004)

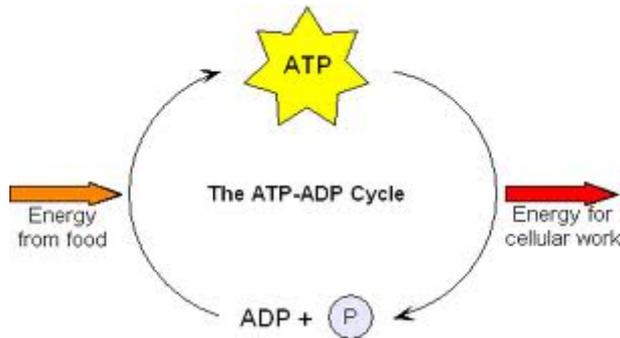
Aux États-Unis, ~ 12% des gens ne consomment pas assez de zinc [129]. Les nourrissons, les enfants, les femmes et les personnes âgées sont à risque élevé de carence en zinc marginal en raison de soit les besoins nutritionnels élevés ou des fonctions compromises de digestion et d'absorption [130].

Cette étude confirme que l'épuisement du zinc, y compris les carences en zinc marginal, favorise l'altération de l'ADN. L'atteinte à l'intégrité de l'ADN pourrait avoir un impact important sur plusieurs processus impliqués dans la fonction immunitaire, le cancer et autres maladies dégénératives. Cependant, ces effets délétères de la carence en zinc sur l'intégrité de l'ADN ne semblent être réversibles. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe des interactions complexes in vivo chez la carence en zinc, l'intégrité de l'ADN, le stress oxydatif, et la réparation d'ADN et suggèrent un rôle pour le zinc dans le maintien de l'intégrité de l'ADN [130].

#### **IV.3-2-4 Oxydation du glucose**

La phosphofruckinase(PFK) est une enzyme de la glycolyse, Elle catalyse l'étape d'engagement des glucides dans le métabolisme énergétique qui au prix de l'hydrolyse d'un ATP en ADP, transforme le fructose 6 -phosphate en fructose. 1,6 biphosphate.La PFK est une enzyme à zinc. L'activité PFK est inhibée par l'abaissement du PH musculaire. En effet

elle constitue un verrou dans la glycolyse, c'est une enzyme indispensable de l'activité musculaire .



La majeure partie du glucose néoformé (90 %) est synthétisée dans le foie et les 10 % restants dans les reins. Les reins jouent ainsi un rôle mineur sauf dans le cas de jeûne prolongé où leur contribution devient très importante. La néoglucogenèse est activée dans le cas du jeûne et dans le diabète. En cas d'exercice physique pendant lequel le glucose musculaire est dégradé en lactate, la néoglucogenèse hépatique est stimulée ; pour retransformer en glucose, le lactate, issu de la glycolyse musculaire [131].

Si la fonction de la PFK est réduite lors des carences en zinc des sportifs on peut alors supposer que la capacité d'utilisation des glucides pour une activité physique prolongée est compromise. De plus une carence en zinc entraîne le ralentissement de l'activité d'une enzyme nécessaire à une glycolyse et glycogénolyse. Ces enzymes sont les aldolases, elles sont responsables d'hydrolyser le fructose 1 – phosphate. Cette enzyme se retrouve dans les tissus et essentiellement cytoplasmique. Si une carence affecte les aldolases donc c'est l'utilisation du glucose pour produire de l'ATP dans le muscle qui pourrait être perturbée [131].

#### **IV.4- physiopathologie de la carence du zinc**

Les conséquences de la carence en zinc sont directement en relation avec l'augmentation du stress oxydant.

##### **IV4-1 Grossesse**

La carence expérimentale en zinc entraîne des malformations surtout du squelette et du système nerveux central. Le déficit en zinc a été impliqué dans la survenue des anomalies de fermeture du tube neural. Chez la femme, les subdéficits en zinc sont associés à un prolongement de la phase du travail, un risque accru de prématurité, d'hémorragie à la

délivrance, d'hypertension gravidique et de rupture prématurée des membranes, probablement en raison du rôle du zinc dans le métabolisme des prostaglandines[132].

#### **IV.4-2 Les nouveau-nés et pédiatrie**

Les atteints de déficit en zinc présentent des taux plus élevés de défauts valvulaires congénitaux, une atrésie des voies gastro-intestinales, augmentation des malformations congénitales (tels que torticolis, hernie, varus, valgus marchepied, etc) , y compris les troubles respiratoires, convulsions et le syndrome edemateux. Les nourrissons atteints de carence en zinc généralement ont plus la morbidité de la maladie marquée par des conditions telles que le rachitisme, l'anémie, de la dystrophie, de la dermatite atopique, divers types de réactions allergiques, des troubles alimentaires tels que l'hypotrophie et paratrophie et une susceptibilité accrue de maladies infectieuses. Une carence en zinc peut apparaître chez le nourrisson; il s'agit en Général de prématurés ou d'enfants de faible poids à la naissance, ne bénéficiant pas d'un allaitement maternel et dont l'immaturation intestinale contribue à l'installation de la carence [133].

#### **IV.4-3 Chez l'enfant**

La période la plus intense du développement cérébral s'étend de la naissance à trois ans et, si le développement du cerveau humain se fait à 70 % au cours de la vie fœtale, les 30 % restants se font dans la période préscolaire [134, 135].

L'impact nutritionnel des déficits semble plus important pendant la période postnatale. Les carences en zinc expérimentales menées durant les périodes critiques du développement cérébral sont associées pour les descendants à une plus forte émotivité, une hyperactivité, et une altération des capacités de mémorisation et d'apprentissage [136].

Il n'est pas toujours facile d'extrapoler ces résultats à l'homme, parce que, chez celui-ci, une carence est rarement isolée. Il semble cependant que, chez l'enfant [137-135] les déficits en zinc soient responsables de troubles de l'attention et d'une hyperactivité. Les études d'intervention sont encore trop peu nombreuses pour que l'on puisse établir le réel bénéfice d'une supplémentation. Certaines études rapportent un bénéfice aux doses de 5 à 20 mg/j, alors que d'autres non [135].

Il faut souligner que l'ensemble des essais ayant rapporté un bénéfice ont été réalisés sur des populations dénutries (Inde) ou vivant dans des régions où il existe des carences

endémiques en zinc (Turquie, Iran). Paradoxalement, un retard de développement mental a été observé chez des enfants de 1 mois malnutris et recevant 5 mg/j de zinc durant 5 mois [138].

En revanche, dans une autre étude menée chez des enfants dont 57 % étaient déficients en zinc, un apport correspondant à un tiers des RDA en fer, en zinc, en iode et en vitamine A améliore les scores cognitifs de mémorisation et d'attention. En attendant, d'autres études randomisées et en double aveugle, il conviendrait cependant de surveiller les risques d'interactions alimentaires chez les enfants en bas âge bénéficiant d'une alimentation enrichie en fer. Une carence en zinc peut apparaître chez le nourrisson; il s'agit en général de prématurés ou d'enfants de faible poids à la naissance, ne bénéficiant pas d'un allaitement maternel et dont l'immaturation intestinale contribue à l'installation de la carence [138].

#### **IV.4-4 Au cours du vieillissement**

Chez les sujets âgés, les carences en zinc sont associées à une plus grande incidence des infections et à un défaut de cicatrisation des plaies lié aux dysfonctionnements de la fonction immunitaire chez les sujets âgés plusieurs études avec une supplémentation en zinc (< 50 mg/j) suggèrent un bénéfice biologique, mais ces effets sont modestes, notamment chez les sujets vivants à domicile et apparemment en bonne santé [139].

L'augmentation des métallothionines avec l'âge séquestre le zinc, conduisant à une plus faible disponibilité de cet élément en cas d'agression et d'inflammation. Ce phénomène serait impliqué dans l'altération de la réponse anti-inflammatoire et immunitaire chez les sujets âgés. La carence en zinc diminue le renouvellement des entérocytes et la taille des villosités, ce qui peut expliquer une plus grande susceptibilité du système gastrointestinal au déficit en zinc. Les diarrhées aggravent ce déficit, et entraînent dès les premiers jours une baisse des taux sanguins de zinc proportionnelle à la durée des troubles. Une supplémentation en zinc (5 mg/kg par jour) semble apporter un bénéfice clinique et une diminution de la perméabilité intestinale [140].

L'importance du zinc et les risques du déficit en zinc entraînant des troubles de l'humeur et des altérations des fonctions cognitives sont soulignés régulièrement [141]. Certaines études décrivent une corrélation positive entre l'apport en zinc, MMSE (Mini Mental State Examination) et PMSQ (Pfeiffer's Mental Status Questionnaire), mais cette relation entre déficits en zinc et déclin cognitif n'est pas retrouvée par tous les auteurs. L'étude chez des sujets âgés ne trouve pas un effet de l'âge sur le score cognitif évalué par le MMSE, entre les différents groupes de sujets âgés (60-69 ans/70-74 ans/75-79 ans/80-84 ans). [142,143 ,144].

#### **IV.4-5 Reproduction**

La carence en zinc affecte négativement la reproduction à la fois chez les mâles et les femelles. Toutes les hormones et un grand nombre d'enzymes impliquées dans la reproduction sont sensibles pendant la carence en zinc. En particulier, le zinc est essentiel pour la synthèse et la sécrétion d'hormones lutéinisante et hormone folliculo-stimulante, la différenciation des gonades, et la fertilisation. Les doigts de zinc exercent des contrôles importants sur les effets biologiques des oestrogènes et androgènes éléments de l'ADN qui tourne sur les gènes actifs dans la synthèse des protéines au cours de la première grossesse. Le zinc est impliqués dans la formation des prostaglandines requises pour l'entretien de la grossesse et également important à parturition d'initier les contractions utérines [38].

#### **IV.4-6 La fonction immunitaire**

La carence en zinc réduit la prolifération et la sécrétion des cytokines. Ainsi, une atrophie du thymus et une lymphopénie sont caractéristiques bien connues de la carence en zinc chez l'homme. Les cytokines sont nécessaires au développement adéquat et la fonction d'une gamme de cellules impliquées dans les réponses immunitaires, et les variations de la production de cytokines telles rapportés comme l'interleukine-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, l'interféron- (INF-), le facteur de nécrose INF, et tumorale (TNF-) reflètent probablement la tentative de cellules du génome de s'adapter à la contrainte de zinc sous-optimale [54].

La carence en zinc affecte l'équilibre entre les cellules Th-1 et Th-2, un facteur essentiel dans l'immunité à médiation cellulaire. Le zinc a été utilisé avec succès pour restaurer l'immunité en fonction du syndrome de malabsorption spécifique de zinc connu sous le nom acrodermatitis enteropathica ainsi que d'autres morbidités .

La carence en zinc et immunodéficience ont été examinés de manière approfondie dans certain nombre de publications. Hypozincuria est une manifestation clinique d'infestation du VIH-SIDA et la thérapie de zinc a été montrée d'augmenter le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> et réduire l'incidence des infections bactériennes chez les patients infectés par le VIH. Les sels de zinc sont de plus en plus gagnés la faveur comme médicament sans ordonnance pour réduire la durée et la gravité des rhumes [54].

#### **IV.4-7 cerveau**

Une carence en zinc peut causer une dépréciation du système nerveux central (CNS) :

(a) Dysfonctionnement du SNC est une caractéristique clinique de premier plan dans la plupart des cas de acrodermatitis enteropathica, une anomalie génétique associée avec le syndrome de carence en zinc, et (b) marquée une amélioration de la fonction immunitaire est atteinte avec la thérapie du zinc. La carence en zinc dans la santé humaine [55].

#### **IV.4-8 Carence en Zinc et SIDA**

Des études cliniques récentes démontrent aussi que la supplémentation en zinc à faibles doses chez des patients souffrant de SIDA peut avoir un effet bénéfique [145].

En effet, un déficit en zinc a lieu dans plus de 50 % des cas, 231 patients HIV+ ont été suivis durant 18 mois dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Comparativement au placebo, le zinc a aidé à maintenir le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> et à réduire de 50 % la proportion de personnes souffrant de diarrhée. Les chercheurs ont analysé des données recueillies auprès d'un sous-groupe de 40 personnes : 20 personnes recevant le placebo et 20 autres recevant du zinc. Tous les participants en question suivaient une multi thérapie qui avait supprimé leur charge virale. Quatre cas d'échec immunologique (compte de CD4<sup>+</sup> sous la barre des 200 cellules) se sont produits dans ce sous-groupe, chacun chez une personne recevant le placebo. Cette différence entre le groupe zinc et le groupe placebo est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au seul hasard. Les chercheurs recommandent aux médecins d'ajouter des suppléments de zinc à faible dose au traitement antirétroviral de leurs patients séropositifs. Il est à noter que les bienfaits potentiels du zinc ont été renforcés dans un éditorial signé par des chercheurs de Harvard [146].

#### **IV.4-9 Carence en zinc et insulino-résistance**

En 1966, Quaterman et *al.* démontre qu'un régime induisant une carence en zinc chez le rat diminue la capacité du pancréas à sécréter de l'insuline en réponse à une charge en glucose [147]. Quelques années plus tard, Boquist et *al.* met en évidence une perte de tolérance au glucose sans changement de la production en insuline chez des hamsters déficients après injection de glucose [148]. Cela a permis d'évoquer au moins deux conséquences d'une carence en zinc : une inhibition de la transmission du signal post-récepteur et une diminution de la sécrétion d'insuline. Faure et *al.* montre, en 1991, chez des rats carencés en zinc, une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline qui n'est pas contrebalancée par des injections croissantes d'insuline [149]. Il conclut que la carence en zinc provoquerait une insulino-résistance induite par des modifications, soit du récepteur à l'insuline, soit des mécanismes post-récepteurs. Une carence en Zn chez des souris *db/db* (induction de diabète de type 2 et d'insulino-résistance) exacerbe l'hyperglycémie et est associée à une réduction de l'insuline circulante [150].

Ces résultats suggèrent donc, également, qu'un apport faible en Zn aggrave le diabète par une réduction de l'assimilation du glucose par les tissus périphériques et/ou par une diminution de la disponibilité de l'insuline [149].

Les diminutions de l'assimilation du glucose et de la disponibilité de l'insuline seraient attribuées, respectivement, à une insulino-résistance périphérique et à un dérèglement de la sécrétion de l'insuline et /ou à une dégradation de l'insuline circulante [150]. La déficience en zinc est retrouvée dans les pathologies induisant une insulino-résistance, le diabète [151] les traumatismes sévères. L'hypozincémie résulte d'une hyperzincurie, d'une absorption intestinale perturbée ou d'une perte cutanée [152].

Chez le diabétique, une augmentation des pertes en Zn via l'urine est démontrée. Cependant, l'origine de ces pertes reste incomplètement résolue. En effet, il y a une hypozincémie et une diminution du stock de Zn tissulaire simultanées. L'hyperzincurie, ou l'effet de l'insuline et de l'hyperglycémie sur le Zn tissulaire en seraient la cause. L'hypothèse d'une déficience rénale et plus particulièrement d'un défaut de réabsorption tubulaire du zinc a été démontrée. Par contre, les pertes tissulaires, cellulaires et plasmatiques ne sont pas retrouvées systématiquement. Une augmentation de l'absorption intestinale du zinc est proposée pour expliquer la compensation des pertes urinaires [153].

#### **4-10 Pathologies néonatales**

Les conséquences de la carence gestationnelle en zinc peuvent se manifester, pour le nouveau-né, par la prématurité, un faible poids, l'apparition de malformations. Le retard de croissance est très fréquent lorsque les mères fument, car le tabagisme entraîne une baisse du zinc leucocytaire et augmente le taux de cadmium tissulaire qui agit comme un antagoniste du zinc. La principale traduction tératogène (térato = "monstruosité", anomalie) de la carence en zinc semble être un défaut de fermeture de la gouttière neurale. Une hypozincémie peut être trouvée chez des mères ayant donné naissance à un enfant malformé. L'alcool et les médicaments peuvent aussi provoquer un effet tératogène potentialisé par la carence gestationnelle en zinc. [154]

#### **IV. 4-11 Pathologie digestive et hépatique**

Dans la maladie de Crohn, on note une hypozincémie, une hyperzincurie, une baisse de zinc dans les cheveux. Malgré un apport en zinc normal, une malabsorption du zinc et une augmentation des pertes urinaire et des pertes intestinales par des diarrhées ou des fistules seraient à la base de retards de croissance, d'hypogonadisme, de lésions de la peau ou de troubles oculaires et visuels. La carence en zinc est une des causes des processus inflammatoires. La maladie coeliaque est souvent associée à une hypozincémie et à une anomalie de la gustation. La diminution du métabolisme du zinc est en rapport avec la gravité de la maladie [154].

-Dans les résections intestinales importantes, une hypozincémie et une hypozincurie ont été mises en évidence: la diminution de la surface d'absorption et de réabsorption du zinc, ainsi que des pertes accrues de ce métal par les diarrhées fréquemment rencontrées dans ces maladies expliqueraient l'apparition de ces carences, bien que les apports en zinc soient normaux. Certains des signes de l'acrodermie entéropathique retard de croissance et immunodéficience se retrouvent chez ces patients[154].

Dans les pancréatites, l'absorption, la réabsorption et les sécrétions intestinales du zinc sont diminuées. La zincémie est abaissée ou normale et le zinc urinaire augmente. Par contre, rares sont les lésions cliniques évoquant la carence en zinc, sauf parfois des troubles du goût et de la vision nocturne[154].

.



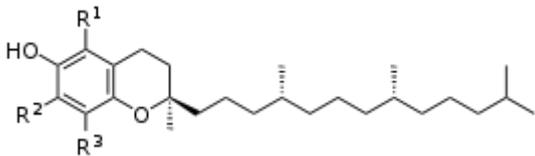
**V. l'effet de la  
supplémentation en  
vitamine E en cas de  
carence en zinc**

La vitamine E est un puissant antioxydant liposoluble. Elle a été découverte en 1922 par Evans et Bishop. C'est un composé amphiphile, capable de s'insérer dans les membranes cellulaires. Il existe au moins 8 tocophérols à action vitaminique E [155]

### V. 1 – Structure de la vitamine E

La forme  $\alpha$ - tocophérol est la plus active et la plus abondante dans les céréales Habituellement utilisées. Elle peut être synthétisée Chimiquement ou isolée des huiles végétales L'activité enzymatique est exprimée en UI ou en mg d'acétate de tocophérol (1mg = 1 UI; 1 mg de tocophérol, forme naturelle, correspond à 1,36 UI [156].

**tableau 4** : Structure dénomination des quatre tocophérols : de la vitamine E  
(Larbier and Leclercq, 1992)

Substituant des tocophérols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Nom
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\alpha$ -tocophérol
	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	$\beta$ -tocophérol
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\gamma$ -tocophérol
	H	H	CH <sub>3</sub>	$\delta$ -tocophérol

### V. 2- Apport et besoin en vit E

Les apports nutritionnels conseillés sont de 4 mg pour le nourrisson et de 15 mg pour l'adulte. Les apports sont fréquemment inférieurs aux recommandations. L'activité biologique et L'hétérogénéité chimique des tocophérols, ainsi que la grande variabilité de leur concentration dans les aliments en fonction des conditions de récolte (teneur optimale en été), stockage et préparation, rend l'estimation des apports moyens journaliers difficile, dans l'alimentation des pays occidentaux. Les besoins sont fonction de la ration alimentaire, et notamment des apports en acides gras polyinsaturés et en sélénium[157].

**Tableau 5** : Les Apport en vitamine E

Ages	Apport(RDA) (mg)
6 mois	4
7-12 mois	5
1-3 ans	6
4-8 ans	7
9-13 ans	11
14 plus	15

Les besoins en vitamine E sont compris entre 4 et 15 mg par jour, et ils sont largement assurés par une alimentation normale. Ils sont plus élevés chez les femmes enceintes ou qui allaitent (15mg par jour).-ces besoins sont d'autant plus élevés que l'alimentation est plus riche en graisses polyinsaturées (graisses d'origines végétale), car la vitamine E a un rôle protecteur contre l'oxydation de ces graisses[158].

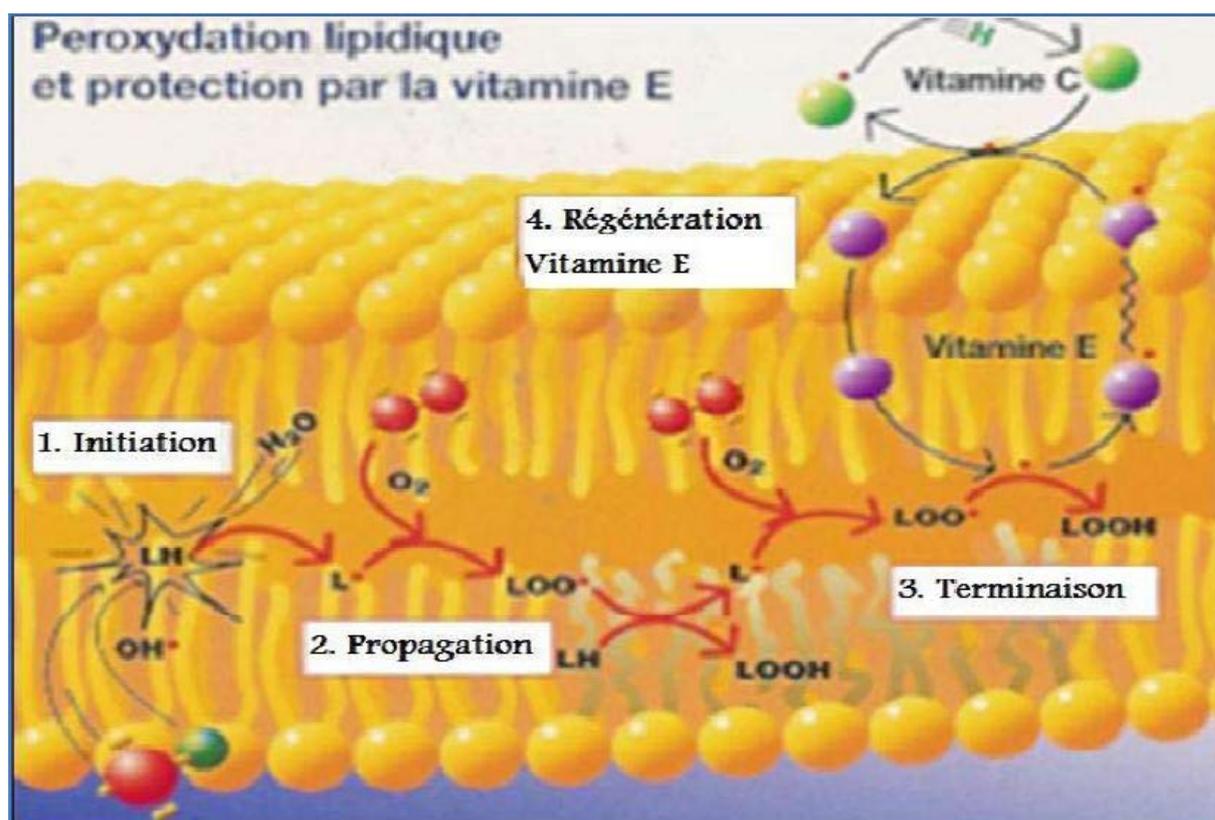
### **V.3- Métabolisme du vitamine E**

L'absorption intestinale de la vitamine E dépend de l'intégrité de la muqueuse intestinale, de la présence des lipases pancréatiques et de l'excrétion hépatique des sels biliaires comme pour toutes les vitamines liposolubles. La vitamine E se retrouve ensuite dans le sang sous forme libre puis rapidement liée aux lipoprotéines (VLDL, LDL). Son catabolisme produit des composés glycuronés de l'acide tocophéronique [158].

### **V.4- Rôle antioxydant**

La vitamine E joue principalement son rôle d'antioxydant dans les membranes biologiques. Les mitochondries, qui sont génératrices de radicaux libres et qui contiennent de forts taux de vitamine E dans leur membrane lipidique, constituée d'acide gras polyinsaturés et soumis au oxydant. Le potentiel antioxydant de l' $\alpha$  tocophérol est important malgré sa faible concentration membranaire .La vitamine E maintient notamment la stabilité des membranes cellulaires riches en acides gras insaturés des hématies, et l'intégrité des capillaires sanguins [159]

La peroxydation lipidique des phospholipides membranaires est un facteur de désorganisation et de dysfonctionnement cellulaire qui modifie la perméabilité et la fluidité de la membrane. Le principal antioxydant liposoluble, la vitamine E a une action privilégiée pour limiter ce type de réactions (figure12). Elle intervient en interrompant la phase de propagation radicalaire des acides gras insaturés (AGI). Les tocophérols sont oxydés par  $RO^\bullet$ ,  $ROO^\bullet$ ,  $O_2^\bullet$  - En quinones et semi-quinones [159].



**Figure 12 :** Réactions de la peroxydation lipidique et protection par la vitamine E  
(Daum-badouard, 2006)

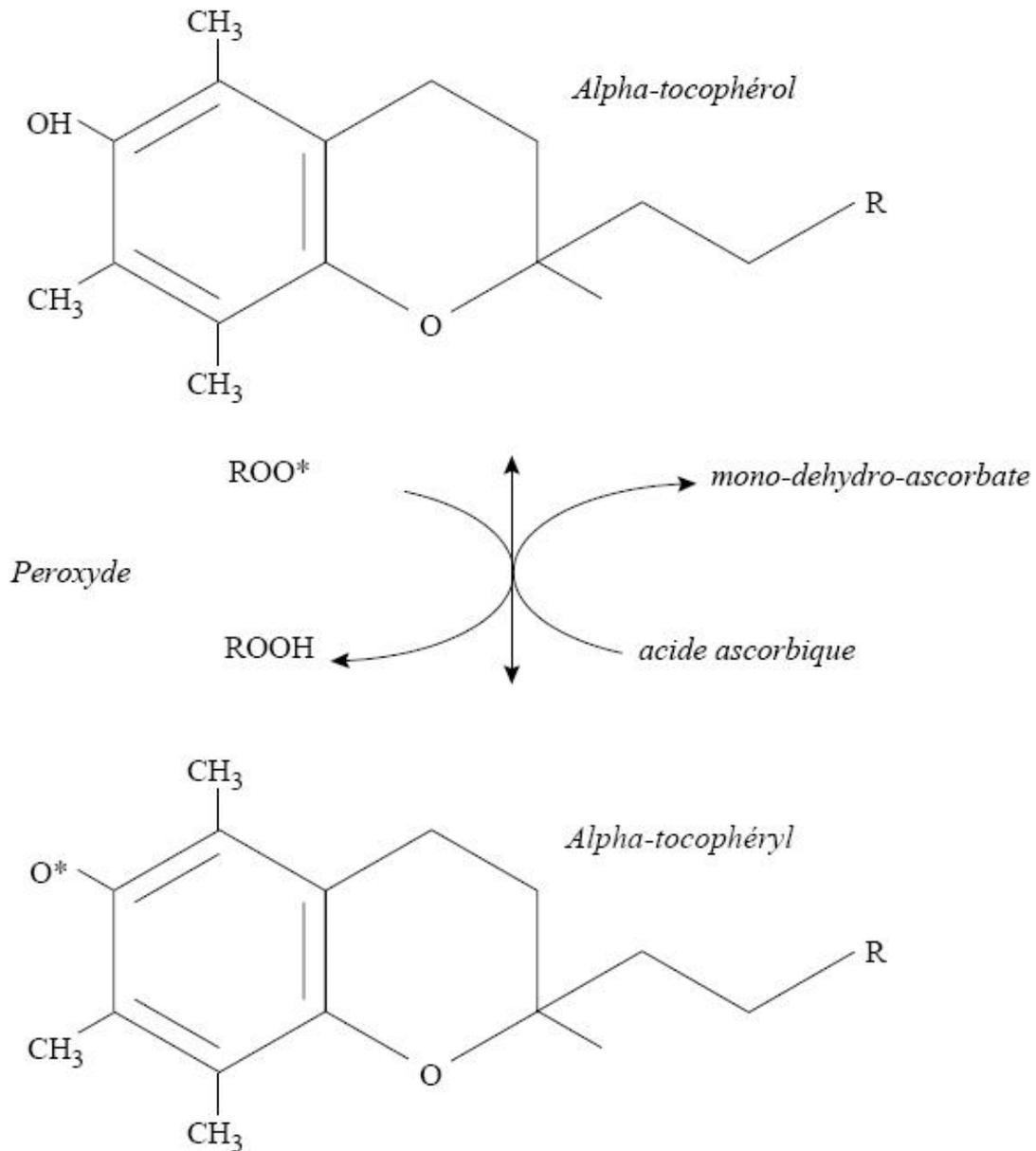
Les tocophérols inhibent les oxydations induites par l'oxygène singulier. L' $\alpha$ -tocophérol a une meilleure efficacité que le bêta et le delta. 40 à 120 molécules d'oxygène singulier peuvent être neutralisées, avant que ce tocophérol ne soit détruit. Cette activité est cependant 50 fois moindre que si elle était réalisée par les caroténoïdes [160].

La vitamine E protège aussi de l'oxydation d'autres vitamines (dont la vitamine A), des hormones et des enzymes. Un manque de sélénium et de vitamine E affecte la conversion de la méthionine en cystéine **[160]**

La vitamine E prévient la dégénérescence musculaire et hépatique. Elle protège également la membrane des spermatozoïdes pendant la dilution et la conservation par le froid du sperme : en augmentant l'apport alimentaire de vitamine E chez le dindon, le coq, le jars, on augmentant la quantité de vitamine E dans le sperme, et par conséquent la stabilité des membranes des spermatozoïdes **[161]**.

L'une des principaux radicaux libres qui interagit avec la vitamine E est le peroxyde (ROO°) où il réagit avec la vit E 1000 fois plus rapide que son interaction avec des acides gras insaturé. Le tocophérol porteur d'un radical peut réagir avec un nouveau radical libre pour former une espèce neutre, ou être régénéré par la vitamine C, le glutathion ou le coenzyme Q10 **[161]**.

Réduction d'un radical peroxyde au sein d'un acide gras par l'alpha-tocophérol (vitamine E). L'alpha- tocophérol ainsi formé est réduit en alpha-tocophérol par oxydation de l'acide ascorbique( figure 13)



**Figure13** : Réduction d'un radical peroxyde au sein d'un acide gras par l'alpha-tocophérol

### V.5- La Supplémentation en vitamine E

Après notre recherche bibliographique on a trouvé peu de recherche effectué sur l'impact sur de la vit E sur l'effet oxydatif de la carence en zinc

Bettger et ces collaborateurs(1983) ont rapporté que la supplémentation en vit E des poussins carencés en zinc, réduit significativement la sévérité de la peau. La

Supplémentation en vitamine E a été suggérée comme un moyen possible de contrôler les complications diabétique [162.163]

L'administration de la vitamine E peut être nécessaire pour empêcher les dommages lipidiques par les radicaux libres d'oxygène et donc des signes de la carence en zinc chez les patients diabétique [164]

La concentration de glucose dans le sang chez les animaux nourris avec un régime alimentaire carencé en zinc était supérieure à celle de groupes suffissent en zinc. Il peut s'agir de altération du glucose utilisé par les tissus ou à une augmentation du taux de production de glucose endogène le zincsérique, du fémur, du pancréas et les concentrations du zinc dans les testicules des rats carencé en zinc étaient inférieure à celle du groupe témoin [165]. Ces résultats, indiquant l'effet de régime alimentaire faible en zinc sur l'état de zinc du corps [166]

Chez les rats qui ont reçu un régime carencé en zinc le cholestérol, les triglycérides plasmatiques ont été significativement plus élevés que celle du groupe qui à reçu un régime adéquat en zinc et cela peut être du au catabolisme des lipides et des protéines. Une étude a révélé que certains symptômes et signes associés avec la carence en zinc chez les rats diabétiques peut être empêchés par La supplémentation en vitamine E. Le gain de poids corporel des rats diabétiques nourris avec un régime alimentaire carencé en zinc et suplimentation en vitamine E était plus élevée que celle de groupe carencé en zinc ; Ceci est en accord avec les résultats obtenus par Kott et coll 1998 qui a noté une augmentation du gain de poids corporel chez les rats supplémentés en vitamine E [167].

Hurley et coll ,1983. ont observé une augmentation en concentration du zinc plasmatique chez les rats supplémentés en vitamine E . Le zinc et la vitamine E semblent interagir pendant le transport à travers les membranes biologiques s'effectue d'une manière en fonction de leurs concentrations dans la membrane. leur étude la glycémie à été réduite chez les animaux qui ont reçu un régime carencé en zinc et supplémenté avec la vitamine E par rapport au groupe carencé en zinc. La supplémentation de la vitamine E est capable de modifier les récepteurs de l'insuline dans les tissus musculaires ou adipeux par l'augmentation de mouvement de la membrane [168].

Hurley et coll 1983. ont également observés, des réductions significatives des taux de cholestérol, triglycérides et urée chez les rats carencé en zinc et

supplémenté en vitamine E. Ces résultats confirment celui de Jain et al 1998, qui ont déclaré que la supplémentation en vitamine E peut réduire le taux de cholestérol et du triglycéride chez les patients diabétiques. [169]

L'activité des transaminases GOT et GPT ont été diminuée chez le groupe carencé en zinc tandis que leur taux en été rétabli (normalisé) après la supplémentation en vitamine E ce qui prouve que la supplémentation est capable d'administrer la faible fonction hépatocellulaires. Chez les rats diabétiques carencé en zinc les protéines totales ont diminuées, ce qui peut être dû au microprotéinurie, qui est un marqueur important de la néphropathie diabétique et il peut être aussi dû à une réduction de la synthèse des protéines chez les groupes carencé en zinc [170].

La supplémentation en vitamine E a provoqué une augmentation du taux des protéines sériques ce qui peut être dû à la résistance à l'insuline hépatique diminuée permettant à ce dernier de stimuler l'incorporation des acides aminés dans les protéines. La diminution de la concentration en GSH chez les rats diabétiques carencé en zinc, peuvent être dues au stress oxydatif, la réduction de la production d'antioxydants était due à l'augmentation des métabolites de l'oxygène, qui ont provoqué une diminution de l'activité du système de défense antioxydant. Le niveau de glutathion élevé chez les animaux diabétiques qui ont reçu de la vitamine E suggère que la vitamine E réduit le niveau des radicaux libres ainsi l'augmentation des niveaux d'antioxydants des rats diabétiques à normal [171].



# **VI. Conclusion**

## **VI. Conclusion**

Après les résultats de notre recherche biographiques on conclut que l'effet oxydatif de la carence en zinc est responsable de l'apparition d'importants remaniements induisant par un stress oxydatif

La carence en zinc a induit une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation de MDA), des protéines oxydées, des dommages d'ADN. La carence en zinc elle a un effet sur le métabolisme des enzymes anti oxydant tel que : le SOD, le GPX et aussi sur le système antioxydant GSH, ces changements sont corrigés par la supplémentation en vitamine E.

La vitamine E a réduit l'effet oxydatif de la carence en zinc. Ceci est expliqué par le pouvoir antioxydant de la vitamine E à réduire le stress oxydatif provoqué par la carence en zinc.

# Référence

- [1] Widdowson, E.M. chemical analysis of the body. In :Brozek, J, ed, *Human body composition*, Oxford, pergamon press ; 1965,p,31
- [2] Hambidge, K.M., hambidge, C., Jacobs, M.A. & Baum, J.D. *pediat*. 1972. RES.6, 868
- [3] Underwood, E.J. trace elements in humane and animal nutrition, 3 éd., new york, Academic press ;1971, p 208
- [4] Schroeder, H.A. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1971, 24.562
- [5] Parat, M.O., Richard M.J., Beani, J.C. & Favier, A. Involvement of zinc in intracellular oxidant/antioxidant balance. *Biol Trace. Elem. Res.* 1997; 60: 187-204.
- [6] Koh, J.Y. Induction of an immediate early gene egr-1 by zinc through extracellular signal-regulated kinase activation in cortical culture: its role in zinc-induced neuronal death. *J Neurochem* 1999; 73: 450-456.
- [7] Petit, P. & Zarski, J.P. Les steato-hépatiques non alcooliques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2000 ; 24 : 157-159.
- [8] Gerrard J.M., Peller J., Raog, H.R., White J.G. Interaction of zinc and arachidonic acid. *Prostaglandins and medicine*, 1981; 6: 91-9
- [9] Seve M, Favier A, eds. *Métabolisme du zinc*: Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS). (2002).
- [10] Goyer Ra. toxic effects of metals. In : Casarett & Doull's toxicologie, 5 ed. New -york, Mc graw-Hill, 1995 : 720-721.
- [11] Arbete Och Halsä, Consensus report for zinc. scientific Basis for Swedish Occupational Standards III, 1982. (24) :99-103.
- [13] Jakubovski M-Zinc and cadmium. Patty's toxicologie 5ed. Vol. 2. New york ;2001 :253-325.
- [14] Rais. Toxicity summary for Zinc and Zinc compounds. Toxicity profiles, . gov /tox/ profiles .www.risk.lst.ornl.1992.
- [15] Atsdr, Toxicologie profile for zinc (www.astr.cdc.gov/toxpro2.html) 1994.
- [16] Landown AB -interspecies variations in response to topical application of selected zinc compound. *Food & chimicale toxicology*. 1991 ; 29 (1) : 57-64.
- [17] Zinc oxyde. in : Base de données acgih. Tlfs and othel occupational exposure values. Cinnati :acgih :1995.
- [18] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Apports nutritionnels de référence pour la vitamine A, la vitamine K, l'arsenic, le bore, le chrome, le cuivre, iode, fer, manganèse, molybdène, nickel, silicium, vanadium, zinc et. Washington, DC: National Academy Press, 2001.

- [ 19] Whittaker P. Fer et interactions de zinc chez les humains. *Am J Clin Nutr.* 1998 ; 68:442 S-6.
- [20] Broun ER, Greist A, Tricot G, Hoffman R. ingestion excessive de zinc. A cause réversible de l'anémie sidéroblastique et la dépression de la moelle osseuse. *JAMA* .1990; 264:1441-3.
- [21] Willis MS, Monaghan SA, ML Miller, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, et al. Carence en cuivre zinc-induite: un rapport de trois cas initialement comptabilisés à l'examen de la moelle osseuse. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123:125-31.
- [22] Age-Related Eye Disease Study Research Group. A, contrôlée par placebo, essai clinique randomisé de supplémentation à forte dose de vitamines C et E, bêta-carotène et de zinc pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la perte de vision: AREDS rapport no. . 8 *Arc Ophthalmol* 2001; 119:1417-36.
- [23] Lomaestro BM, bailli GR. interactions d'absorption avec les fluoroquinolones. Mise à jour 1995. *Drug Saf.* 1995; 12:314-33.
- [24] Penttilä O, H Hurme, Neuvonen PJ. Effet du sulfate de zinc sur l'absorption de la tétracycline et la doxycycline dans l'homme. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9:131-4
- [25 ] Natural Medicines Comprehensive Database. Zinc.
- [26] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, V Johnson, Dick RD, Wang Y. traitement de la maladie de Wilson avec le zinc: XI. Interactions avec d'autres agents de anticopper. *J Am Coll Nutr.* 1993; 12:26-30.
- [27] Wester PO. L'excrétion urinaire de zinc pendant le traitement avec différents diurétiques. *Acta Med Scand* 1980; 208:209-12.
- [ 28] FAVIER.A.E. The role of zinc in reproduction hormonal mechanisms.*Biol. Trace Element Res.* 1992,32 :363-382.
- [28] Scott DA. Crystalline insulin. *Biochem J.* 1934. 28, 1592-602 1.
- [29] Kenner KA, Anyanwu E, Olefsky JM, Kusari JProtein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of insulin- and insulin-like growth factor-I-stimulated signaling. *J Biol Chem.* . 1996. 271,19810-6.
- [30] Haase H, Maret W. Intracellular zinc fluctuations modulate protein tyrosine phosphatase activity in insulin/insulin-like growth factor-1 signaling. *Exp Cell Res.*2003. 291, 289-98.
- [31] Haase H, Maret W. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals.* 2005. 18, 333-8.

- [32] Prasad AS. « Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model » *Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 403-12.
- [33] Dardenne M. « Zinc and immune function » *European Journal of Clinical Nutrition* ;(2002 ; 56, Suppl 3, S20 – S23.
- [34] Wellenreuther G *et al.* « The ligand environment of zinc stored in vesicles » *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2009; 380:198-203
- [35] Arnaud, J., Favier, A. Le zinc. In : Les oligo-éléments en médecine et en biologie. Coordonnateur P. Chappuis. Ed Lavoisier TEC & DOC, 1991 ; 347-388.
- [36] Freake HC, Zinc: Physiology. In "Encyclopedia of Human Nutrition" Caballero B, Allen L, Prentice A (eds). Academic Press, San Diego. 2006, 447-454
- [37] Davis SR and Cousins RJ. Metallothionein expression in animals: a physiological perspective on function. *Journal of Nutrition* ,2000 . 130, 1085-1088.
- [38] Importance mondiale de carence en zinc chez l'homme. [En ligne] .  
<http://www.eolss.net/Eolss-sampleAllChapter.aspx>. Consulté le: [16-04-2014].
- [39] Hirano T, Murakami M, Fukada T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki T. Roles of Zinc and Zinc Signaling in Immunity: Zinc as an Intracellular Signaling Molecule. *Adv Immunol.* 2008. 97C, 149-76.
- [40] Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect.* 102 Suppl. 1994. 2, 5-46.
- [41] Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003. 133, 1452S-6S.
- [42] Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr.* 2000. 130, 1399S-406S.
- [43] King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ. Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes during zinc deficiency in mice. *J Nutr.* 2002. 132, 974-9.
- [44] Moore JB, Blanchard RK, McCormack WT, Cousins RJ. cDNA array analysis identifies thymic LCK as upregulated in moderate murine zinc deficiency before T-lymphocyte population changes. *J Nutr.* 2001. 131, 3189-96.
- [45] Bao B, Prasad AS, Beck FW, Godmere M. Zinc modulates mRNA levels of cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003. 285, E1095-102.
- [46] Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, Iguchi M, Hojyo S, Fukada T, Yamashita S, Kaisho T, Akira S, Murakami M, Hirano T. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol.* . 2006. 7, 971-7.

- [47] Kabu K, Yamasaki S, Kamimura D, Ito Y, Hasegawa A, Sato E, Kitamura H, Nishida K, Hirano T. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *J Immunol*. 2006. 177, 1296- 305.
- [48] Connell P, Young VM, Toborek M, Cohen DA, Barve S, McClain CJ. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr*. 1997. 16, 411-7.
- [49] Cousins RJ, Leinart AS. Tissue-specific regulation of zinc metabolism and metallothionein genes by interleukin-1. *Faseb J*. 1988. 2, 2884-90.
- [50] Schroeder JJ, Cousins RJ. Interleukin-6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990. 87, 3137-41.
- [51] Huse M, Eck MJ, Harrison SC. A Zn<sup>2+</sup> ion links the cytoplasmic tail of CD4 and the Nterminal region of Lck. *J Biol Chem* . 1998. 273, 18729-33.
- [52] Makarova KS, Aravind L, Koonin EV. A novel superfamily of predicted cysteine proteases from eukaryotes, viruses and Chlamydia pneumoniae. *Trends Biochem Sci*. 2000. 25, 50-2.
- [53] Beyaert R, Heyninck K, Van Huffel S. A20 and A20-binding proteins as cellular inhibitors of nuclear factor-kappa B-dependent gene expression and apoptosis. *Biochem Pharmacol* . 2000. 60, 1143-51.
- [54] Shirasawa S, Harada H, Furugaki K, Akamizu T, Ishikawa N, Ito K, Tamai H, Kuma K, Kubota S, Hiratani H, Tsuchiya T, Baba I, Ishikawa M, Tanaka M, Sakai K, Aoki M, Yamamoto K, Sasazuki T. SNPs in the promoter of a B cell-specific antisense transcript, SAS-ZFAT, determine susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet* . 2004. 13, 2221-31.
- [55] Frederickson CH, Won Suh S, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the Zn-containing neuron. *J Nutr* 2000;130:1471-83 .
- [56] Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85(suppl2):S139-S145.
- [57] Levenson CW. Zinc: the new antidepressant? *Nutr Rev* 2006;64:39-42.
- [58] Sarazin M, Alexandre C, Thomas T. Influence on bone metabolism of dietary trace elements, protein, fat, carbohydrates and vitamins. *Joint Bone Spine* 2000;67:408-18.
- [59] Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, Ciarapica D, Hininger- Favier I, Polito A, et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the Zenith study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(suppl2):S73-S78.

- [60] Salgueiro MJ, Weill R, Zubillaga M, Lysionek A, Caro R, Goldman C, et al. Zinc deficiency and growth: current concepts in relationship to two important points: intellectual and sexual development. *Biol Trace Elem Res* 2004;99:49-69.
- [61] Lowe NM, Frazer WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis. *Proc Nutr Soc* 2002;61: 181-5.
- [62] Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1803-9.
- [63] Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:253-8
- [64] FAURE, H.S., FAVIER, A., AND PEYRIN, G.C. Zinc in surgery. *Journal of Nutritional Medicine*. 1992; 3: 129-136.
- [65] Chvapil, M. New aspects in the biological role of zinc : a stabiliser of macromolecules and biological membranes. *Life Sci*, 1973; 13: 1041-1049.
- [66] Reed, B.R., and Clark, R.A. Cutaneous tissue repair: practical implications of current knowledge. II *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 919-941.
- [67] Morrison SA, *Zinc deficiency: a cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics*. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 276-281
- [68] Cohen, P., Connell, P., Young, V.M., ToBporek, M., D.A., Barvf, S., McClain, C.J. ET AL. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr* .1997; 16: 411-417.
- [69] Chai, F., Tuang-Tran, A.Q., Evdokiou, A., Youg, G.P., Zalewski, P.D. Intracellular zinc depletion induces caspase activation and p21Waf1/Cip1 cleavage in human epithelial cell lines. *J Infect Dis* 2000; 182 (suppl1) : s85-s92.
- [70] Seve, M., Favier, A. Metabolisme du zinc. *Encycl Med Chir*. 2002; 10: 359-D-10
- [71] Les troubles du goût (Les dysgueusies) Diagnostic et traitements [En ligne] [www.biodenth.be](http://www.biodenth.be) Consulté le: [16-04-2014].
- [72] Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet- Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN.VIT.AOX. geriatric network. *Arch Intern Med* 1999;159:748-54.
- [73] Prasad AS. Effects of Zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:1-20.
- [74] Chvapil M, Ryan JN, Elias SL, Peng YM. Protective effect of zinc on carbonyl tetrachloride-induced liver injury in rats. *Exp Mol Pathol*. 1973. 19, 186-96.

- [75] Favier A. Zinc-ligand interactions and oxygen free radicals formation in Handbook on metalligand interactions in biological fluids. In G Berthon ed. *Bioinorganic chemistry*; New York: Marcel Dekker. 1995. pp. 876-87..
- [76] Berger MM, Cavadini C, Chiolero R, Guinchard S, Krupp S, Dirren H. Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. *Nutrition*. 1994. 10, 327-34; discussion 52.
- [77] Wilson RL. Zinc and iron in free radicals pathology and cellular control *Zinc in human biology*; pp. 1988. 147-72. Berlin: Springer-Verlag.
- [78] Forman HJ, Fridovich I. On the stability of bovine superoxide dismutase. The effects of metals. *J Biol Chem*. 1973. 248, 2645-9.
- [79] Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 2000. 130, 1447S-54S.
- [80] Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*. 2007. 137, 1345-9.
- [81] Koukay N, Laporte F, Favier A. Zinc et radicaux libres (étude *in vitro*). In A Favier, J Arnaud, H Faure eds. *Le zinc en médecine et biologie*; Paris: Editions Médicales Internationales .1987. pp. 64-8.
- [82] Chvalil M, Stankova L, Zukoski CT, Zukoski C. Inhibition of some functions of polymorphonuclear leukocytes by *in vitro* zinc. *J Lab Clin Med*. 1977. 19, 186-96.
- [83] Maret W. Metallothionein/disulfide interactions, oxidative stress, and the mobilization of cellular zinc. *Neurochem Int*. 1995. 27, 111-7.
- [84] Zavaleta N, Shankar AH, Meriardi M. 1998.
- [85] Gibson, RS © *Encyclopedia of Life Support Systems (encyclopédie) Humains: sa relation à la malnutrition et les stratégies pour sa prévention*
- [86] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Apports nutritionnels de référence pour la vitamine A, la vitamine K, l'arsenic, le bore, le chrome, le cuivre, iode, fer, manganèse, molybdène, nickel, silicium, vanadium, zinc et. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- [87] Hambidge KM, la carence en zinc légère sur des sujets humains. Dans: Mills CF, éd. *Zinc en biologie humaine*. New York, NY: Springer-Verlag, 1989:281-96.
- [88] Nader TH, CJ van den Hamer, Baadenhuysen H, Jansen JB. La valeur des méthodes pour déterminer la carence en zinc chez les patients atteints de la maladie de Crohn. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:514-23.
- [89] Valberg LS, Flanagan PR, Kertesz A, Bondy DC. L'absorption du zinc dans la maladie inflammatoire de l'intestin. *Creusez Dis Sci*. 1986 juillet, 31 (7) :724-31.
- [90] Prasad AS. La carence en zinc. *BMJ* 2003; 326:409-10.

- [91] Prasad AS. La carence en zinc: sa caractérisation et le traitement. *Met ions Biol Syst* 2004; 41:103-37.].
- [92] Hunt JR. Biodisponibilité du fer, du zinc et autres oligo-éléments de l'alimentation végétarienne. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (3 Suppl): 633S-9S.
- [93] American Dietetic Association, Les diététistes du Canada. Position de l'American Dietetic Association et Les diététistes du Canada: les régimes végétariens. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:748-65.
- [94] Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriardi M. contribution potentielle de la supplémentation en zinc pendant la grossesse à la survie de la mère et de l'enfant. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 499S-508S.
- [95] Krebs NF. La supplémentation en zinc pendant l'allaitement. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 509S-12S.
- [96] Hambidge KM, Krebs NF. La carence en zinc: un défi particulier. *J Nutr* 2007; 137:1101-5.
- [97] Leonard MB, BS Zemel, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. statut de zinc plasmatique, la croissance et la maturation chez les enfants atteints de drépanocytose. *J Pediatr* 1998; 132:467-71.
- [98] Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effet de la supplémentation en zinc sur la croissance et la composition corporelle chez les enfants atteints de drépanocytose. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:300-7.
- [99] Prasad AS. La carence en zinc chez les patients atteints de la maladie à hématies falciformes. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:181-2.
- [100] Navarro S, R Valderrama, To-Figueras J, Gimenez A, Lopez JM, Campo E, et al. Rôle du zinc dans le processus de fibrose pancréatique dans une pancréatite chronique alcoolique. *Pancréas* 1994; 9:270-4.
- [101] .Maret W, Sandstead HH. exigences de zinc et les risques et les avantages de la supplémentation en zinc. *J Biol Med Trace Elem* 2006; 20:3-18.
- [102] Wang LC, Busbey S. Images en médecine clinique. Acquis enteropathica de acrodermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352:1121.
- [103] Espagne RI, Leist TP, De Sousa EA. Lorsque métaux concurrence: un cas de carence en cuivre myélonuropathie et l'anémie. *Nat Clin Pract Neurol*. Fév 2009; 5 (2) :106-11.
- [104] Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, et al. L'apport alimentaire de vitamines, minéraux et fibres de personnes âges de 2 mois et plus dans les États-Unis. Troisième Santé nationale et Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1986-1991

statistiques démographiques et sanitaires n ° 258. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 1994.

[105] Ervin RB, les apports Kennedy-Stephenson J. minérales de personnes âgées supplément des adultes et non consommateurs de suppléments de la troisième enquête sur la santé et l'examen national de nutrition. *J Nutr* 2002; 132:3422-7.

[106] Ho E, Ames BN. Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NFkappa B, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99, 16770-5.

[107] Oteiza PI, Olin KL, Fraga CG, Keen CL. Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes. *J Nutr*. 1995. 125, 823-9.

[108] Oteiza PL, Olin KL, Fraga CG, Keen .CLOxidant defense systems in testes from zincdeficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1996. 213, 85-91.

[109] Taylor CG, Bettger WJ, Bray TM. Effect of dietary zinc or copper deficiency on the primary free radical defense system in rats. *J Nutr*. 1988. 118, 613-21.

[110] Bray TM, Kubow S, Bettger WJ. Effect of dietary zinc on endogenous free radical production in rat lung microsomes. *J Nutr*. 1986. 116, 1054-60.

[111] DiSilvestro RA, Carlson GP. Effects of mild zinc deficiency, plus or minus acute phase response, on CCl4 hepatotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 1994. 16, 57-61.

[112] Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Horning B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am j Cardiol*. 91(suppl), 2003. 7A-11A.

[113] Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. (1991). 40, 405-12.

[114] Laight LW, Desai KM, Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. Pro-oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat. *br J Pharmacol*(1999).. 128, 269-71.

[115] Jenner P. Oxidative stress in Parkinson 's disease. *Ann Neurol*. 2003. 53, S26-S36.

[116] Smith MA, Rottkamp CA, Nunonura A, Raina AK, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochem Bioph Acta*. 2000. 1502, 139-44.

[117] Wassmann, S.Wassmann, K.Nickenig, G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten*. 2004.Vol 44: 381-386.

[118] Comhair,S.A.Erzurum,S.C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physio*.2000.Vol 283:246-255.

[119] Droge, K.S. Free radicals in physiological control of cell

function. *Physiol. Rev.* 2002. Vol 82 :47-95.

[120] Mates, J.M. Perez-Gomez, C. Nunez de Castro, I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999. Vol 32:595-603.

[121] Sen, C.K. (2001). Antioxidant and redox regulation of cellular signaling: Introduction. *Med. Sci Sports Exer.* 33 (3): 368-370.

[122] Welch, W.J. (1992). Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol. Rev.* 72: 1063-1081.

[123] Essig, D.A., and Nosek, T.M. (1997). Muscle fatigue and induction of stress protein genes: a dual function of reactive oxygen species. *Can. J. Appl. Physiol.* 22:409-428.

[124] Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000;130: 1447S– 54S.

[125] Falchuk KH. The molecular basis for the role of zinc in developmental biology. *Mol Cell Biochem* 1998;188:41– 8.

[126] Prasad AS, Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21:291–5.

[127] Record IR, Jannes M, Dreosti IE. Protection by zinc against UVA- and UVB-induced cellular and genomic damage in vivo and in vitro. *Biol*

[128] Pavletich NP, Chambers KA, Pabo CO. The DNA-binding domain of p53 contains the four conserved regions and the major mutation hot spots. *Genes Dev* 1993;7:2556– 64.

[129] Ames BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res* 2001;475:7– 20.

[130] Ho E, Courtemanche C, Ames BN. Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr* 2003;133:2543 –8.

[131] Montgomery I. et al., Physical exercise and sleep: the effect of the age, the sex of the subjects and type of exercise, *Acta Physiologica Scand.*, suppl 1988, 574:36-40.

[132] Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:253-8.

[133] Les Oligements Dans Les Cheveux. [En ligne]. WW Bioligo.CH /..les%20OE% 20 Dans %20 les%20Cheveux.PDF : [16-04-2014]

[134] Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85(suppl2):S139-S145.

[135] Salgueiro MJ, Weill R, Zubillaga M, Lysionek A, Caro R, Goldman C, et al. Zinc deficiency and growth: current concepts in relationship to two important points: intellectual and sexual development. *Biol Trace Elem Res* 2004;99:49-69.

- [136] Taneja S, Bhandari N, Bahl R, Bhan MK. Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months: a randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2005;146: 506-11.
- [137] Gardner JM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation and psychological stimulation: effects on the development of undernourished Jamaican children. *Am J Clin Nutr* 2005;82:399-405.
- [138] Prasad AS. Effects of Zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:1-20.
- [139] Meunier N, O'Connor JM, Maiani G, Kashman KD, Secker DL, Ferry M, et al. Importance of zinc in the elderly: The ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(suppl2):S37-S41.
- [140] Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Deboussis G, Herbein G, et al. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: Zincage study. *Biogerontology* 2006;7:339-45.
- [141] Simpson EE, Maylor EA, Rae G, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, Catasta G, et al. Cognitive function in healthy older European adults: The Zenith study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(suppl2):S26-S30.
- [142] Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS, Age-Related Eye Disease Study Research Group.. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;63:1705-7.
- [143] Baum MK, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. *Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV-infected adults*. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 15;50(12):1653-60
- [144] Quarterman J, Mills CF, Humphries WR. The reduced secretion of, and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1966. 25, 354-8.
- [145] Boquist L, Falkmer S, Havu N, Pihl E. Insulin biosynthesis, storage, and secretion: pancreatic islet cells and islet cells. *Lakartidningen*. 1968.65, 3603-7.
- [146] Faure P, Roussel AM, Martinie M, Osman M, Favier A, Halimi S. Insulin sensitivity in zincdepleted rats: assessment with the euglycaemic hyperinsulinic clamp technique. *Diabete Metab*. 1991. 17, 325-31.
- [147] Simon SF, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001. 226, 43-51.
- [148] Faure P, Roussel A, Coudray C, Richard MJ, Halimi S, Favier A. Zinc and insulin sensitivity. *Biol Trace Elem Res*. 1992. 32, 305-10.

- [149] Bishop GM, Dringen R, Robinson SR. Zinc stimulates the production of toxic reactive oxygen species (ROS) and inhibits glutathione reductase in astrocytes. *Free Radic Biol Med.* 2007. 42, 1222- 30.
- [150] Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr.* . (1973)103, 1739-44.
- [151] Konukoglu D, Turhan MS, Ercan M, Serin O. Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *J Nutr Biochem.* (2004). 15, 757-60.
- [152] Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Prac.* . (2006).21, 438-49.
- [153] El Yazigi A, Hannan N, Raines D. Effect of diabetic state and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients. *Diabetes Res.* (1993). 22, 67-75.
- [154] Williams RN, Rajput-Williams J, West J, Nigdikar S, Foote J, Howard A. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst.* (1995). 120, 887-90.
- [155] Bourre JM, Cleent M. La vitamine E : comparaison de l'efficacité d'incorporation de l'alpha-tocophérol dans les organes par rapport au gamma-tocophérol *Bull Acad Natl Med* 1996, 180 : 813-829
- [156] Jordan, F.T.W., Pattison, M. Poultry Diseases. 4th edition. London , GB. W.B. Saunders Company .(1996).p 546 .
- [157] Nielsen, F.H., Shuler, T.R., McLeod, T.G ., Zimmerman, T.J. (1984). Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanism in the rat. *Nutr.* 114: 1280-1288.
- [158] Larbier.M., Leclercq,B. Nutrition et alimentation des volailles. Paris, France : ESTEM. (1992). p 352 .
- [159] Jiang Q., Yin X., Lil M.A., Danielson M.L., Freiser H., Huang J. Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamine E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *proc. Natl. Sci. USA.* .(2008) 105: 20464-20469.
- [160] Combs, G.F. Jr., Bunk, M.J., Lavorgna, W. Vitamin E and selenium important in chick diet. *Feedstuffs USA.* .(1981).53 : 19, p 20.
- [161] Triebel, D. L'approvisionnement vitaminique des poules pondeuses. Neuillysur Seine, France : F. Hoffmann-La Roche .(1981)p 31 .
- [162] Surai, P.F. Vitamin E feeding of poultry males. In : Proceedings of the 19th World's Poultry Congress, Amsterdam, Netherlands, 19-24 September 1992.

Beekbergen, Netherlands : World's Poultry Science Association.(1992), volume 1: p 57.

[163] Martinek GG. Method for the determination of vitamin E (total tocopherol) in serum. Clin Chem 1964; 10: 1078.

[164] Kinalski M, Sledziewski A, Telejko B, et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. Acta Diabetol 2000; 37: 179.

[164] Hendricks DG, Mahoney AW. Glucose tolerance in zinc-deficient rats. Nutr 1972; 102: 1084.

[165] Williams RB, Mills CF. The experimental production of zinc deficiency in the rat. Brit Nutr 1970; 24: 989.

[166] Colev V, Badescus M, Paduraru J, Mandreci I, Bohotin C. Trouble métabolique dans le diabète sucre expérimental. M

[167] Kott RW, Thomas VM, Hatfield PG, Evans T, Davis KC. The influence of vitamin E supplementation during late pregnancy on lamb, mortality and ewe productivity. Am Vet Med Assoc 1998; 97: 97.ed Int 1994; 32: 71.

[168] Hurly LS, Dungan DD, Keen CL, Lonnerdal B. The effect of vitamin E on Zinc deficiency teratogenesis in rats. Nutr 1983; 113: 1875.

[169] Marvin L, Bierenbaum MD, Frank J, et al. The effect of supplemental vitamin E on serum parameters in diabetics, post coronary and normal subjects. Nutr Res 1985; 31: 1171.

[170] Jain SK, Krueger SK, McVie R, et al. Relationship of blood thromboxane-B2 with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type-1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21: 1511.

[171] Manning PJ, Sutherl WHF, Walker RJ, et al. Effect of high dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. Diabetes Care 2004; 27(9): 2166.

**TITRE :**

Effet oxydatif de la carence en zinc et la supplimentation en vitamine E

**Nature du diplôme :**

Master

**Résumé :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets éventuellement protecteurs des vitamines E sur certains paramètres indication de l'effort oxydatif (augmentation de la peroxydation lipidique en mesurant l'augmentation de MDA), l'effet sur l'activité des enzymes antioxydantes le GPX, le SOD et le système antioxydant le GSH

En conclusion, d'après l'étude bibliographique qui montre que la carence en zinc a des effets négatifs sur les paramètres mentionnés précédemment, la supplémentation de la vitamine E améliore certains paramètres par la protection contre l'effet oxydatif de la carence en zinc.

**Mots clés :** zinc ; vitamine E ; stress oxydant ; rats.

## **Résumé :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets éventuellement protecteurs des vitamines E sur certains paramètres indication de l'effort oxydatif ( augmentation de la peroxydation lipidique en mesurent l'augmentation de MDA),l'effet sur l'activités des enzymes antioxydant le GPX ,le SOD et le système antioxydant le GSH

En conclusion, d'après l'étude bibliographique qui montre que la carence en zinc à des effets négatif les paramètres mentionnés précédemment , la supplémentation de la vitamine E à améliorer certains paramètres par la protection contre l'effet oxydatif de la carence en zinc.

**Abstract :**

The aim of this study was carried out to investigate the possible protective effect of combined vitamin E on the parameters indicating of oxidative stress increased lipid peroxidation by measuring the increase (MDA), the effect on the activity of antioxidants GPX, SOD and GSH antioxidant system enzymes.

In conclusion the present investigation indicated that zinc deficiency had negative effect on the previous mentioned parameters. However, the supplementation of vitamin E was ameliorated some of these parameters and reduced the caused by zinc deficiency.

**Key words** : zinc, vitamin E, oxidative stress.